

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 04.06.2020 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lekarz Kingi Dębiec

RECENZJA
rozprawy doktorskiej lekarz Kingi Dębiec

pt. „Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii w diagnostyce
i leczeniu chorych na raka żołądka”

Promotorem której jest prof. dr hab. n. med. Jerzy Wydmański

Wprowadzenie

Opracowanie recenzji rozprawy doktorskiej jest w każdym przypadku pewnym wyzwaniem. W przypadku lekarz Kingi Dębiec wynika to z tego, że doktorantka zajęła się relatywnie nowym, ale zarazem budzącym nadal kontrowersje tematem, jakim jest przydatność w diagnostyce i leczeniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT) raka żołądka.

Zagadnienie powyższe ma bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej. Współczesne leczenie onkologiczne stoi nadal przed ogromnym wyzwaniem jakim jest poprawa wyników leczenia, a zarazem ograniczenia objawów ubocznych leczenia. Z jednej strony upatrujemy w tym zakresie wydłużenia czasu przeżycia ale jednocześnie poprawy jakości życia naszych chorych oraz ograniczenia wczesnej oraz późnej toksyczności leczenia. Z tego też względu jak najlepsze wykorzystanie dostępnych narzędzi jakie posiada klinicysta jest niezwykle istotnym dla uzyskania jak najlepszych wyników leczenia. Autorka pracy doktorskiej w swojej pracy badawczej postanowiła zweryfikować w sposób naukowy możliwość uzyskania zysku terapeutycznego

wynikającego z wykorzystania dostępnych rutynowo badań obrazowych które uzupełniono o badanie PET/CT zarówno na etapie diagnostyki jak i planowania radioterapii w raku żołądka. Należy podkreślić, że poszerzenie istotnie wiedzy o geograficznym zasięgu choroby poprzez zastosowanie badania PET/CT może być szczególnie przydatne w leczeniu raka żołądka z zastosowaniem radioterapii.

Na podkreślenie zasługuje to, że wyniki pracy mogą stać się wskazówkami dla zastosowania diagnostyki i leczenia wielu chorych z nowotworem żołądka. Jest to o tyle istotne, że rak żołądka jest piątym najczęściej występującym nowotworem w świecie (po raku płuc, piersi, jelita grubego i prostaty) oraz stanowi trzecią pod względem częstości przyczynę śmierci z powodu nowotworów (po raku płuc i jelita grubego). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2017 roku liczba nowych zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosiła 5214. Między innymi jedną z metod leczenia raka żołądka jest radioterapia. Rozwój konformalnych technik radioterapii umożliwił zastosowanie w sposób efektywny powyższego leczenia i jednocześnie spowodował ograniczenie objawów ubocznych takiego leczenia. Niemniej nadal istnieją duże rezerwy poprawy wyników współczesnej radioterapii, a podjęta przez doktorantkę tematyka jest przykładem na to, że integracja nowoczesnej metody obrazowania w planowaniu radioterapii jakim jest badanie PET/CT jest wysoce uzasadniona. Powyższa praca doktorska znakomicie wpisuje się we współczesne nurty badawcze dotyczące wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania w celu uzyskania poprawy leczenia onkologicznego. Należy także podkreślić, że powyższe zagadnienie badawcze jest nowatorskie i oryginalne także w wymiarze międzynarodowym.

Wśród standardowych badań diagnostycznych zalecanych w raku żołądka wymienione są endoskopowa ultrasonografia (EUS), pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT) oraz laparoscopia jamy brzusznej, pozwalające wykryć rozsiew choroby nowotworowej u chorych z operacyjnymi guzami żołądka. Szczegółowa diagnostyka pozwala na prawidłowe ustalenie stopnia zaawansowania raka żołądka i stwarza możliwość indywidualizacji leczenia. Krytyczne znaczenie ma odróżnienie chorych miejscowo zaawansowanego, operacyjnego raka żołądka od chorych w stadium rozsiewu. Również w przypadku nieoperacyjnego lub nieresekcyjnego nowotworu należy wykluczyć rozsiew odległy, aby móc rozważyć chemioterapię, radykalną radioterapię (RT) lub radiochemioterapię (CRT).

