

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Stąpór-Fudzińskiej
„Ocena przydatności fuzji obrazowej
⁶⁸Ga-DOTATATE PET/TK/NMR dla optymalizacji planowania
hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife chorych na oponiaka
mózgu”

Radioterapia ma za zadanie zniszczyć komórki nowotworowe. Podstawowym problemem w tej walce jest uzyskanie 100% skuteczności. Rozwój technologii aparatury do radioterapii, w tym przyspieszaczy liniowych, tomoterapii, aparatów GammaKnife czy też CyberKnife oraz komputerowych systemów planowania radioterapii oraz nowoczesnych metod obrazowania wykorzystujących TK, NMR, czy też PET pozwala na coraz większą precyzję zaplanowania oraz dostarczenia jednorodnej dawki promieniowania w obszarze guza nowotworowego przy równoczesnym, co również jest bardzo istotne, największym jej gradientem poza granicami guza.

Dostępne obecnie aparaty terapeutyczne takie jak GammaKnife oraz CyberKnife w tej walce odgrywają istotną rolę gdyż dają możliwość oddziaływania za pomocą wielu (nawet kilkuset) wiązek promieniowania z obszarem guza.

Warto nadmienić, iż Doktorantka specjalizuje się właśnie w takich aparatach terapeutycznych a w swojej pracy stosowała stereotaktyczną hipofrakcjonowaną radioterapię (SHRS). Jest to technika wysoce precyzyjna jednak wymaga zaplanowania jednorodnego rozkładu dawki promieniowania w oznaczonym obszarze tarczowym. Dlatego też do najistotniejszych procedur w procesie leczenia należy precyzyjne zdefiniowanie granic guza nowotworowego (GTV, CTV, PTV) – czyli proces konturowania. W przypadku oponiaków, którymi w pracy zajęła się Doktorantka sprowadza się to głównie to precyzyjnego wyznaczenia GTV, co w przypadku małych guzów, o ostrych granicach, nie stanowi zasadniczych trudności, jednakże w miarę wzrostu ich rozmiarów i pojawiających się różnic w gęstości komórek obserwowane jest pewne „rozmycie” kształtów i granic guza. Dlatego też istotne znaczenie ma dobór odpowiedniej metod obrazowania. Dotychczas

najczęściej stosowanymi metodami były TK, NMR lub PET ^{68}Ga . Jednakże w literaturze brakuje jednoznacznych wytycznych czy też algorytmu postępowania w procesie diagnostycznym który wskazał by którą czy też które z wymienionych metod należy uznać za właściwe w konkretnych przypadkach. Warto też podkreślić, że w literaturze pozytywnie ocenia się wprowadzenie do praktyki obrazowania PET ^{68}Ga -DOTATOC lub ^{68}Ga -DOTATATE a nawet wykorzystanie wartości parametru SUV – PET ^{68}Ga dla potrzeb konturowania oponiaków.

Takie doniesienia uzasadniają podjęte przez Doktorantkę w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, badania nad przydatnością, czułością i miejscem obrazowania TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE jako samodzielnego badania lub elementu fuzji z obrazowaniem TK/NMR dla konturowania oponiaków mózgu, dodatkowym istotnym elementem w przeprowadzonych badaniach był udział aż czterech niezależnych konturujących - 2 lekarzy oraz 2 fizyków, co jest unikalne w tego typu rozważaniach.

Celem przedstawionej do oceny pracy doktorskiej pt „**Ocena przydatności fuzji obrazowej ^{68}Ga -DOTATATE PET/TK/NMR dla optymalizacji planowania hipofrakcjonowanej radiochirurgii CyberKnife chorych na oponiaka mózgu**” była ocena precyzji i zgodności konturów GTV oponiaków wyznaczonych przez czterech niezależnych wykonawców (2 lekarzy radioterapeutów i 2 fizyków) z wykorzystaniem fuzji obrazowej TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE w porównaniu do TK/NMR, z uwzględnieniem optymalnej wartości parametru SUV- PET ^{68}Ga .

Warto podkreślić, iż Doktorantka jako współautor ma szeroki dorobek naukowy (aż 16 prac w recenzowanych czasopismach do których dotarł Recenzent) w czasopismach naukowych o zasięgu nie tylko krajowym ale i międzynarodowym z czego cztery prace znajdują się na liście A MNiSW dając w sumie **12,568 pkt. IF**.

Dorobek ten Recenzent uznaje za imponujący, zwłaszcza na tak wczesnym szczeblu rozwoju kariery naukowej. Prace te podkreślają szeroką współpracę Doktorantki w różnych grupach naukowych oraz dowodzą, iż prowadzone badania zostały docenione przez specjalistów zarówno w kraju jak i za granicą.

