



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra Onkologii

Klinika Onkologii Ginekologicznej

dr hab. Jolanta Szelachowska

Kierownik

Wrocław, 22.03.2018r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej

magister Małgorzaty Stapór-Fudzińskiej pt.:

„Ocena przydatności fuzji obrazowej TK/PET dla optymalizacji planowania cybernetycznej hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife u chorych na oponiaka mózgu”

Ponad 30 lat temu po raz pierwszy została opisana ekspresja receptorów somatostatyny w komórkach oponiaka. Obecność receptorów typu 2 somatostatyny (SSTR2) w prawie 100% guzów została wykorzystana w terapii i radiodiagnostyce oponiaków. W przypadkach guzów nawrotowych i opornych na leczenie stosowane są analogi somatostatyny, które dodatkowo po znakowaniu itrem-90 lub lutetem-177 wykorzystywane są w terapii izotopowej.

W radiodiagnostyce również stosowane są analogi somatostatyny znakowane radioizotopami, co pozwala na wykorzystanie ich w scyntygrafii i pozytonowej tomografii emisyjnej. Spośród dość powszechnie stosowanych metod diagnostycznych, szczególnie interesujące pod kątem wykorzystania do celów planowania radioterapii są badania PET/TK z analogiem somatostatyny znakowanym ^{68}Ga -DOTA. Z uwagi na wysokie powinowactwo do receptorów SSTR2 możliwa jest wizualizacja nawet małych guzów, które wykazują wysoki wychwyt znacznika i silnie kontrastują się od tła, co zapewnia dodatkową informację przestrzenną i pomaga w wyznaczeniu granic guza w odniesieniu do kości i zdrowych tkanek.

Do tej pory opublikowano dość liczne prace opisujące korzyści wynikające z zastosowania tego typu badań do planowania radioterapii oponiaków. Jednak żadne z tych opracowań nie odpowiada na pytania, w jakich sytuacjach klinicznych i dla jakiej wielkości guza należy zastosować fuzję badania PET z TK, oraz przy jakim zakresie wartości SUV konturować guza. Doktorantka jako pierwsza podjęła się tego zadania.

Przedstawiona do recenzji dysertacja liczy 73 strony i ma klasyczny układ opracowań naukowych - zawiera osiem rozdziałów, skorowidz skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo, na które w większości przypadają publikacje z ostatnich dziesięciu lat, jest odpowiednio dobrane i cytowane. Tekst zilustrowany jest jedenastoma rycinami, ośmioma tabelami i czterema wykresami, opisanymi jako załączniki, które nie tylko uzupełniają tekst, ale powodują że zawarte w nim informacje stają się bardziej czytelnymi. Część graficzna pracy przygotowana jest znakomicie.

We **wstępie**, w syntetyczny sposób opisane są podstawy i rola radioterapii w leczeniu oponiaków. W rozdziale tym autorka nawiązuje do wyników badań z zakresu radiobiologii, leżących u podstaw wprowadzenia Stereotatycznej Hipofrakcjonowanej Radioterapii (SHRS) oraz przedstawia krótki rys historyczny implementacji tej metody leczenia. Następnie w kolejnych podrozdziałach wprowadza nas w problemy związane z obrazowaniem oponiaków i zastosowaniem ^{68}Ga -DOTATATE PET do precyzyjnego zdefiniowania obszarów tarczowych w radioterapii. Doktorantka zwraca uwagę na spore rozbieżności w wyznaczaniu obszaru guza (GTV) pomiędzy poszczególnymi obserwatorami i konieczności wprowadzenia innych metod obrazowania niż standardowo stosowane fuzje TK/NMR do poprawy precyzji konturowania. W ten sposób autorka przybliżyła nas do **celu pracy**, który został jednoznacznie sprecyzowany. Ogólnym celem pracy jest ocena przydatności fuzji obrazowej TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE, jako metody samodzielnej lub uzupełniającej fuzję TK/NMR w celu wyznaczenia konturów obszaru tarczowego oponiaków na etapie planowania hipofrakcjonowanej stereotaktycznej radiochirurgii (CyberKnife). Ponadto, doktorantka wyznaczyła trzy szczegółowe cele pracy. Pierwszym jest ocena i porównanie stopnia zgodności konturów GTV oponiaków, wyznaczonych przez czterech niezależnych wykonawców (lekarzy i fizyków), w oparciu o fuzję obrazową TK/PET ^{68}Ga w porównaniu do TK/NMR w zależności od objętości GTV. Kolejnym jest oznaczenie czułości i konformalności badania TK/PET ^{68}Ga oraz próba opracowania algorytmu zastosowania obrazowania TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE w celu konturowania GTV oponiaków, z uwzględnieniem ich lokalizacji, wielkości i wartości SUV. Ostatnim celem badania jest próba

wyznaczenia optymalnego przedziału wartości SUV dla PET⁶⁸Ga-DOTATATE zapewniającego wiarygodne zobrazowanie rzeczywistej objętości tarczowej (GTV) oponiaków.