Wśród chorych poddanych przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania przy pomocy standardowych metod u około 1/3 występuje niewidoczny rozsiew choroby. W badaniach kontrolnych po leczeniu onkologicznym około 30-40% wznów w zaawansowaniu T3-T4 ma postać rozsiewu do otrzewnej, pozaotrzewnowych węzłów chłonnych oraz przerzutów krwiopochodnych.

Zgodnie z zaleceniami NCCN badanie PET/CT nie stanowi standardowej opcji diagnostycznej w raku żołądka, ale jest wartościową metodą poprawiającą przedoperacyjną ocenę zaawansowania. Badanie 18F-FDG-PET/CT jest szczególnie warte rozważenia w przypadku chorych z miejscowo zaawansowanym guzem T3-4, u których nie wykryto rozsiewu standardowymi metodami oraz w przypadku ponownej oceny stopnia zaawansowania u pacjentów pierwotnie nieresekcyjnych, po przebytym leczeniu neoadjuwantowym. Również zalecenia European Society for Medical Oncology (ESMO) sugerują, że PET/CT może poprawić ocenę zaawansowania choroby w raku żołądka poprzez lepszą detekcję rozsiew. Ogniska rozsiewu odległego wykryte po raz pierwszy w PET/CT powinny być zweryfikowane w badaniu histopatologicznym celem wykluczenia wyników fałszywie dodatnich. Warto podkreślić, że metoda 18-FDG-PET/CT jest przydatnym narzędziem do oceny zaawansowania choroby u pacjentów z nefropatią lub przeciwwskazaniami do podania kontrastu jodowego, u których nie można wykonać standardowej tomografii z kontrastem.

W przypadku wczesnych nacieków, czułość badania FDG PET/CT jest niska i wynosi między 26% do 63%, natomiast specyficzność jest znacznie wyższa i waha się od 62% do 100%. Wraz ze wzrostem zaawansowania guza (T2-T4) czułość wzrasta do ok. 83-98%. Wyniki fałszywe dodatnie mogą natomiast wystąpić w przypadku stanów zapalnych śluzówki żołądka.

W publikacjach odnoszących się do różnych lokalizacji nowotworów pojawiają się dane potwierdzające, że zastosowanie 18F-FDG-PET/CT w planowaniu radioterapii pozwala na poprawę precyzji konturowania obszarów zainteresowania oraz indywidualizację leczenia. Uwzględnienie informacji biologicznej pod postacią wychwyty FDG wpływa na zmianę konturów guza (GTV – gross tumor volume) i ogranicza ryzyko błędu geograficznego.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii w diagnostyce i leczeniu chorych na raka żołądka”.

Praca pod względem struktury ma typowe składowe dla opracowań oryginalnych. Tekst dysertacji składa się z 126 stron, z których 15 stron zawiera Wstęp, 1 stronę to Cele pracy, 16 stron obejmuje rozdział Materiał i Metoda, 21 stron przeznaczono na Wyniki, 20 stron zajmuje Dyskusja, 2 strony Wnioski, Bibliografia została zawarta na 14 stronach i zawiera 148 pozycji piśmiennictwa. Ponadto autorka załączyła Wykaz skrótów/akronimów i załączników oraz Wykaz rycin i tabel,

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

2. Wstęp pracy i cele pracy

Przedmiot pracy ujęto we wprowadzeniu, który poświęcony został podstawowym danym dotyczącym epidemiologii, wiedzy z zakresu anatomii patologicznej i współczesnej diagnostyki oraz metod leczenia raka żołądka. Autorka w zarysie omówiła obecnie obowiązujące standardy leczenia raka żołądka ze szczególnym naciskiem na podkreślenie znaczenia chemioradioterapii oraz stosowanych technik radioterapii.