Analiza pracy doktorskiej

Rozprawa doktorska ma typowy układ, wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz załączniki, razem 73 strony. Doktorantka dobrze wyważyła proporcje pomiędzy wstępem, a resztą rozdziałów. We wstępie wprowadziła czytelnika w pojęcia związane z problematyką poruszaną w pracy. Praca wykonana jest w sposób rzetelny, edytorsko poprawny, wskazująca na bardzo dobry warsztat badawczy Doktorantki.

Do szczegółowych celów pracy Doktorantka zaliczyła:

- ocenę i porównanie stopnia zgodności konturów GTV oponiaków wyznaczanych 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;
- oznaczenie czułości i konformalności badania TK/PET ^{68}Ga oraz próba opracowania algorytmu dla wymaganego lub uzupełniającego obrazowania TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE w celu konturowania GTV oponiaków, z uwzględnieniem ich lokalizacji, wielkości i wartości SUV;
- oraz próbę wyznaczenia optymalnego przedziału wartości SUV dla PET ^{68}Ga -DOTATATE zapewniającego wiarygodne zobrazowanie rzeczywistej objętości tarczowej (GTV) oponiaków.

W części doświadczalnej (Materiał i Metoda) Doktorantka wykorzystwała zarchiwizowane w bazie danych, zbiory seryjnych obrazów TK/NMR i TK/PET ^{68}Ga -DOTATATE 70 oponiaków, które w latach 2012-2016 wykorzystano do planowania terapii. Ponadto zwraca uwagę bogata i rozbudowana część statystyczna pracy, w której Doktorantka wykorzystuje 4 metody analizy. Recenzent pragnie także podkreślić rzeczowo i czytelnie poprowadzoną na 12 stronach Dyskusję szeroko popartą literaturą.

Recenzent pragnie zaznaczyć, że temat badań podjętych przez Doktorantkę jest bardzo wartościowy i ważny, a poruszone zagadnienie ma praktyczne znaczenie w planowaniu leczenia a zatem odgrywa istotną rolę w ostatecznym efekcie leczenia.

Na szczególne podkreślenie zasługuje zaproponowany przez Autorkę na Rycinie 11.- Schemat propozycji algorytmu konturowania oponiaków mózgu. Recenzent zwraca uwagę, iż do tej pory nikt nie stworzył podobnego algorytmu. Ponadto dzięki jego przejrzystości i prostocie może być przydatny w praktyce.

Recenzent po zapoznaniu się z przedstawioną do oceny pracą doktorską zwraca także uwagę na konieczność wyjaśnienia pewnych sformułowań:

W Metodocyce Autorka napisała:

1. „W kolejnym etapie fizyk, wykorzystując zdefiniowany obszar GTV dokonywał wyboru odpowiednich średnic kolimatora i optymalnego”

W pracy nie napisano kto definiował ten obszar ?

2. „Stosowano dawkę jednorazową 5-24 Gy, frakcjonowaną dawką całkowitą 15-18 Gy w dawkach frakcyjnych 5-6 Gy lub dawkę 23 Gy w dawkach frakcyjnych 4,6 Gy”

Recenzent rozumie, że pacjenci byli leczeni z wykorzystaniem różnych dawek/planów – **zatem w jaki sposób pacjentów wybrano do pracy?**

3. „Dla 70 oponiaków będących przedmiotem badań, z zarchiwizowanych zbiorów obrazów TK/NMR, wyłączono wcześniej wyznaczone kontury GTV, aby nie stanowiły sugestii dla konturujących i przekazano je czterem niezależnym wykonawcom (2 lekarzy i 2 fizyków) w celu wyznaczenia konturów GTV”

Recenzent pragnie podkreślić, że w badaniach Doktorantka wykorzystwała dużą grupę oponiaków (w dostępnej literaturze takich badań nie prowadzono na tak szeroką skalę) oraz dużą liczbę konturujących co w połączeniu stanowiło bardzo dobry materiał do analizy.

Skoro były to badania retrospektywne to jak wybrano 2 fizyków i 2 lekarzy do konturowania? Czy badania były randomizowane?

