

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt. „Prognostyczne znaczenie wolumetrycznej oceny opartej na obrazowaniu u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B” autorstwa lekarza Macieja Studzińskiego pod promotorstwem prof. dr hab. med. Sebastiana Giebla z Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Centrum Onkologii- Instytut, oddział w Gliwicach

1. Uwagi ogólne

Przedstawiona do oceny praca liczy sobie 124 strony podzielonych typowo na 9 rozdziałów zawierających wstęp z informacjami na temat chłoniaka DLBCL, badania FDG-PET/TK oraz jego wykorzystania u chorych na chłoniaka DLBCL i wreszcie metabolicznej objętości guza u chorych na DLBCL, jako potencjalnego czynnika prognostycznego. W dalszej części praca zawiera cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję wyników, wnioski, streszczenia, spis tabel i rycin oraz piśmiennictwo. Praca jest ilustrowana 25 rycinami oraz zawiera 58 tabel. Piśmiennictwo liczy 275 pozycji uszeregowanych zgodnie z kolejnością cytowań. Głównym celem pracy było określenie znaczenia prognostycznego wyjściowej metabolicznej objętości guza u chorych na chłoniaka DLBCL leczonych schematem R-CHOP, określenie związku między wyjściową metaboliczną objętością guza a Międzynarodowym Indeks Prognostycznym, porównanie znaczenia prognostycznego wyjściowej metabolicznej objętości guza (MTV1) z innymi czynnikami prognostycznymi oraz określenie znaczenia prognostycznego zmniejszenia metabolicznej objętości guza w badaniu interim PET wykonanym po 2 cyklach leczenia.

2 Wstęp, przegląd piśmiennictwa cele pracy.

We wstępie Autor przedstawił dane dotyczące podtypów histologicznych, klasyfikację według Światowej Organizacji Zdrowia, epidemiologię, obraz kliniczny, oceny stopnia zaawansowania, sposobów leczenia i rokowanie u chorych na chłoniaka DLBCL. Polskie dane epidemiologiczne przedstawione w pracy są oparte na publikacji z 2010 roku, podczas gdy jest dostępne nowsze wydanie tej publikacji z 2014 roku. Gwoli ścisłości dane epidemiologiczne nie zmieniły się istotnie, ale umieszczenie w pracy publikacji z 2010 roku dowodzi trochę małej staranności Autora w szukaniu źródeł. W tej części pracy Autor nie ustrzegł się istotnego potknięcia: podane rozwinięcia akronimów GCB i ABC są

nieprawidłowe. Skrót GCB powinien być rozwinięty jako *germinal centre B-cell – like* a nie *“germinal center B cells”*, natomiast ABC jako *activated B-cell like* a nie jako *“activated peripheral blood cells”*

W dalszej części wstępu Autor opisuje w dość tajemniczy sposób, że badania PET „opiera się na wykorzystaniu radiofarmaceutyku dla śledzenia określonego procesu fizjologicznego”. Gdyby Doktorant wymienił ten proces to pewnie by sobie uświadomił, że nie jest to proces fizjologiczny dla zdrowej komórki. Z definicji proces fizjologiczny to reakcja czy czynność organizmu odbywająca się bez odchyłeń i anomalii, w warunkach zachowanego zdrowia. Badanie PET opiera się na śledzeniu procesu glikolizy beztlenowej, która zachodzi w komórce nowotworowej. Zjawisko to zostało odkryte przez prof. Otto Warburga w 1924 roku, za które badacz ten został uhonorowany nagrodą Nobla. Mimo, że od tego odkrycia upłynęło już wiele lat do dziś nie do końca wiadomo jaką korzyść mają komórki nowotworowej z przestawienia swojej produkcji energii na glikolizę beztlenową. Przestawienie to jednak zwiększa zapotrzebowanie na glukozę w tym na analogi glukozy jakim jest FDG. Atom fluoru w FDG powoduje gromadzenie się radioizotopu w komórce co odzwierciedla jej aktywność metaboliczną.

