

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej mgr Doroty Kopeć**  
**„OCENA MOŻLIWOŚCI AUTOMATYCZNYCH METOD PLANOWANIA LECZENIA”**

Planowanie radioterapii jest procesem złożonym, który ostatecznie przekłada się na wynik samego procesu leczenia. Podstawową ideą planowania radioterapii jest uzyskanie wymaganego pokrycia dawką terapeutyczną objętości tarczowych i jak najlepsza ochrona narządów krytycznych. Rozwój technologiczny w zakresie technik napromieniania pozwolił na zwiększenie jednorodności rozkładu dawki w objętości tarczowej, lepsze dopasowania rozkładu dawki do objętości tarczowej oraz ograniczenie dawek w tkankach zdrowych. Jednakże wciąż jakość przygotowanych planów leczenia w dużym stopniu zależy od doświadczenia i wiedzy fizyków planujących. Kompromis pomiędzy pokryciem objętości tarczowej dawką przepisaną a osiągnięciem zakładanej ochrony narządów krytycznych zazwyczaj osiąga się przez wielokrotnie powtarzaną manualną zmianę funkcji celów optymalizacji. Taka metoda jest bardzo pracochłonna i dodatkowo nie zawsze zapewnia satysfakcjonujący końcowy rozkład dawki. Nie wiadomo również, czy osiągnięty został najlepszy rozkład z możliwych. Zdarza się ponadto, że nawet w jednym ośrodku są stosowane niespójne i różnie interpretowane kryteria akceptacji planów leczenia. Aby rozwiązać ten problem próbuje się wdrażać różne narzędzia (modele/programy planowania) do optymalizacji rozkładów dawki, prowadząc choćby do częściowej automatyzacji procesu planowania radioterapii. Zadaniem takich programów komputerowych jest ujednoczenie i podniesienie jakości planów leczenia oraz skrócenie czasu ich przygotowania.

Celem przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej była ocena możliwości klinicznego zastosowania dwóch automatycznych systemów planowania radioterapii dostępnych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym: Eclipse w wersji 15.6 oraz RayStation w wersji 9A. Oba systemy są wyposażone w moduły umożliwiające automatyczne planowanie leczenia. Pierwszym z nich jest oparty „na wiedzy” system RapidPlan zaimplementowany w systemie do planowania leczenia Eclipse. Drugim, bazujący na metodzie Pareto system optymalizacji wielokryterialnej MCO, zaimplementowany w systemie do planowania leczenia RayStation. Narzędzia te testowane były na dwóch grupach pacjentów. Pierwszą grupę stanowili pacjenci z nowotworem gruczołu krokowego, a drugą pacjentki z nowotworami ginekologicznymi.

Recenzent zwraca uwagę, iż Doktorantka jako współautor ma imponujący dorobek naukowy (4 prace w recenzowanych czasopismach do których dotarł Recenzent) w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym znajdujące się na liście MEN, mające w sumie aż **17,573 pkt. IF oraz 420 pkt MEN**. Jedna z prac do której dotarł recenzent ma zbliżoną tematykę do recenzowanej pracy doktorskiej i w tej pracy Autorka jest pierwszym autorem, jednakże nie cytuje tego artykułu w swojej pracy doktorskiej.

### **Analiza pracy doktorskiej**

Rozprawa doktorska ma typowy układ - wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, analiza wyników i wniosków, podsumowanie, literatura - razem 128 stron. Doktorantka dobrze wyważyła proporcje pomiędzy wstępem, a resztą rozdziałów. We wstępie wprowadziła czytelnika w pojęcia związane z problematyką poruszaną w pracy. Praca wykonana jest w sposób rzetelny i edytorsko poprawny.

### **Przedstawiona poniżej analiza pracy zawiera wypunktowane i zaznaczone pytania do Doktorantki.**

We wstępie (Wprowadzenie do zagadnienia) Autorka opisuje szeroko lecz w bardzo przystępny sposób wykorzystywane techniki planowania: Moduł RapidPlan (Eclipse), Optymalizację wielokryterialną MCO (RayStation) oraz jednostki chorobowe na których skupiła się w pracy.

Cel pracy został jasno określony.