W części poświęconej diagnostyce z oczywistych przyczyn najwięcej miejsca poświęcono aktualnej wiedzy w zakresie diagnostyki PET/CT w raku żołądka. W tej części pracy doktorantka wskazała także jakie były powody podjęcia się badań. Mianowicie nadal zasadność zastosowania diagnostyki 18F-FDG-PET/CT w odniesieniu do raka żołądka pozostaje dyskusyjna. Jedną z przyczyn jest niski poziom wychwytu radioznacznika 18F-FDG przez komórki nowotworowe w tej lokalizacji, co może utrudniać interpretację badania. 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. W dobie leczenia skojarzonego i możliwości indywidualizacji terapii, również dla chorych z rakiem żołądka potrzebne są bardziej czułe, specyficzne biomarkery oraz czynniki prognostyczne.

W konkluzji do aktualnej wiedzy na temat przydatności badania PET/CT w raku żołądka autorka podjęła się zbadania w pracy następujących celów:

1. Ocena przydatności badania 18F-FDG-PET/CT w diagnostyce oraz planowaniu radioterapii raka żołądka.
2. Zbadanie wartości prognostycznej wybranych parametrów metabolicznych wyznaczonych w badaniu 18F-FDG-PET/CT.

W mojej ocenie zostały one przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione wspomniane punkty dotyczące problemu współczesnego leczenia operacyjnego, radioterapii raka żołądka. W oczywisty sposób najbardziej rozwiniętą część pracy doktorskiej stanowiły rozdziały poświęcone diagnostyce obrazowej z uwzględnieniem badania PET/CT.

W podsumowaniu, wstęp zawiera przejrzyste i czytelne informacje. Ponadto należy stwierdzić, że wstęp ze swoimi podrozdziałami konsekwentnie wprowadza i poszerza zakres wiedzy niezbędnej do zrozumienia całej dysertacji doktorskiej.

Uwagi recenzenta do punktu 3

- a) Uważam, że koncepcja pracy została napisana właściwie.
- b) Cele pracy są czytelne i pokazują, jaki będzie kierunek poszukiwań doktorantki.

4. Materiał i metody badań

Zadanie badawcze realizowano w formie jednośrodkowego, retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego obejmującego chorych zakwalifikowanych do radioterapii/chemio-radioterapii z powodu raka żołądka u których przeprowadzono badanie w okresie od 10.2008 do 03.2009 roku. Miejscem realizacji badania był Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Retrospektywny materiał kliniczny stanowili chorzy z rozpoznaniem gruczolakorakiem żołądka w klinicznym stopniu zaawansowania I-IV.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 111 (79 mężczyzn i 32 kobiety) nieleczonych wcześniej onkologicznie. Raka żołądka o zaawansowaniu lokoregionalnym (M0) stwierdzono u 60 chorych (54%), u 51 pacjentów (46%) rozpoznano rozsiew odległy (M1). U 46/51 chorych (90,2%) rozpoznano rozsiew w obrębie jamy brzusznej na podstawie wszystkich wykonanych wyników badań diagnostycznych.

W sposób rzetelny przyjęto zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji z analizy badawczej. Wybranie czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły autorce na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę na dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników, co niewątpliwie ułatwia dokonanie szybkiej analizy porównawczej oraz wzbogaca samą pracę. Zastosowane metody statystyczne są poprawne i tym samym istotnie podnoszą jakość pracy i obiektywizują uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta do punktu 4

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane bardzo dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.
- b. Pytanie: Autorka podaje, że spośród 523 chorych do udziału zakwalifikowano tylko 111

chorych, w związku z tym brakuje mi wyjaśnienia co z pozostałymi chorymi?

- c. Str 28. W grupie badanej 31 chorych było leczonych RT lub RCT, a w 22 przypadkach zastosowano badanie PET/CT. Jakie były przyczyny, że nie u wszystkich 31 chorych?
- d. Str 27. Brakuje mi definicji leczonych podgrup chorych określonych w pracy przez doktorantkę jako paliatywne/objawowe od wyłącznie leczenie wspomagające.

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktorantkę w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału została zaprezentowana w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny. Doktorantka przedstawia precyzyjnie wyniki przeprowadzonych analiz których w pracy mających na celu oceny przydatności badania PET/CT.