Pewnego komentarza wymaga stwierdzenie Autora, że biologicznie SUVpeak odpowiada części guza zawierającej tzw. komórki macierzyste. Może jest to prawdziwe dla raka trzustki, jak podaje Doktorant natomiast nie ma żadnych danych na ten temat w chłoniaku DLBCL. Przy tej okazji Recenzent zwrócił uwagę na rzetelność cytowań autora. Okazuje się że praca cytowana jako nr 81 jako referencja do zwiększonego wychwytu przez komórki macierzyste guza dotycząca klonogennych komórek szpiczaka mnogiego w swych metodach nie korzystała nigdy z badania PET. Poddaje to w wątpliwość wiarygodność innych cytowań dysertacji. Dodatkowo niektóre cytowania niestety tracą myśkłą. Przykładowo Doktorant podaje na stronie 14 informacje, że badanie PET charakteryzuje się większą czułością względem klasycznego badania TK w oparciu o prace sprzed ponad 10 lat, kiedy dominującym urządzeniem było skaner PET nie sprzężony z tomografem komputerowym. W ostatnich 10 latach opublikowano szereg nowych badań porównujących ocenę stopnia zaawansowania w chłoniakach za pomocą PET/TK wobec klasycznego badania TK z kontrastem. Gwoli ścisłości należy dodać, że nie wniosły one istotnie nowych informacji, ale pozwoliły na rzetelną ocenę współcześnie wykonywanych badań PET/TK. Również stwierdzenie na tej samej stronie pracy, że końcowa ocena odpowiedzi w chłoniakach, innych niż DLBCL i chłoniaka Hodgkina wykonywana jest według kryteriów IWG z 2007 roku nie jest ścisła. Kryteria z Lugano bowiem zalecają użycie badania PET/TK do oceny odpowiedzi we wszystkich FDG awidnych chłoniakach. I kolejna nieścisłość autora, sugerującego że proponuje się doprecyzowanie skali 5-PS i przyjąć, że 4 punkty odpowiadają SUV max wątroby, podczas gdy w oryginale artykułu, na który powołuje się

Doktorant stwierdzono że punktacja 4 odpowiada wychwytowi > niż SUVmax wątroby ale nie więcej niż 2 razy.

Najlepszą częścią wstępu jest fragment opisujący metaboliczną objętość guza. Brakuje jednak recenzentowi we wstępie szerszego omówienia dostępnych metod obliczania MTV1 i uzasadnienia, dlaczego autor pracy wybrał zupełnie odmienny sposób obliczania MTV1 opartego na definicji przedstawionych w kryteriach PERCIST zaproponowanych dla guzów litych. W tych kryteriach, za zmiany nowotworowe uważa się takie, w których SUVpeak jest większy od tzw SUVgranicznego obliczonego w oparciu o SUVśredniego prawego płata wątroby.

Doktorant nie sprecyzował głównej hipotezy badawczej pracy, która mogłaby zakładać, że pacjenci z MTV1 mniejszym niż mediana rokują lepiej niż postali chorzy bez względu na wartość Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego.

3. Materiał, metoda, analiza statystyczna

Liczebność grupy badanej obejmuje 119 osób leczonych z powodu chłoniaka DLBCL. Autor nie podaje w jakich latach chorzy byli zdiagnozowani i leczeni. W materiałach i metodach Autor podaje dokładną charakterystykę chorych. Zwykle te dane podaje się w pierwszej części wyników. Doktorant włączył do badania zarówno chorych z chorobą ograniczoną (stopień I i II) jak i z chorobą zaawansowaną (stopień II bulky oraz stopień III i IV). Nie podał, czy były różnice w sposobie leczenia chorych z postacią ograniczoną w stosunku do pozostałych chorych.

W tym rozdziale Autor nie ustrzegł się też pewnych nieścisłości. Doktorant na stronie 25 podaje, że ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami IWG z 2007, które zalecają wykorzystanie badania PET do interpretacji odpowiedzi. W tabeli 3-5 z kryteriami odpowiedzi, którą Autor zamieścił w pracy brakuje w dwóch pierwszych wierszach informacji co wnosi badanie PET do interpretacji końcowej odpowiedzi w przypadku rozpoznania CR lub PR.

Metodę obliczania metabolicznej objętości guza Doktorant podał właściwie. Ale znów jako referencję podał prace (pozycja 180, 181) w których w metodologii nie używano badania PET, co ponownie poddaje w wątpliwość rzetelność innych cytowań. Metody statystyczne zastosowane w pracy opisane na stronie 31 i 31 są właściwe.

