

Recenzja pracy doktorskiej lek. Kingi Dębiec pt.: Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii w diagnostyce i leczeniu chorych na raka żołądka”.

Rak żołądka jest piątym najczęściej występującym nowotworem na świecie. W Polsce 5-letnie przeżycie wynosi około 20% dla wszystkich stopni zaawansowania, co jest związane m.in. z późnym rozpoznaniem choroby i mało efektywnym leczeniem zaawansowanego stadium nowotworu. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania nad poprawą metod diagnostycznych, schematów leczenia oraz poszukiwaniem nowych czynników predykcyjnych i prognostycznych, które pozwolą na indywidualizację leczenia.

Zasadność zastosowania diagnostyki pozytonową tomografią emisyjną w odniesieniu do raka żołądka pozostaje dyskusyjna, głównie za względu na niski poziom wychwytu radioznacznika 18-FDG przez komórki nowotworowe w tej lokalizacji. Pomimo ograniczeń metody, wyniki publikowanych w ostatnich latach badań dotyczących raka żołądka, zachęcają do wnikliwej analizy korzyści płynących z tej metody diagnostyki i ukazują jej wielowymiarowy potencjał. Biorąc pod uwagę dostępne możliwości stosowania zaawansowanych technik w zakresie diagnostyki i planowania radioterapii, wybór tematu pracy wydaje się właściwy i aktualnie potrzebny w praktyce klinicznej.

Przedłożony do oceny manuskrypt napisany jest w sposób przejrzysty, zawiera 126 stron maszynopisu i posiada układ typowy dla dysertacji doktorskich. Zawiera 13 rycin i 12 tabel, które są umieszczone w tekście, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autorka cytuje 148 pozycji piśmiennictwa.

Wstęp pracy stanowi obszerne opracowanie poglądowe, dotyczące aktualnej wiedzy na temat raka żołądka. Doktorantka szczegółowo omawia dane epidemiologiczne oraz sposoby oceny stopni zaawansowania choroby. Również szeroko opisuje zasady diagnostyki i terapii oraz precyzyjnie analizuje czynniki prognostyczne i predykcyjne. Podkreślenia wymaga wybitnie analityczne omówienie dotychczasowych osiągnięć w zakresie zastosowania 18F-FDG-PET/CT w raku żołądka (w ocenie stopnia zaawansowania, oceny odpowiedzi na leczenie systemowe, w planowaniu radioterapii, monitorowaniu chorych po leczeniu oraz dotyczących prognostycznej roli badania 18F-FDG PET/CT).

Wprowadzenie porusza zatem wszystkie ważne aspekty omawiane w pracy doktorskiej. Doktorantka jako praktyk kliniczny przedstawia problemy rozpoznania raka żołądka w sposób wskazujący na jej obszerną wiedzę i doświadczenie kliniczne w tym zakresie, szczególnie w kontekście podjętych badań. W rozdziale „Cele pracy”, Doktorantka jasno i poprawnie precyzuje cele swojej dysertacji. Ponadto przewiduje ewentualne zastosowanie kliniczne realizacji celów badania.

Kolejny rozdział „Materiał i Metoda” podzielony na dziewięć podrozdziałów, identyfikuje badane grupy oraz sposób przeprowadzania i interpretacji wyników badań. Precyzyjnie zostały zdefiniowane kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji do prowadzonej analizy retrospektywnej. Przedmiotem analizy było 111 uprzednio nie leczonych chorych na raka żołądka, u których wykonano badanie 18F-FDG-PET/CT, jako badanie diagnostyczne lub do planowania radioterapii. W pracy oceniono czułość, specyficzność, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną metody 18F-FDG-PET/CT w wykrywaniu rozsiewu odległego u chorych. Również ocenie poddano wpływ zmiennych klinicznych i metabolicznych na ryzyko wystąpienia fałszywie ujemnego wyniku badania PET/CT. W kolejnym etapie, określono parametry prognostyczne dla przeżycia całkowitego. W następnym etapie analizy wyselekcjonowano grupę 24 chorych z rozpoznanym nieoperacyjnym rakiem żołądka, u których badanie PET/CT wykonano do planowania radykalnej radioterapii. Dla tych chorych, porównano objętości guza konturowane na bazie badania PET oraz badania TK.