Uwagi recenzenta do punktu 5

- a. Przede wszystkim zamierzam pochwalić doktorantkę za dużą estetykę zarówno wyrażanych myśli jak i tekstu (w sensie wydruku), przemyślaną formę graficzną tabel i rycin oraz pewną konsekwencję w prezentowaniu wyników. Pozwala to na uszeregowanie uzyskanych informacji. To wszystko zachęca do czytania pracy i przemyśleń.
- b. Mam pytania do doktorantki; str. 41. Mam wątpliwość co do celowości przedstawienia/oceny zbiorczej aktualizowanego czasu przeżycia dla całej badanej grupy, która jednak zawiera bardzo różne grupy chorych pod względem tego parametru np. radykalne vs. paliatywne?

6. Dyskusja

Doktorantka na 20 stronach przedstawiła dyskusję, w której zawarła poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa. Dowodzi on o gruntownej wiedzy doktorantki w zakresie prowadzonego badania własnego.

Doktorantka bardzo szczegółowo przedstawiła ograniczenia metodologiczne wynikające z własnego materiału badawczego, co wskazuje na dużą dojrzałość naukową. Ponadto podkreśliły trudności w wyznaczeniu obiektywnych punktów odcięcia dla wyznaczenia jednoznacznych parametrów oceny przydatności badania PET/CT zarówno w diagnostyce jak i planowaniu radioterapii raka żołądka.

Ocena wyników leczenia onkologicznego jest jednym z fundamentalnych zadań przed jakimi stoi każdy ośrodek onkologiczny. Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorantka wykazała się ogromną znajomością tematu w obrębie, którego poruszała się w trakcie przygotowania tematyki pracy, jej realizowania oraz na etapie podsumowania wyników własnych badań. Dysertacja napisana jest bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych.

Zwiężłość wyrażanych myśli pozwala na logiczne zorientowanie się w opracowanym materiale. Na uwagę zasługuje duża przejrzystość zagadnień od wprowadzenia, a zwłaszcza, co jest szczególnie istotne, w zakresie przedstawionego materiału, metod statystycznych, prezentacji wyników i oczywiście dyskusji.

7. Wnioski

Doktorantka wykazała potencjalną przydatność kliniczną z zastosowania diagnostyki obrazowej w oparciu o badanie PET/CT.

Wykazała między innymi, że wyniki diagnostyki 18F-FDG-PET/CT mogą wpływać na istotną zmianę wyjściowego stopnia zaawansowania raka żołądka, ustalonego na podstawie klasycznych metod obrazowania. U 12% chorych wynik obrazowania PET/CT wpłynął na dyskwalifikację z leczenia radykalnego, ze względu na wykrycie ognisk rozsiewu odległego, które nie były widoczne we wcześniej wykonanej diagnostyce. Na podstawie przeprowadzonej analizy własnej oraz analizy wiedzy w tym zakresie w dostępnym piśmiennictwie stwierdziła, że metoda badania 18F-FDG-PET/CT jest źródłem odmiennej niż badanie tomografii komputerowej, metabolicznej oceny rozległości nacieku nowotworowego żołądka, co może wpłynąć na zmianę objętości obszaru tarczowego podczas planowania radioterapii u chorych na nieresekcyjnego lub nieoperacyjnego raka żołądka.

Doktorantka formułując wnioski w pełni odpowiadała na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić dużą wiarygodność wyników i co zatem idzie wniosków na podstawie przedstawionej analizy materiału badawczego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 148 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przeważająca liczba cytowanych publikacji pochodzi z ostatnich kilku lat.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Kingi Dębiec pt. „Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii w diagnostyce i leczeniu chorych na raka żołądka” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym przydatność badania PET/CT wykonywanego przed leczeniem u chorych z rakiem żołądka.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Kingi Dębiec zatytułowana „Ocena przydatności pozytonowej emisyjnej tomografii w diagnostyce i leczeniu chorych na raka żołądka” spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W związku z powyższym z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej **Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie** o dopuszczenie lekarza Kingi Dębiec do dalszych części przewodu doktorskiego.

04.06.2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-638-442