4. Wyniki

W pierwszej części wyników Autor opisuje szczegółowo wyniki leczenia wszystkich chorych. Wyniki te mieszczą się w zakresie powszechnie spodziewanych. Autor jednak nie podaje bliższych danych dotyczących losów chorych. Przede wszystkim nie podaje liczby zgonów i ich powodów. W dalszej części Doktorant analizował związek między wyjściową

MTV1 a odpowiedzią na leczenie. Wyznaczywszy optymalną wartość MTV1 dla predykcji uzyskania całkowitej remisji dowiódł, że chorzy z wyjściowym MTV1 mniejszym niż 589 cm³, uzyskują częściej CR niż chorzy z większym MTV1. Podobnie Doktorant wyznaczył wartość dyskryminacyjną MTV1 dla PFS i OS, wyniosła ona 300,25 cm³. Należy jednak pamiętać, że analizy ta uwzględniały zarówno chorych z postacią ograniczoną i zaawansowaną. Interesujące byłoby sprawdzenie czy znalezione punkty odcięcia MTV1 po prostu różnicowały chorych na wspomniane wcześniej podgrupy, które wiadomo że się różnią pod względem wyników leczenia, czy jednak pozwalał na identyfikację źle rokujących chorych z postacią ograniczoną i dobrze rokujących chorych z postacią zaawansowaną. Interesującymi acz oczekiwanymi wynikami jest udokumentowanie istotnie statystycznego związku między MTV1 a stanem sprawności według ECOG, aktywnością LDH, stopniem zaawansowania według skali Ann Arbor oraz z liczbą zajętych lokalizacji poza węzłowych. W dalszej części pracy Autor analizował związek MTV1 z grupami rokowniczymi według wskaźnika IPI. Wykazał, że chorzy z IPI 0-2 miało znacząco mniejszą medianę MTV1 (145ml) w porównaniu do chorych o wysokim i pośrednio wysokim IPI 3-5. Trzeba jednak wspomnieć, że MTV1 chorych z IPI1 (145ml) było niemal identyczne z MTV1(146ml) chorych z IPI 3. Ta część pracy również nie jest pozbawiona niedociągnięć. W rycinie 4-13 Doktorant pomylił legendę- ciemno zabarwiona część słupka powinna odpowiadać braku CR a jaśniejsza CR. Za pomocą regresji logistycznej oraz modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa Doktorant wykazał odpowiednio, że MTV1 oraz IPI niezależnie wpływają na szanse uzyskania remisji, czas przeżycia wolny od wznowy i całkowity czas przeżycia. W tym miejscu brakuje Recenzentowi wyniku podsumowującego te analizy, czyli odsetka CR oraz prawdopodobieństw PFS i OS u chorych z odpowiednimi kombinacjami niskie/wysokie MTV1 i niskie/wysokie IPI. Dodatkowo Recenzent nie jest do końca pewien, czy analizę regresji modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa Doktorant przeprowadził właściwie. Swoją wątpliwość opieram na stwierdzeniu „model dwuwariantowy” i brakiem informacji, które z elementów z analizy jednoczynnikowej (Tabela 4-43) utraciły znamienność statystyczną w analizie wieloczynnikowej. Podany wynik przez Doktoranta sugeruje, że tylko dwa czynniki MTV1 i IPI utrzymały znamienność statystyczną. Gwoli ścisłości w tym miejscu należy podać, że Doktorant niewłaściwie tłumaczy parametr ‘Hazard ratio’; nie jest to ryzyko względne tylko hazard względny lub współczynnik hazardu co w pewnym uproszczeniu można wyjaśnić jako funkcję ryzyka w czasie.

Druga część wyników, była poświęcona ocenie znaczenia prognostycznego zmniejszenia metabolicznej objętości guza (delta MTV) ocenianej po II cyklu chemioterapii u 71 (60%) chorych. Niestety nie wiadomo jacy to byli chorzy: czy z postacią ograniczoną czy zaawansowaną. Najpierw Doktorant wykazał, że odsetek CR u chorych, u których procentowe zmniejszenie MTV było równe lub większe niż mediana (98,15%) jest

statystycznie istotnie większy (89% vs 51%) niż u chorych z mniejszą redukcją MTV. Za pomocą krzywych ROC Doktorant wykazał, że optymalnym punktem odcięcia dla predykcji uzyskania CR jest wartość 94,19% lub 96,65%. Uważnie czytający niniejszą recenzję może zadać pytanie, dlaczego pojawiły się dwie wartości punktu odcięcia, kiedy powinna być podana jedna? To pytanie należy zadać Doktorantowi. Jedna z tych wartości została podana w tekście (strona 61), druga na rycinie 4-14 na tej samej stronie. Dalsza uważna lektura dysertacji wyjaśnia chyba tę zagadkę. Przeprowadzona analiza krzywej ROC dla predykcji wystąpienia progresji lub nawrotu choroby wykazała, że optymalną wartością dyskryminacyjną parametru delta MTV jest 96,65%. Być może legenda ryciny 4-16 została najprawdopodobniej pomyłkowo skopiowana do ryciny 4-14. Podobna analiza została przeprowadzona dla predykcji całkowitego przeżycia - wartość optymalnego punktu odcięcia wynosiła również 96,65%.