Rozdział dotyczący **materiału i metodyki** przedstawia krok po kroku realizację badania przeprowadzonego retrospektywnie na archiwalnych skanach TK, NMR i PET⁶⁸Ga-DOTATATE. Fuzja tych obrazów (TK/NMR i TK/PET⁶⁸Ga-DOTATATE) uprzednio była wykorzystana do realizacji SHRS z użyciem przyspieszacza liniowego CyberKnife u 59 chorych z 70 oponiakami. Kolejne konturujące osoby (2 fizyków i 2 lekarzy) nie miało wglądu w obszary wyznaczone przez inne osoby. Po wyznaczeniu obszarów tarczowych w fuzji TK/NMR ponownie nie mając możliwości posiłkowania się wcześniejszymi konturami badacze wyznaczyli GTV na podstawie fuzji TK/ PET⁶⁸Ga-DOTATATE. Niestety nie wszystkie przypadki zostały okonturowane przez wszystkich uczestników badania, co jednak znacząco nie wpłynęło na ostateczny wynik i zostało precyzyjnie uwzględnione w badaniu. Następnie doktorantka przedstawiła metody statystyczne wykorzystane do porównania i oceny stopnia zgodności konturów uzyskanych od poszczególnych uczestników badania. Podstawową metodą wykorzystaną do oceny stopnia zgodności między konturującymi była metoda Kappa. Rozdział ten uzupełniają tabele i ryciny ułatwiające zrozumienie zastosowanych metod, co zdecydowanie ułatwia przyswojenie tej części pracy.

Na kolejnych stronach doktorantka przedstawia **wyniki badań**, które nastroczają wiele trudności przy próbie dokonania lakonicznego ich podsumowania. Przede wszystkim autorka stwierdziła, że w przypadku oponiaków o objętości powyżej 5 i 10 cm³ wskaźnik zgodności między czterema wykonawcami badania spada znacząco, zarówno przy zastosowaniu fuzji obrazowania TK/NMR, jak i TK/PET ⁶⁸Ga. Jednakże ta niekorzystna zmiana widoczna jest głównie w przypadku obrazowania TK/NMR, a przy przyjęciu jako poziomu odcięcia objętości guza do 5 cm³ zgodność konturowania na podstawie TK/NMR i TK/PET ⁶⁸Ga nie różni się znamienne. Natomiast w przypadku guzów o objętości przekraczającej 5 i 10 cm³ zastosowanie obrazowania TK/PET ⁶⁸Ga około 4 krotnie zwiększa zgodność między konturującymi osobami.

Następnie doktorantka porównała osobno zgodność konturowania w grupie lekarzy, a następnie fizyków, stwierdzając wysoką zgodność w przypadku guzów o objętości do 10 cm³, natomiast powyżej tej objętości statystycznie wyższa była zgodność przy zastosowaniu fuzji TK/PET ⁶⁸Ga.

Do następnej analizy włączono tylko przypadki w których kontur został założony przez wszystkich uczestników badania. W grupie guzów o średnicy do 10 cm³ zgodność między konturami TK/NMR a TK/ PET ⁶⁸Ga był wysoki i znamienne wyższy niż dla grupy oponiaków o średnicy powyżej 10 cm³, co wskazuje na korzyść z zastosowania dodatkowego obrazowania PET ⁶⁸Ga do wyznaczenia objętości tarczowej w przypadku guzów o tej wielkości.

W następnym etapie doktorantka oznaczyła Wskaźnik Zgodności Kappa uwzględniający przypadkową zgodność. Tutaj doktorantka stwierdziła brak zgodności konturowania na podstawie TK/NMR między grupą lekarzy i fizyków, oraz jej mierny stopień przy porównaniu fizyków i połączonej grupy lekarzy i fizyków. W przypadku obrazowania TK/PET ⁶⁸Ga Wskaźnik Zgodności Kappa był wyższy i oscylował między miernym a korzystnym dla połączonej grupy fizyk-lekarz. Na tej podstawie doktorantka sugeruje udział zespołu złożonego z lekarza i fizyka w konturowaniu oponiaków w celu poprawy precyzji leczenia, szczególnie w przypadku guzów o objętości powyżej 10 cm³.