W rozdziale materiał i metody Autorka przedstawiła sposób w jaki porównywała plany leczenia przygotowane przez doświadczonych osoby, od wielu lat zaangażowane w planowanie leczenia, z planami uzyskanymi z wykorzystaniem metod automatycznych w systemach Eclipse (RapidPlan) i RayStation (MCO). Przedstawiła w ogólny sposób schemat postępowania, a następnie opisała użytych metod. W pracy wykorzystano dane pacjentów leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na Ursynowie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy). Dla każdego pacjenta od chwili zakwalifikowania do radioterapii do zaakceptowania planu leczenia schemat postępowania był taki sam.

W kolejnych podrozdziałach skrupulatnie zostały opisane dane kliniczne i przygotowanie planów leczenia dla gruczołu krokowego, rozkłady dawki oraz opis metody konfigurowania i walidacji modelu dla gruczołu krokowego w module RapidPlan systemu Eclipse.

W podrozdziale pt. Opis metody konfigurowania i walidacji modelu dla gruczołu krokowego w module RapidPlan systemu Eclipse, który jest również bardzo przystępnie i szeroko opisany, Autorka napisała:

*„Narządy krytyczne jakie włączyłam do modelu to: odbytnica, tylna część odbytnicy, pęcherz, głowa kości udowej lewej, głowa kości udowej prawej. W modelu użyłam a) b) a) b) 33 dodatkowych struktur pomocniczych (nazwa struktur pomocniczych zaczyna się zawsze od „zz”). Ich lista oraz definicje znajdują się w tabeli 3.3. Struktury pomocnicze były dodane, aby wspomóc uzyskanie pożądanego rozkładu dawki podczas procesu optymalizacji.”*

**1/ Co decyduje o tym, że np. odbytnica jest odcięta z marginesem 0,6 cm od PTV? Jaki może mieć wpływ zmiana tego parametru przez innego planującego o kolejne 2-3 mm?**

Ponadto w tym rozdziale Autorka napisała:

*„Należy również sprawdzić czy nie występuje nadmierne dopasowanie danych (ang. overfitting), czyli model wykazuje dobre dopasowanie danych, ale ma słabą zdolność szacowania rozkładów dawki dla nowych przypadków. .... Współczynnik determinacji przyjmuje wartości z zakresu 0 – 1. Czym wyższa wartość tym lepsze dopasowanie do danych szkoleniowych. Jednakże wysoka wartość może wskazywać na nadmierne dopasowanie, a więc ograniczoną zdolność estymacji dla nowych przypadków. Współczynnik  $\chi^2$  jest miarą jakości modelu regresji, reprezentuje różnicę pomiędzy oryginalnymi DVH i estymatą. Uzyskanie wartości bliskiej 1 wskazuje na dobrą jakość modelu.  $\chi^2$  wraz z wartością współczynnika determinacji pozwala stwierdzić, czy model nie jest nadmiernie dopasowany do danych.”*

**2/ Jak należy rozumieć „nadmiernie dopasowany plan” w kontekście wartości współczynnika determinacji?**

Ponadto w tym rozdziale Autorka napisała:

*„Czasem możliwe jest poprawienie statystyk poprzez dodanie do modelu większej liczby planów oraz upewnienie się, że plany treningowe nie zawierają punktów o znaczącym wpływie na model, w szczególności wartości odstających. Wartości odstające to pojedyncze plany treningowe lub struktury z wartościami danych, które wydają się nie pasować do danych w pozostałej części zestawu uczącego. Wartość odstająca znacznie różni się od średniej w zbiorze uczącym.*

...

*Po zidentyfikowaniu wartości odstających w zbiorze uczącym należy zdecydować, co z nimi zrobić (usunąć, zostawić, ale dodać więcej planów o podobnej charakterystyce, zmienić kontur, przeplanować itp.”*

**3/ Co to znaczy „znaczący wpływ na model”? Co oznacza nie pasujące dane? Kto/co decyduje o tym czy plan pasuje lub nie do modelu? Czy w takich przypadkach stosuje się jakąś standaryzację czy zależy to tylko i wyłącznie od doświadczenia planującego?**

Autorka napisała:

*„Procedura ta przeprowadzana jest w sposób iteracyjny, do uzyskania satysfakcjonującego rezultatu. Jest to procedura wieloetapowa i bardzo czasochłonna oraz wymagająca dużego doświadczenia od osoby tworzącej model. ... Każdy kandydat powinien być analizowany indywidualnie i, jeśli zostanie uznany za rzeczywiście różniący się od populacji, może zostać wykluczony ze zbioru treningowego”*

