

POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Univerzita	České vysoké učení technické v Praze
Fakulta	Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra	Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření
Doktorský studijní program	Aplikace přírodních věd
Studijní obor	Radiologická fyzika
Uchazeč	Ing. Darina Trojková
Disertační práce	Kvantitativní porovnání vlastností matematických modelů používaných pro výpočet pravděpodobnosti poškození zdravých tkání při nádorové radioterapii a aplikace těchto modelů na reálný soubor klinických dat
Oponent	prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
Pracoviště	Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., Pardubická krajská nemocnice, a.s. 1. a 3. lékařská fakulta UK v Praze

Aktuálnost tématu

Tématem disertační práce je porovnání matematických modelů predikce radiační toxicity (NTCP) a jejich aplikace na souboru pacientů léčených zevní radioterapií pro karcinom prostaty. Hypotéza je taková, že existují rozdíly mezi různými matematickými modely a že jednotlivé matematické modely jsou schopné předpovědět radiační toxicitu pozorovanou v klinické praxi.

Cílem práce je porovnat strukturu a vlastnosti různých NTCP modelů a použít vybrané modely u souboru pacientů s karcinomem prostaty. Na těchto reálných klinických datech bude porovnávána schopnost vybraných NTCP modelů předpovědět radiační toxicitu. Současně budou vyhledávány optimální hodnoty volných parametrů modelů a bude posouzena využitelnost matematických modelů v klinické praxi.

Téma práce je vhodně zvolené a je aktuální, neboť matematické modely predikce toxicity radioterapie se uplatňují v reálné klinické praxi.

Mám komentář k teoretické části práce na str. 7. Konformní techniky o více polích (5-6 polí) nejsou výhodnější než techniky se 3 až 4 poli (Fiorino C, et al. Radiother Oncol 1997;44:251-7). Konformní technika 4 polí (2 bočná pole 90°, 270° a 2 přední šikmá pole 30°, 330°), která byla použita v souboru 302 hodnocených pacientů, se jeví jako optimální (Bedford JL, et al. Radiother Oncol 1999;51:225-35). Na Obr. 1 by bylo vhodnější demonstrovat konformní techniku 4 polí, kterou byli analyzovaní pacienti ozařováni. Nesouhlasím s tvrzením na straně 12, že hypofrakcionace má téměř shodnou rektální toxicitu s normofrakcionací a že má lepší lokální kontrolu. Studie s hypofrakcionací mají příliš krátkou dobu sledování na to, abychom mohli činit definitivní závěry stran toxicity. Randomizované studie nepřinesly žádné důkazy o tom, že hypofrakcionace má u karcinomu prostaty lepší lokální kontrolou než normofrakcionace (Lee WR. J Clin Oncol 2013;31:3849-51).

Struktura

Disertační práce má celkem 77 stran a obsahuje 5/39 obrázků/grafů a 27 tabulek. Seznam použité literatury zahrnuje 26 citací. Text je srozumitelný, jazyková kultura je velmi dobrá, grafické vyjádření výsledků je bohaté a vhodné, volba literatury odpovídá tématu.

Postrádám citaci alespoň jedné původní práce autorky, která by se vztahovala k tématu disertační práce.

Metody zpracování

Retrospektivně byly vyhodnoceny dávkově-objemové histogramy u 302 pacientů léčených konformní technikou radioterapie pro karcinom prostaty. Pravděpodobnost chronické rektální radiační toxicity (stupeň 0-1 versus 2-3) byla vypočítána pomocí matematických modelů – LKB, Kälmanův model a Logit + EUD model. Následně byla provedena optimalizace parametrů modelů metodou minimalizace Brierova skóre. K porovnání výpočtů NTCP modelů a skutečné toxicity byly použity chí-kvadrát test a dvouvýběrový t-test. Pearsonův korelační koeficient byl zvolen pro sledování korelace toxicity s hodnotami NTCP a s hodnotami autorkou navrženého tvaru LQ NTCP modelu.

Metodika je správná, rozdělení souboru pacientů do dvou skupin podle stupně toxicity je optimální. Statistické vyhodnocení bylo provedeno standardními metodami. Pozitivní je velikost hodnoceného souboru (302 pacientů).

Výsledky, vědecký přínos

U všech testovaných NTCP modelů (LKB, Kälmanův model a Logit + EUD model) byl prokázán významný rozdíl v předpovědi chronické rektální toxicity pro dvě skupiny pacientů s pozorovanou toxicitou stupně 0-1 versus 2-3. Použitím optimalizovaných sad parametrů NTCP modelů došlo k posunu výpočtu k správným absolutním hodnotám. Hodnoty NTCP modelů také korelují s průměrnou dávkou v rektu.

Vědecký přínos disertační práce spočívá v originální metodice porovnání NTCP modelů a jejich korelace s klinickými daty. Mimoto autorka navrhla vlastní optimalizovaný LQ NTCP model. Optimalizované parametry modelu byly získány minimalizací Brierova skóre, aby bylo dosaženo co nejlepší shody mezi předpovědí a skutečně zaznamenanou toxicitou. Tento model ukázal nejlepší korelaci s průměrnou dávkou v rektu v porovnání s ostatními modely. Naproti tomu jednotlivé stupně toxicity odlišil tento model hůře než ostatní NTCP modely.

Oceňuji kritický pohled autorky při interpretaci výsledků predikce toxicity pomocí NTCP modelů. V klinické praxi se mimo parametr dávka/objem projevuje významný vliv dalších faktorů, které matematické modely nemohou plně zohlednit. Proto je možnost předpovědi toxicity u konkrétního pacienta omezená.

Paní ing. Trojková přesvědčivě doložila schopnost vědecky uvažovat a pracovat. **Disertační práce splnila svůj cíl** a prokázala předpoklady autora k samostatné vědecké práci.

Dotaz oponenta k obhajobě disertační práce

Existuje řada klinických parametrů (proměnných), které mají vliv na incidenci chronické radiační rektální toxicity. Které z těchto parametrů jsou významné (kromě těch, o nichž se v disertační práci zmiňujete)?

Závěr

Disertační práci doporučuji k obhajobě.

V Pardubicích dne 17. dubna 2015

prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.