Ten fragment badania budzi największe kontrowersje gdyż trudno jest uniknąć subiektywnej oceny granic guza szczególnie o większych i rozmytych granicach, a doświadczenie i szeroko pojęta praktyka ma kluczowe znaczenie. Dlatego mam pytanie do doktoranta czy w tym zespole nie powinien znaleźć się doświadczony radiolog (najlepiej neuroradiolog) lub specjalista medycyny nuklearnej? Lekarze tych specjalności mają największe doświadczenie w ocenie wielkości guza i jego granic, wynikające z najlepszej znajomości zastosowanych metod diagnostycznych i prawdopodobnie największej liczby ocenionych podobnych przypadków. Dlatego za bardzo interesujące uważałabym włączenie do przedstawionego badania przedstawicieli tych specjalizacji i porównanie wyznaczonych przez nich granic guza na podstawie fuzji TK/NMR i TK/PET⁶⁸Ga z wynikami radioterapeutów i fizyków.

W dalszej części **wyników** doktorantka dokonuje analizy współczynników korelacji objętości GTV_{TK/NMR} z GTV_{TK/ PET ⁶⁸Ga} w zależności od wartości parametru SUV, które to współczynniki okazały się za niskie dla przedziałów SUV 50-100% i 75-100%.

W dalszej części obliczono współczynnik konformalności (CI) konturów GTV_{TK/NMR} i GTV_{TK/ PET ⁶⁸Ga} dla zakresów SUV 0-100% i 25-100%. Na tej podstawie stwierdzono większą przydatność zastosowania w fuzji TK/PET ⁶⁸Ga o wartości SUV na poziomie 25-100%. Wniosek ten potwierdzono obliczając wartości względne GTV_{WZTK/PET ⁶⁸Ga}, i

stwierdzono że w wyznaczonym przedziale referencyjnym znajduje się najwyższy odsetek GTV_{WZTK/PET 68Ga} dla przedziału SUV 25-100%.

Dyskusja jest napisana w sposób rzeczowy i merytorycznie poprawny, zawiera odniesienia do najnowszych badań naukowych dotyczących roli radioterapii stereotaktycznej w leczeniu oponiaków mózgu oraz wykorzystania obecności receptorów somatostatyny w komórkach guza do jego obrazowania. Ponadto autorka ze swadą przeprowadza dyskusję wyników własnych, porównując je i odnosząc się do innych opublikowanych prac.

Należy podkreślić, iż jest to jedno z nielicznych badań o tej tematyce, w którym porównano wyniki konturowania u tak licznej grupy pacjentów i równocześnie uczestniczył w nim więcej niż jeden wykonawca (osoba konturująca). Wszystko to przekłada się na wysoką rzetelność i wiarygodność otrzymanych wyników.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy statystycznej otrzymanych wyników zostały sformułowane 4 **wnioski**, które są wyważone i stanowią logiczną odpowiedź na ustalone cele pracy.

W szczególności istotnym wnioskiem doktorantki jest stwierdzenie że w przypadku oponiaków o średnicy powyżej 10 cm³, nieregularnym kształcie i ekspansywnym wzroście powinniśmy rozważyć zastosowanie badania ⁶⁸Ga-DOTATATE PET i jego fuzji z TK celem lepszego zobrazowania guza podczas wyznaczania obszarów tarczowych. W przypadku guzów o objętości do 10 cm³ podstawą konturowania pozostaje fuzja TK/NMR, która w przypadkach wątpliwych powinna być uzupełniona o badanie TK/PET ⁶⁸Ga-DOTATATE. Optymalnym dla precyzji konturowania jest zakres SUV 25-100%. W przypadku konturowania oponiaków o objętości powyżej 25 cm³ zalecany jest udział 2 niezależnych wykonawców, aby zmniejszyć ryzyko błędu geograficznego.

Z tym ostatnio wymienionym, a 3 w kolejności wnioskiem zgadzam się, jednak mam pewne uwagi, gdyż doktorantka w algorytmie postępowania umieszcza obok lekarza radioterapeuty fizyka medycznego. Czy doktorantka nie uważa, że nieco bardziej korzystne dla pacjenta byłoby włączenie do tego zespołu radiologa lub lekarza medycyny nuklearnej?