**4/ Jeśli procedura wymaga dużego doświadczenia to czy to oznacza, że możemy otrzymać różne modele, jeżeli fizycy przygotowujący model mają różne doświadczenie?**

Następnie Autorka w sposób przystępny i zrozumiały opisuje metody wykonywania planów dla gruczołu krokowego w module Multi-Criteria Optimization w systemie RayStat oraz sposób wykonywania planów dla gruczołu krokowego przy pomocy połączonych metod Multi-Criteria Optimization i RapidPlan. Podobnie wyczerpująco zostały opisane dane kliniczne i przygotowanie planów leczenia dla ginekologii, kliniczne rozkłady dawki w planach ginekologicznych oraz opis metody konfigurowania i walidacji modelu dla ginekologii w module RapidPlan i wykonywania planów dla ginekologii w module Multi-Criteria Optimization.

W kolejnym rozdziale Autorka opisuje wyniki wraz z ich porównaniami w badaniach closed – loop z planami klinicznymi oraz walidację modelu\_RP dla gruczołu krokowego porównując wyniki w badaniu open-loop z planami klinicznymi.

**5/ Dlaczego akurat zaznaczono na czerwono te wartości które nie są istotne statystyczne skoro w literaturze zazwyczaj robi się na odwrót?**

Autorka napisała:

*„W przypadku PTV w wyniku zastosowania Modelu\_RP dawka obejmująca 98% objętości PTV wzrosła o 1,2 punktu procentowego, a dawka obejmująca 95% objętości PTV o 0,9 punktu procentowego. Obserwowane różnice są istotne statystycznie. Dla odbytnicy oraz pęcherza uzyskałam niższe wartości dla wszystkich badanych statystyk korzystając z Modelu\_RP w porównaniu z planami klinicznymi, z wyjątkiem V65 Gy. Największą różnicę*

zaobserwowałam dla V20 Gy dla odbytnicy, różnica wynosi 11,1 punktu procentowego. Wszystkie różnice z wyjątkiem V60 Gy dla obu narządów są istotne statystycznie.”

**6/ Czy można zatem stwierdzić, że model RP w tych wypadkach się nie sprawdza?**

**Autorka mogła ten wynik w tym miejscu w pracy krótko przedyskutować.**

**Ponadto**

**7/ Pojęcie punktu procentowego używane jest przez ekonomistów/bankowość. W fizyce raczej podajemy procenty lub niepewności...**

Autorka napisała:

*„Nie zaobserwowałam istotnych statystycznie różnic w objęciu obszaru CTV dawką terapeutyczną. Zanotowałam natomiast wyższą wartość D2% w planach wykonanych techniką MCO niż w pozostałych dwóch grupach planów. Różnica wynosi odpowiednio 1,0 i 0,9 punktu procentowego w stosunku do planów klinicznych i wykonanych przy zastosowaniu Modelu\_RP.*

*oraz*

*Zaobserwowałam także istotną statystycznie różnicę w wartości średniej dawek średnich dla tylnej części odbytnicy. Wartość ta najniższa jest dla planów MCO, wyższa dla planów wykonanych przy wykorzystaniu Modelu\_RP a najwyższa w planach klinicznych. Różnice wynoszą odpowiednio 10,3 Gy oraz 4,3 Gy.”*

**8/ Rozumiem że są to wartości średnie liczone z histogramów ale czy można inaczej odnieść się do takiego porównania - np. sprawdzić rozrzut dawki D95% w CTV – czy taki parametr w tych przypadkach może mieć sens?. Liczymy tylko dawkę średnią a dlaczego nie medianę lub maksymalną? Może są w niektórych obszarach bardzo wysokie dawki maksymalne – czy takie obszary, zakładam „punktowe”, również bierzemy pod uwagę?**

**9/ Czy te różnice w dawkach o których Autorka pisze, nie są wynikiem doświadczenia fizyka, który przygotowywał model RapidPlan?**

W rozdziale pt. **Porównanie wyników uzyskanych przy pomocy Modelu\_MCO i Modelu\_RP z planami klinicznymi dla gruczołu krokowego** Autorka szczegółowo przedstawiła i opisała otrzymane wyniki prezentując uśrednione histogramy dla CTV, PTV, odbytnicy, tylnej ściany odbytnicy, pęcherza oraz głów kości udowej lewej i prawej, walidację Modelu\_RP dla ginekologii – porównanie wyników w badaniu open-loop z planami

klinicznymi, porównanie wyników uzyskanych przy zastosowaniu modułu MCO i RapidPlan z planami klinicznymi dla ginekologii kończąc pracę rozdziałem pt. analiza wyników i wnioski.