4. „...Wykorzystując metodę wizualnej selekcji, objętości $GTV_{TK/PET\ 68Ga}$ oponiaków wyznaczonych dla czterech zakresów wskaźnika SUV, oznaczono jako liczbowe wskaźniki liczbowe (GTV_{wz}), w odniesieniu do odpowiednich $GTV_{TK/NMR}$, które przyjęto jako wartość standardową - $GTV_{st(TK/NMR)} = 1,0$. Wartości względne $GTV_{wz(TK/PET\ 68Ga)}$ oznaczano ze wzoru:

$$GTV_{wz(TK/PET\ 68Ga)} = GTV_{TK/PET\ 68Ga} / GTV_{TK/NMR}...$$

...I tak, na przykład, jeżeli objętość $GTV_{TK/PET\ 68Ga}$ wynosiła 30 cm^3 i 25 cm^3 odpowiednia objętość $GTV_{TK/NMR}$, to $GTV_{wz(TK/PET\ 68Ga)} = 1,2 (30/25)$...”

Z tego wynika, że PET pokazuje większy obszar niż Tk/MR – proszę wyjaśnić dlaczego tak jest

5. „...W celu wskazania optymalnej wartości PET-SUV zapewniającej możliwie największą zgodność w oznaczaniu konturów objętości oponiaka wykorzystano metodę Współczynnika Konformalności (CI) na podstawie wyników konturowania przez dwóch fizyków ...”

Dlaczego w tym przypadku jest mowa tylko o fizykach? Czy lekarze nie konturowali?

W rozdziale WYNIKI

6. Dla porównania zgodności konturowania GTV Mngs przez lekarzy, w porównaniu do wyników fizyków, w oparciu o obrazowanie TK/NMR uwzględniono nie tylko wyniki 2 lekarzy vs 2 fizyków, ale również lekarza vs 2 fizyków oraz 2 lekarzy vs 1 fizyk. Z analizy wyłączono przypadki, w których

Dlaczego porównujemy lekarzy z fizykami? Czy Autorka spodziewała się, że któraś z grup jest lepsza/gorsza?

7. W tabeli IV są przedziały, które wzajemnie mogą się nakładać tzn. $>5\text{cm}^3$ oraz $<10\text{cm}^3$ – proszę wyjaśnić.

8. Autorka napisała także, że „Zgodność konturowania GTV oponiaków w zespole lekarzy i w zespole fizyków okazała się porównywalna”...

Jednakże taki wniosek nie wynika z tabeli – takiej statystyki w pracy nie przeprowadzono!

9. W rozdziale 4.3 Doktorantka napisała:

„... W przypadku oponiaków, których objętość często znacznie przekracza 10 cm³, identyfikacja ich granic nie jest prosta. Wynika to z różnic w gęstości obszarów, rozmycia jego granic, przejaśnień w częściach obwodowych guza, szczególnie, gdy są zlokalizowane na podstawie czaszki, w sąsiedztwie otworów nerwów czaszkowych.

Nie można jednak zdecydowanie stwierdzić czy ich pominięcie należy uznać za błąd geograficzny, czy też, konturujący uznał je, w subiektywnej ocenie, jako zmiany odczynowe....”

Czy wiemy kto taki błąd popełnił? Fizyk/lekarz

10. Ponadto...

„...Przedstawiane niezgodności w konturowaniu rozległych oponiaków o nieregularnych granicach są wynikiem indywidualnych i subiektywnych różnic w interpretacji granic takich oponiaków oraz braku standardowych kryteriów w tym zakresie. Dlatego w takich sytuacjach konturowanie granic oponiaków przez co najmniej dwóch wykonawców (radioterapeuta i fizyk) i porównanie wyników należy uznać za w pełni uzasadnione...”

Czy z tego można wyciągnąć wniosek, że fizyk widzi inaczej te same obszary niż radioterapeuta?

Doktorantka w pracy proponuje aby pewne przypadki były konturowane przez dwóch niezależnych konturujących – lekarza i fizyka – proszę to rozwinąć.

Jednakże w opinii Recenzenta powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawowe dotyczące nadawania stopni i tytułów naukowych, dlatego wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej – Curie o dopuszczenie Doktorantki pani Małgorzaty Stąpór-Fudzińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

Z-ca DYREKTORA
INSTYTUTU FIZYKI
ds. Dydaktyki
dr hab. Armand Cholewka

UNIwersYTET ŚLĄSKI
Centrum Kształcenia Ustawicznego

dr Armand Cholewka
ZASTĘPCA DYREKTORA
ds. Uniwersytetu Śląskiego Młodzieży

Z poważaniem,

Dr n. fiz. Hab. n. med. Armand Cholewka

z-ca dyr. Instytutu Fizyki UŚ

z-ca dyr. Centrum Kształcenia Ustawicznego UŚ

Prezes Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Termowizyjnej w Medycynie

Prezes oddziału śląskiego Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej

Dziekan Uniwersytetu Śląskiego Młodzieży