Uwaga ta nie umniejsza w żadnym przypadku wartości przedstawionej pracy i jak rozumiem brak udziału radiologa i specjalisty medycyny nuklearnej nie wynika z braku przekonania o możliwości dokonania przez nich profesjonalnej oceny granic guza, a jedynie z problemów w pozyskaniu ich do współpracy.

Reasumując, przedstawioną do oceny dysertację oceniam bardzo wysoko, moim zdaniem zasługuje ona na wyróżnienie, przede wszystkim z uwagi na jej praktyczny charakter.

Niniejsza praca dostarcza odpowiedzi na pytania dotyczące roli fuzji TK z ^{68}Ga -DOTATATE PET w konturowaniu oponiaków mózgu. Nie tylko w sposób jednoznaczny wykazuje kiedy i w jakich sytuacjach klinicznych wskazane jest zastosowanie badania ^{68}Ga -DOTATATE PET, ale również precyzuje jaki zakres wartości SUV powinien być stosowany. Dodatkowo doktorantka opracowała oryginalny algorytm postępowania podczas konturowania oponiaków. Schemat ten z pewnością ułatwi codzienną praktykę i precyzję planowania radioterapii, zmniejszając ryzyko błędu geograficznego co w konsekwencji wpłynie na wyniki leczenia naszych pacjentów.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że doktorantka potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, właściwie dobrać techniki badawcze, a także prawidłowo przeprowadzić dyskusję otrzymanych wyników. Jednoznacznie udowodniła, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Rozprawa doktorska Pani magister Małgorzaty Stapór-Fudzińskiej pt.: „Ocena przydatności fuzji obrazowej TK/PET dla optymalizacji planowania cybernetycznej hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife u chorych na oponiaka mózgu” spełnia kryteria rozprawy naukowej określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. Zm).

Dlatego zwracam się do Wysokiej Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie Pani Małgorzaty Stapór-Fudzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Jolanta Szelachowska

Wrocław 22 marca 2018 roku.



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra Onkologii

Klinika Onkologii Ginekologicznej

dr hab. Jolanta Szelachowska

Kierownik

Wrocław, 22.03.2018r.

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

magister Małgorzaty Stapór-Fudzińskiej pt.:

„Ocena przydatności fuzji obrazowej TK/PET dla optymalizacji planowania cybernetycznej hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife u chorych na oponiaka mózgu”

Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o wyróżnienie przedłożonej mi do oceny rozprawy doktorskiej pt. „Ocena przydatności fuzji obrazowej TK/PET dla optymalizacji planowania cybernetycznej hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife u chorych na oponiaka mózgu” autorstwa pani magister Małgorzaty Stapór-Fudzińskiej.

Praca ta prezentuje wysoki poziom z uwagi na rangę rozwiązywanego problemu, jak również z uwagi na zakres i jakość badań. Wyróżnia się oryginalnością zastosowanych metod badawczych i posiada szczególne walory poznawcze i użytkowe. Doktorantka jako pierwsza dostarcza nam odpowiedzi na pytania dotyczące roli fuzji TK z ^{68}Ga -DOTATATE PET w konturowaniu oponiaków mózgu. Nie tylko w sposób jednoznaczny wykazuje kiedy i w jakich sytuacjach klinicznych wskazane jest zastosowanie tego badania, ale również precyzuje jaki zakres wartości SUV powinien być stosowany. Dodatkowo doktorantka opracowała oryginalny algorytm postępowania podczas konturowania oponiaków. Schemat ten z pewnością ułatwi codzienną praktykę i precyzję planowania radioterapii, zmniejszając ryzyko błędu geograficznego co w konsekwencji wpłynie na wyniki leczenia naszych pacjentów.

Dodatkowo należy podkreślić, iż jest to jedno z nielicznych badań o tej tematyce, w którym porównano wyniki konturowania u tak licznej grupy pacjentów i równocześnie uczestniczył w nim więcej niż jeden wykonawca (osoba konturująca). Wszystko to przekłada się na wysoką rzetelność i wiarygodność otrzymanych wyników.

Jako recenzent, który dokładnie zapoznał się z treścią powyższej pracy doktorskiej, stwierdzam, że zarówno unikalna tematyka, rzetelne przedstawienie wyników i przede wszystkim możliwość praktycznego ich wykorzystania, wyraźnie przewyższa przeciętne wymagania stawiane pracom doktorskim w zakresie nauk medycznych i zasługuje na wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Jolanta Szelachowska



Wrocław 22 marca 2018 roku.