**Widać wkład pracy włożonej w otrzymanie danych z modelowania odpowiednimi technikami oraz starania Autorki w jak najdokładniejszy i zarazem przystępny opis oraz omówienie otrzymanych wyników.**

**10/ Pojawiają się w pracy spostrzeżenia iż do otrzymania możliwie najlepszego planu konieczne jest zarówno doświadczenie jak i dobra współpraca z lekarzem...**

W kolejnej części pracy Autorka napisała:

*„Umożliwia to podejmowanie zindywidualizowanych, a co za tym idzie lepszych decyzji klinicznych. Wymaga to jednak od użytkownika posiadania dużej wiedzy i doświadczenia. Użytkownik musi podjąć szereg decyzji mających wpływ na ostateczny wynik planowania. Szczególnie dla osób o niewielkim doświadczeniu może to być trudne..... Nowym elementem jest tu etap nawigacji, w którym należy podjąć decyzje dotyczące ostatecznego rozkładu dawki, co wymaga dużego doświadczenia klinicznego. To również przestrzeń, w której konieczna jest dobra współpraca z lekarzem radioterapeutą”*

**11/ Recenzent uważa, że są to istotne spostrzeżenia, które należy przekazać nie tylko fizykom medycznym ale właśnie lekarzom.**

W rozdziale podsumowanie Autorka napisała:

*„Obydwie metody pozwoliły uzyskać w grupie kontrolnej plany leczenia porównywalne pod względem objęcia PTV dawką terapeutyczną oraz wyższy poziom oszczędzenia narządów krytycznych niż w planach klinicznych. Metoda RapidPlan oferuje pełną automatyzację, świetnie nadaje się dla mniej doświadczonych planistów i ujednocila uzyskiwane wyniki. Wymaga jednak czasochłonnej konfiguracji modelu, którego jakość silnie zależy od jakości planów użytych do konfiguracji. Wymaga również bardzo doświadczonej osoby odpowiedzialnej za jego konfigurację„*

**12/ Zatem możemy wybrać pewną drogę planowania dla mniej doświadczonych fizyków planujących, ale konieczna jest doświadczona osoba do konfiguracji?**

Następnie Autorka napisała iż *„Połączenie obydwu tych metod wydaje się być szczególnie korzystne, gdyż łączy w sobie łatwość użytkowania modułu RapidPlan z elastycznością i bardzo dobrymi wynikami optymalizacji wielokryterialnej MCO.”*

13/ Czy możemy zatem pokusić się o wprowadzenie standardu dotyczącego automatycznego planowania? Dać wytyczne w kwestii stosowania w pracy modeli jednocześnie będąc pewnym że taki sposób planowania będzie bardziej korzystny dla pacjenta niż planowanie „ręczne”? I czy jest tutaj miejsce dla mniej doświadczonych fizyków planujących?

14/ W pracy można znaleźć drobne błędy stylistyczne jak np. „Przez mnie, różnić zamiast różnic...”

Recenzent pragnie zaznaczyć, że temat badań podjętych przez Doktorantkę jest bardzo wartościowy i ważny, a poruszone zagadnienie ma praktyczne znaczenie w planowaniu leczenia a zatem odgrywa istotną rolę w procesie leczenia wykorzystującym radioterapię.

Wymienione przez Recenzenta w analizie pracy doktorskiej uwagi/pytania nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawowe dotyczące nadawania stopni i tytułów naukowych, dlatego wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Doktorantki pani Doroty Kopeć do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

Z poważaniem,



**Dr n. fiz. Hab. n. med. Armand Cholewka prof. UŚ**  
z-ca Dyrektora Instytutu Inżynierii Biomedycznej UŚ  
Kierownik Grupy Badawczej Inżynieria Biomedyczna

Prezes Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Termowizyjnej w Medycynie  
Przewodniczący oddziału śląskiego Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej