

Prof. dr hab. med. Barbara Bobek – Billewicz
Kierownik Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie
Oddział w Gliwicach

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lekarza Macieja Studzińskiego

„Prognostyczne znaczenie wolumetrycznej oceny opartej na obrazowaniu metabolicznym u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”

Promotor prof. dr hab. Sebastian Giebel

Ocena pod względem formalnym:

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 124 strony, 65 tabel, 28 rycin, 275 pozycji piśmiennictwa.

Tekst został podzielony na rozdziały : wstęp, cele, materiał i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin, piśmiennictwo.

Ryciny wykonane są starannie, opisane w sposób jasny i przejrzysty. Rozmiar większości rycin jest moim zdaniem zbyt duży (np. od 4-5 do 4-9) tak, że trudno oprzeć się wrażeniu, że chodzi głównie o zwiększenie liczby stron rozprawy. Uważam także, że jeżeli rycina zgodnie z opisem jest kolorowa (ryc.5-1) to do recenzji powinien być dostarczony egzemplarz pracy, w której jest kolorowa.

Nieco zdumiewający jest fakt, że w całej pracy nie ma ani jednego obrazu z badania PET/TK, a przecież te badania były podstawą rozprawy.

Ocena merytoryczna:

Temat pracy uważam za interesujący i ważny z klinicznego punktu widzenia. Wielkość nowotworu jest bardzo istotnym czynnikiem prognostycznym, ale zmierzenie prawdziwej wielkości guza w sposób powtarzalny i możliwy do zastosowania w praktyce klinicznej jest trudnym zadaniem. Objętość guza/nacieku lepiej niż powszechnie wykorzystywane w codziennej praktyce metody pojedynczego pomiaru czy dwóch prostopadłych pomiarów określa rzeczywistą wielkość nowotworu. Dodatkowo w badaniu obrazowym całego ciała, a takim jest PET/TK, można z największą dostępną dziś dokładnością określić całkowitą objętość nowotworu w ciele chorego. Metaboliczna objętość guza (MTV) definiuje objętość nowotworu na podstawie gromadzenia podanego radiofarmaceutyku o wartościach SUV przyjętych za właściwe dla złośliwego procesu nowotworowego. Taki pomiar ma nie tylko istotne znaczenie prognostyczne, ale jest kluczowy dla oceny zwłaszcza wczesnej odpowiedzi na leczenie. Znaczenie prognostyczne wczesnej odpowiedzi na leczenie w badaniach obrazowych jest bardzo ważnym i szeroko dyskutowanym zagadnieniem klinicznym.

W pierwszej części wstępu Doktorant zwięźle omawia podtypy histologiczne chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, ocenę stopnia zaawansowania, rokowanie i biologiczne czynniki prognostyczne. Na str. 7 w podrozdziale Międzynarodowy Index Prognostyczny (IPI) wkradł się błąd redaktorski w cytacie z pozycji piśmiennictwa 33. Ze zdania w rozprawie doktorskiej wynika, że 5 letnie przeżycia są lepsze u chorych z wysokim niż z niskim ryzykiem.

W drugiej części wstępu Maciej Studziński omawia różne aspekty badania PET/TK, szczególnie dużo uwagi poświęcając standaryzowanej wartości wychwyty (SUV) oraz parametrowi SUL będącemu normalizacją SUV do beztłuszczowej masy ciała. Doktorant wyjaśnia różnice między SUV i SUL oraz między SUVmax, SUVśredni i SUVpeak zarówno w aspekcie technicznym jak i klinicznym. Ta część napisana jest interesująco, przejrzysto, w sposób przydatny dla rozumienia badań PET w ogóle, a nie tylko dalszej części rozprawy doktorskiej. Nie rozumiem informacji na str. 11, że ROI jest wyznaczany na przekrojach strzałkowych. Co uzasadnia wybór tylko tych przekrojów? Uważam, że używanie słowa „awidność” nie jest najwłaściwsze, lepiej byłoby pisać o wychwycie lub gromadzeniu radiofarmaceutyku.

Doktorant sformułował jasno i jednoznacznie 4 ciekawe i ważne z klinicznego i naukowego punktu widzenia cele pracy:

1. określenie znaczenia prognostycznego wyjściowej metabolicznej objętości guza,
2. określenie związku między wyjściową metaboliczną objętością guza a Międzynarodowym Indeks Prognostycznym i jego elementami składowymi,
3. porównanie znaczenia prognostycznego wyjściowej metabolicznej objętości guza z innymi czynnikami prognostycznymi,
4. określenie znaczenia prognostycznego zmniejszenia metabolicznej objętości guza w badaniu interim PET wykonanym po 2. cyklach leczenia.

Praca jest retrospektywną analizą wyników badań PET/TK 119 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem pierwotnym chłoniakiem rozlany z dużych komórek B leczonych immunochemioterapią według schematu R-CHOP-21 w latach 2007-2014 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, u których wykonano badanie FDG-PET/TK przed rozpoczęciem leczenia. U 71 chorych z tej grupy wykonano także badanie interim PET bezpośrednio przed 3. cyklem leczenia. Do analizowanej grupy nie włączono chorych z pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego.

Doktorant bardzo starannie i szczegółowo omawia charakterystykę grupy badanej, przedstawiając m.in. stopień zaawansowania wg AAS, czynniki rokownicze IPI, parametry masy i powierzchni ciała. Dla każdego chorego obliczono intensywność dawki zdefiniowanej jako ilość leku otrzymanego w określonym przedziale czasu oraz względną intensywność dawki, czyli stosunek rzeczywistej do należnej intensywności dawki.

Określenie na str. 27 „radioizotop FDG” jest niepoprawne, ale ponieważ poza tym wszędzie używana jest poprawna nazwa, należy to uznać za błąd edytorski.

Dokładnie opisana jest technika wykonania badania PET oraz zdefiniowane parametry, na podstawie których obliczono metaboliczną objętość guza MTV. Metaboliczną objętość guza zdefiniowano jako objętość tkanki guza wykazującą wzmożony i właściwy dla nowotworu złośliwego wychwyt ^{18}F FDG. SUVgraniczny zdefiniowano jako najmniejszą wartość SUV, którą przyjęto jako definiującą obszar chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. SUVgraniczny obliczano indywidualnie dla każdego pacjenta i każdego badania FDG-PET/TK wg wzoru: $\text{SUVgraniczny} = (1,5 \times \text{SUVśredni_wątroba}) + (2 \times \text{standardowe odchylenie SUVśredni_wątroba})$. Według tego samego wzoru obliczano SULgraniczny.

Całkowita metaboliczna objętość guza była sumą objętości poszczególnych zmian u danego pacjenta.

Doktorant zdefiniował zmiany mierzalne jako mające wymiar $\geq 1\text{cm}$ w trzech wymiarach i mające wartość SULpeak większą lub równą wartości SULgraniczny. Za zmiany niemierzalne przyjęto zmiany przyjęte za takie w kryteriach RECIST1.1 oraz takie, dla których nie można było obliczyć parametru SULpeak. Zmian niemierzalnych nie wliczano do metabolicznej objętości.

Dla wszystkich chorych analizowanej grupy obliczono całkowity czas przeżycia, czas wolny od progresji oraz ustalono odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów IWG z 2007.

Zastosowane przez Doktoranta metody analizy statystycznej uważam za prawidłowo dobrane.

Wyniki przedstawione są przejrzysto zilustrowane licznymi dobrze opisanymi tabelami i wykresami.

Mam pytanie: ilu w badanej grupie było chorych u których w wyjściowym badaniu FDG PET/TK nie stwierdzono aktywnej choroby, a więc u których wartość MTV1 wynosiła 0ml? Dlaczego takich chorych nie wyłączono z analizy?

Pacjenci z wyjściową metaboliczną objętością guza mniejszą niż mediana MTV1 badanej grupy uzyskiwali statystycznie istotnie częściej całkowitą remisję, mieli istotnie większe prawdopodobieństwo przeżycia 3-letniego, oraz 3 letniego przeżycia wolnego od progresji niż chorzy którzy mieli objętość większą niż mediana. Maciej Studziński wyznaczył za pomocą analizy krzywej ROC optymalne wartości MTV1 w predykcji uzyskania całkowitej remisji – MTV1_{ROC_CR}, 3 - letniego przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego. Wyznaczono także optymalną wartość dyskryminacyjną parametru MTV1 o największej czułości i swoistości wystąpienia zgonu.

Doktorant przeanalizował także związek wyjściowej objętości metabolicznej MTV1 z innymi wskaźnikami o ustalonym znaczeniu prognostycznym: wiekiem chorych, stanem sprawności chorych wg ECOG, aktywnością LDH w surowicy, liczbą zajętych lokalizacji pozawęzłowych, stopniem zaawansowania wg skali Ann Arbor, grupami rokowniczymi wg IPI oraz poszczególnymi składowymi IPI, a także średnią intensywnością dawki.

W rycinie 4-13 jest błąd oznaczenia graficznego CR – brak CR, przeciwnym przypadku należałoby przyjąć, że najgorsze rokowanie jest w grupie punktowej 0 i 1 wg IPI.

Ciekawą, bardzo ważną z klinicznego punktu widzenia i szeroko dyskutowaną, jest część pracy dotycząca znaczenia prognostycznego zmniejszenia objętości metabolicznej guza w badaniu interim PET. Badanie interim PET bezpośrednio przed 3 cyklem leczenia wykonano u 71/119 chorych (59,66%). Dla tej grupy chorych obliczono metaboliczną objętość guza w badaniu interim PET (MTV 2) oraz stopień redukcji metabolicznej objętości guza względem badania wyjściowego (Δ MTV). Mediana redukcji objętości metabolicznej (Δ MTV) wyniosła 98,15% a średnia 91,29%. Pacjenci, którzy w badaniu interim mieli redukcję metabolicznej objętości nowotworu mniejszą niż mediana Δ MTV dla całej grupy statystycznie istotnie rzadziej uzyskiwali całkowitą remisję, mieli niższe prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od progresji oraz 3-letniego przeżycia całkowitego. Chorzy, którzy po zakończonym leczeniu uzyskiwali całkowitą remisję mieli istotnie większą redukcję MTV w badaniu interim w porównaniu z grupą chorych, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po zakończeniu leczenia.

Doktorant obliczył za pomocą analizy krzywej ROC optymalne wartości dyskryminacyjne parametru Δ MTV w predykcji uzyskania całkowitej remisji, czasu wolnego od progresji, czasu przeżycia całkowitego.

Wykorzystanie analizy krzywych ROC pozwoliło na bardziej precyzyjne oszacowanie wartości MTV1 będącej czynnikiem prognostycznym dla uzyskania całkowitej remisji, czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Przeprowadzona przez Doktoranta analiza związku MTV1 z IPI i jego elementami składowymi oraz ARDI wykazała dodatnią korelację objętości metabolicznej z aktywnością LDH, zaawansowaniem AAS, stanem sprawności chorego ECOG, liczbą zmian pozawęzłowych i IPI. Najsilniejszy związek MTV1 w przeprowadzonej przez Doktoranta analizie wykazano z aktywnością LDH – wzrost MTV1 był związany ze wzrostem LDH w surowicy. Wysoka aktywność LDH w surowicy jest uznanym odpowiednikiem masy nowotworu. Wyniki te mają istotne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Podsumowując wyniki najważniejszym wydaje się wykazanie przez Doktoranta, że wyjściowa objętość metaboliczna chłoniaka oraz stopień redukcji objętości metabolicznej w badaniu interim PET wykonanym po 2 cyklach leczenia mają znaczenie prognostyczne w zakresie uzyskania całkowitej remisji, czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji.