W tej części pracy Recenzentowi brakuje wyników badania wczesnego PET podanego w pięciostopniowej skali z Deauville, która jest rekomendowana dla oceny wczesnych badań PET i o której Doktorant wspomina we wstępie pracy. Z punktu widzenia klinicznego interesujące byłoby wiedzieć czy optymalna wartość dyskryminacyjna delty MTV wnosi dodatkową informację u chorych z dodatnim i negatywnym badaniem PET. Innymi słowy, czy chorzy z negatywnym badaniem PET, ale z mniejszą niż wartość dyskryminacyjną metaboliczną regresją guza rokują gorzej od innych chorych z negatywnym badaniem PET oraz czy chorzy z dodatnim badaniem PET, ale z większą niż wartość dyskryminacyjną metaboliczną regresją guza rokują lepiej niż pozostali chorzy z dodatnim wynikiem badania PET. Lukę tę Doktorant próbował wypełnić analizą wartości diagnostycznej parametru delta MTV badania PET dla predykcji uzyskania CR, wystąpienia progresji/nawrotu chłoniaka oraz zgonu. Jednak brak analizy wyników wczesnych badań PET dla rekomendowanej skali z Deauville przekreśla możliwość oceny wkładu wartości parametru delta MTV dla wartości predykcyjnych wczesnego badania PET. Podobną wątpliwość jak wcześniej ma Recenzent, również co do sposobu przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej regresji według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa dla OS i PFS.

5 Dyskusja

Dyskusja liczy 19 stron. Atoli Recenzent nie bardzo rozumie po co jest wprowadzenie do dyskusji. Powtarza ona miejscami cele pracy oraz dostarcza informacje dotyczące rozdzielczości skanerów PET/TK, które powinny znaleźć się raczej we wstępie. Dalej dyskusja prowadzona jest w sposób logiczny, zgodnie z porządkiem przedstawianych wyników. Dyskusja byłaby miejsce uzasadnienia, dlaczego Doktorat analizował wyjściowe MTV1 w całej grupie chorych niezależnie od stopnia zaawansowania. Recenzentowi brakuje omówienia tego aspektu pracy.

W pierwszej części dyskusji Doktorant omawia wartość predykcijną MTV1 co do szansy uzyskania CR następnie co do prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Recenzentowi brakuje w tym miejscu omówienia, dlaczego wyjściowe MTV dla predykcji CR jest znacznie większe (589,24 ml) niż dla wysokiego prawdopodobieństwa (91,6%) OS i PFS (87,7%) które wynosi tylko 300,25ml. Przytoczone wartości dyskryminacyjne MTV sugerują, że duża część chorych, która nie osiągnęła CR na koniec leczenia uzyskała mimo to trwałą odpowiedź. Być może wynika to z definicji CR, zastosowanej przez Doktoranta w pracy.

Druga część dyskusji poświęcona jest omówieniu związku między MTV a międzynarodowym indeksem prognostycznym (IPI) dla chłoniaka DLBCL i jego składowymi. Ta część pracy w stosunku do jej wartości poznawczej wydaje się przydługa, miejscami zbędna i nie do końca interesująca. Porusza ona również kwestie związku intensywności chemioterapii a szansą uzyskania CR co nie należało do celów pracy. Zresztą sam Autor podkreśla, że największe znaczenie kliniczne ma udokumentowanie niezależności MTV1 od IPI (strona 83). Z tym stwierdzeniem Recenzent w pełni się zgadza. Więcej uważa to za jedno z najważniejszych osiągnięć Doktoranta. Brakuje mu jednak w kontekście tej obserwacji dyskusji innego wyniku przedstawianego w dysertacji (strona 50): umiarkowanie silnej dodatniej korelacji liniowej pomiędzy MTV1 a IPI.

Kolejna część dyskusji poświęcona jest ocenie predykcyjnej zmniejszenia metabolicznej objętości guza. Doktorant właściwie ocenia wysoka wartość predykcyjna tego parametru co do OS i PFS. Chorzy, którzy mieli gorszą redukcję MTV niż 96,15% mieli niemal 18 krotna większe ryzyko zgonu choć dodatnia wartość predykcyjna delta MTV co do zgonu wynosi tylko 44%. Omówienie znaczenia klinicznego tych dwóch parametrów wydawałoby się cennym uzupełnieniem tego fragmentu dyskusji. Porównanie swoich wyników z wynikami innych badań Doktorant przeprowadza właściwie. Dobrze tłumaczy rozbieżności w zakresie znaczenia wczesnego badania PET w ocenie odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaka DLBCL. W tej części dyskusji Doktorant odniósł się do porównania różnych metod oceny wczesnego badania PET i podkreślił ograniczenia swoich wyników. Ciekawą częścią dyskusji jest fragment dotyczący technicznych uwarunkowań pomiaru MTV. Recenzent sugerowałby umieszczenie większości tego fragmentu we wstępie co wypełniłoby lukę dotyczącą omówienia stosowanych algorytmów określenia MTV. Natomiast w dyskusji proponowałby pozostawienie uzasadnienia przyjęcia metody zaproponowanej w kryteriach PERCIST. Ostatnia część dyskusji poświęcona jest omówieniu biologicznych podstaw prognostycznego znaczenia metabolicznej objętości guza. Recenzentowi wydaje się że ten fragment mógłby stanowić raczej wprowadzenie do dyskusji a nie jej zakończenie, które raczej powinna skończyć się krótkim podsumowaniem

6. Wnioski

Autor w pracy przedstawił 5 wniosków z czego 4 znajdują uzasadnienie w wynikach zawartych w pracy i pokrywają się z celami pracy. Piąty wniosek nie jest formalnie wnioskiem a jedynie sugestią co do znaczenia klinicznego oceny wyjściowej metabolicznej guza oraz stopnia jego redukcji w predykcji odpowiedzi na stosowane leczenie

7. Piśmiennictwo

Jest niezwykle bogate a nawet zbyt bogate (275 pozycji). Jak wspomniano wcześniej część zweryfikowanych przez Recenzenta cytowań nie odzwierciedla informacji zawartych w tekście pracy.

8. Uwagi porządkowe- stylistyka

Praca jest napisana mało starannie, rażą ewidentne błędy redakcyjne (pomylenie legend rycin, prawdopodobne powielenie tej samej legendy w dwóch różnych rycinach), oraz nieprawidłowe tłumaczenia niektórych ważnych skrótów angielskich.

10. Podsumowanie

Po stronie niewątpliwych zalet pracy:

- praca zajmuje się ważnym, nowatorskim zagadnieniem klinicznym w onkologii oceną znaczenia prognostycznego metabolicznej masy guza w momencie diagnozy oraz jej redukcji po 2 cyklach leczenia
- użycie właściwych metod w analizie statystycznej choć pozostaje pewna niepewność co do właściwego przeprowadzenia wieloczynnikowej regresji Coxa
- w miarę dobrze opisane rysunki przedstawiające wyniki pracy
- jeden z wniosków przedstawionej pracy (o ile oparty na właściwie przeprowadzonej regresji Coxa) spełnia kryteria nowości naukowej.
- praca jest napisana poprawną polszczyzną, bez rażących błędów ortograficznych i stylistycznych

Uwagi krytyczne do pracy recenzent szczegółowo omówił powyżej.

W konkluzji Recenzent ma pewien dylemat co do wniosku jaki powinien złożyć do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut. W przypadku gdybym pracę w tej formie otrzymał do recenzji z czasopisma wnioskowałbym o wstępną akceptację z koniecznością dokonania znaczących zmian i ponownego przesłania pracy do recenzji przed ostateczną akceptacją pracy do druku. Takiej jednak możliwości tu nie mam. Fakt wybrania i

samodzielnego zajęcia się tym niezwykle ciekawym tematem dowodzi czytania Autora. Praca jednak zawiera szereg istotnych niedociągnięć, choć na szczęście nielicznych metodologicznych. Nowatorstwo pracy, dość poprawna metodologia samodzielnie przeprowadzonego badania przekonuje mnie aby dopuścić Macieja Studzińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, choć ostateczną decyzję co do dalszych działań postawię Wysokiem Radzie Naukowej Centrum Onkologii –Instytut.

prof. dr hab. med. Jan Maciej Zaucha