W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo i obszernie definiuje zastosowane kryteria oceny naukowej. W tym aspekcie dobór chorych, zastosowane analizy statystyczne oraz założenia badawcze prezentowanej pracy, w mojej opinii są w pełni uzasadnione i rzeczowe.

Rozdział pracy „Wyniki” to obszerne i przejrzyste omówienie badań, obejmujące 10 rycin i 8 tabel. Zidentyfikowano siedem niezależnych czynników prognostycznych. Główne to: obecność rozsiewu odległego zwiększa ryzyko zgonu ok. 2,5 krotnie. Zabieg chirurgiczny (gastrektomia) oraz zastosowanie chemioterapii, zmniejszają ryzyko zgonu ok. 3-krotnie. Parametry metaboliczne guza tj. metaboliczna objętość guza $MTV_{2,5} \leq 28 \text{ cm}^3$ oraz $MTV_{40} \leq 49 \text{ cm}^3$, zmniejszają prawie 2,5 krotnie ryzyko zgonu. $SUV_{max} > 9,6$ mierzony w guzie pierwotnym, stanowił czynnik prognostyczny dla przeżycia całkowitego w analizie jednowariantowej. W grupie badanej u 12% chorych wynik obrazowania PET/CT zdecydował o dyskwalifikacji z leczenia radykalnego, ze względu na zobrazowanie ognisk rozsiewu odległego, które nie były widoczne we wcześniej wykonanych badaniach diagnostycznych. Fałszywie negatywny wynik badania 18F-FDG-PET/CT w ognisku pierwotnym lub w ogniskach przerzutowych odnotowano u 19% badanych. Pomiedzy objętościami GTV okonturowanymi w trakcie procedur do planowania radioterapii na podstawie badania TK i PET odnotowano tylko 50% zgodności przestrzennej. Po dodatkowym uwzględnieniu obszarów aktywnych metabolicznie w badaniu PET w trakcie konturowania guza pierwotnego, objętość GTV istotnie wzrastała w porównaniu do GTV

standardowo wyznaczanego na podstawie badania TK. Jest to dobrze napisany rozdział, który świadczy o umiejętności krytycznego podejścia do prezentacji wyników własnych badań.

W rozdziale „Dyskusja”, Doktorantka umiejętnie przeanalizowała otrzymane wyniki oraz odniosła je do danych z literatury polskiej i światowej. Wykorzystała w pracy właściwie dobrane piśmiennictwo, odpowiednio cytując poszczególne pozycje. Również wykazała się właściwym spojrzeniem z punktu widzenia praktyka klinicznego, szczególnie że dane stanowiące materiał niniejszej rozprawy były zebrane retrospektywnie.

Doktorantka w pełni zrealizowała postawione cele badawcze.

W rozdziale pt. „Wnioski” jasno przedstawiono podsumowanie wynikające z przeprowadzonych analiz, w tym dwa ważne wnioski z punktu widzenia klinicznego. Pierwszy z nich wskazuje na wysoką wartość metody 18F-FDG-PET/CT dla metabolicznej oceny rozległości nacieku nowotworowego żołądka. Wpływa to na zdecydowanie na zmianę objętości obszaru tarczowego podczas planowania radioterapii u chorych na nieresekcyjnego lub nieoperacyjnego raka żołądka. Drugi wskazuje na wartość prognostyczną badania 18F-FDG-PET/CT wykonanego przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, a także kluczową rolę parametru MTV_{2,5} poniżej 28 cm³ związanej ze znamienne dłuższą medianą przeżycia całkowitego w porównaniu do większych objętości.

Streszczenia polsko- i angielskojęzyczne nie budzą zastrzeżeń.

Pracę kończy zestawienie piśmiennictwa, w tym pozycje z ostatnich 5 lat. Wykorzystana bibliografia potwierdza rzetelną analizę tematu, będącego przedmiotem pracy doktorskiej.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się, ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, precyzyjny opis oraz przedstawienie problemu i wyników własnych. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mogące mieć znaczenie dla praktyki klinicznej.

W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, wniosek o dopuszczenie lek. **Kingi Dębiec** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Krzysztof Roszkowski Prof.
Kierownik Katedry Onkologii
Collegium Medicum
Uniwersytet Mikołaja Kopernika