Dyskusja napisana jest z dużą znajomością zagadnienia, ciekawie, dobrym językiem. Czyta się ją z prawdziwą przyjemnością. SUV i MTV korelują z liczbą aktywnych metabolicznie komórek nowotworowych. Powoduje to, że MTV obliczane z wykorzystaniem granicznego SUV dobrze opisuje rzeczywistą objętość nowotworu, a więc ma istotne znaczenie rokownicze.

Także z tego powodu badanie PET umożliwia monitorowanie skuteczności niszczenia komórek chłoniaka w przebiegu leczenia. Celem badań interim PET jest ocena wrażliwości nowotworu na stosowane leczenie, umożliwiającą ewentualną korektę stosowanego leczenia. To zagadnienie jest przedmiotem badań i dyskusji.

W przedstawionej pracy stopień zmniejszenia MTV (Δ MTV) w badaniu interim był związany z ostateczną odpowiedzią na leczenie, prawdopodobieństwem 3-letniego przeżycia całkowitego i 3-letniego czasu przeżycia wolnego od progresji. Doktorant wykazał, że Δ MTV ma znaczenie prognostyczne dla PFS i OS niezależnie od IPI.

Nie wszyscy badacze zajmujący się zagadnieniem badania interim potwierdzają wartość rokowniczą tego badania. Rozbieżność w ocenie znaczenia badania interim PET między poszczególnymi badaniami jest tłumaczona przez Doktoranta zwiększoną ilością wyników fałszywie pozytywnych w grupach chorych leczonych rytuksymabem. Także różne metody interpretacji badania interim PET: wizualna, skala 5-PS, Δ SUVmax, Δ MTV, różnice w czasie wykonania badania PET mogą być przyczyną rozbieżnych wyników.

Doktorant przedstawia i omawia także ograniczenia przyjętego przez siebie parametru MTV.

Bardzo cenny, zawierający istotne wskazówki dla codziennej praktyki klinicznej, a jednocześnie wskazujący na źródła możliwych błędów w interpretacji badania PET jest podrozdział: Techniczne uwarunkowania pomiaru metabolicznej objętości guza. Doktorant rozważa temat wyboru granicznej wartości SUV, wady ręcznego konturowania guza w badaniu PET/TK. Dodatkowo SUVmax jest podatny na techniczne parametry badania PET, dlatego dobrym rozwiązaniem, przyjętym także przez Doktoranta jest oparcie pomiarów MTV o SUV tzw. tła. Najczęściej, podobnie jak w przedstawionej pracy, wykorzystywany jest SUV wątroby. Następnym obszarem wątpliwości jest to, jak wykorzystać SUV tła dla wyliczenia SUV charakterystycznego dla nowotworu złośliwego. Doktorant przyjął metodę zaproponowaną w kryteriach PERCIST.

Wnioski wynikają z pracy i podobnie jak wyniki świadczą o realizacji celów pracy.

Piśmiennictwo obejmuje 275 dobrze dobranych i aktualnych pozycji.

Chciałabym zwrócić uwagę na fakt, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja Studzińskiego opiera się w całości na badaniach PET/TK (jak napisał Doktorant jest retrospektywną analizą wyników badań PET/TK) wykonanych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii im. Prof. Łukaszczyka w Bydgoszczy. Wg mojej wiedzy Doktorant nie był pracownikiem tego Zakładu, a jednak nigdzie w dostarczonej mi pracy nie znalazłam ani zgody kierownika Zakładu Medycyny Nuklearnej na wykorzystanie wykonanych w tym Zakładzie badań, ani nawet podziękowania Doktoranta dla kolegów z Zakładu Medycyny Nuklearnej CO w Bydgoszczy. Nie uważam aby było to postępowanie właściwe.

Przedstawione w recenzji uwagi krytyczne i pytania nie zmieniają mojej pozytywnej oceny przedstawionej mi do recenzji pracy.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Macieja Studzińskiego „Prognostyczne znaczenie wolumetrycznej oceny opartej na obrazowaniu metabolicznym u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek” stanowi poprawne rozwiązanie ważnego zagadnienia klinicznego i naukowego i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę przeto do wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lekarza Macieja Studzińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Barbara Bobek-Billewicz

Kierownik Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

