



Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Tytuł rozprawy: „Ocena stopnia zaawansowania węzłowego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca metodą PET-TK”

Autor: lek. med. Jacek Teodorczyk

**Zakład Medycyny Nuklearnej, Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej,
Wydział Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Promotor: Prof. dr hab. med. Piotr Lass

Promotor Pomocniczy: Dr med. Grzegorz Romanowicz

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. non-small-cell lung cancer) stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów na schorzenia nowotworowe. Najskuteczniejszą metodą leczenia jest zabieg resekcyjny płuca i węzłów chłonnych śródpiersia. Przy braku przerzutów odległych, o operacyjności decyduje zazwyczaj stopień zajęcia procesem rozrostowym węzłów chłonnych klatki piersiowej. PET/TK pozwala na określenie wielkości guza i nacieku tkanek sąsiednich, na diagnozowanie przerzutowania odległego i stwarza możliwość oceny przerzutowania węzłowego. Stąd, temat Rozprawy dotyczy ważnego i aktualnego problemu klinicznego, a hybrydowa metoda równoległego wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (dedykowanej ocenie metabolizmu w chorobach onkologicznych) z tomografią komputerową (dedykowaną ocenie wielkości małych zmian anatomicznych), została w Rozprawie trafnie wybrana jako metoda, której wartość diagnostyczną w NSCLC należy badać.

Doniesienia literaturowe oceniają dokładność diagnostyczną PET/TK w ocenie przerzutów NSCLC do węzłów śródpiersia i wnęk płucnych bardzo różnie - czułość metody wynosi od 35 do 100% (śr. 74-84%), a swoistość od 69 do 100%. Duże różnice w piśmiennictwie mogą wynikać z różnych grup badanych pacjentów, zwłaszcza z różnym stopniem zaawansowania raka, z różnych metod weryfikacji histopatologicznej, czy ze stosowania zróżnicowanych kryteriów oceny jakościowej lub ilościowej badań PET/TK.

Lek. med. Jacek Teodorczyk, w rozprawie doktorskiej przedstawił wyniki swoich retrospektywnych, 1-ośrodkowych badań nad wartością diagnostyczną różnych kryteriów oceny wyników PET/TK w jednorodnej grupie pacjentów - z niskim stopniem zaawansowania NSCLC, poddanych leczeniu operacyjnemu, z pełną weryfikacją histopatologiczną preparatów operacyjnych.

1. Uwagi ogólne

Rozprawa jest obszerna, liczy 160 stron, w tym 103 strony zasadniczego tekstu wraz z 60 tabelami i 36 rycinami ilustrującymi głównie własny materiał, metody i wyniki. Kolejne 43 ryciny - przykłady przeanalizowanych wyników obrazowych - zawarte są w 23-stronicowym Aneksie. Piśmiennictwo liczy 356 pozycji i mieści się na 26 stronach.

Układ pracy można uznać za dość typowy. Poszczególne rozdziały zostały zredagowane właściwie, a 4 wnioski odpowiadają czterem celom pracy.

2. Wstęp i przegląd piśmiennictwa

Wstęp stanowi krótkie i ciekawe wprowadzenie do tematyki Rozprawy, wraz ze skondensowanym uzasadnieniem potrzeby prowadzenia prac w zakresie oceny stopnia zaawansowania węzłowego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, stanowiących przedmiot Rozprawy.

W przeglądzie piśmiennictwa, Autor omówił etiologię, epidemiologię i klasyfikację NSCLC, a także metody terapii i rokowanie w NSCLC. Najwięcej uwagi, prawidłowo, Doktorant poświęcił metodom diagnostycznym służącym ocenie stopnia zaawansowania węzłowego raka płuca, w szczególności technice PET, zgodnie z tematem Rozprawy. Ilość przekazanej informacji oraz sposób prowadzenia wyводу świadczy o dużej wiedzy klinicznej Autora na temat jednostki chorobowej, której dotyczy Rozprawa, jak i o pełnej orientacji w zakresie nowoczesnych technik diagnostycznych mających lub mogących mieć zastosowanie w tej chorobie.

3. Cele pracy

Na podstawie luk w danych, stwierdzonych w piśmiennictwie, Autor wyznaczył sobie:

- trzy cele służące zbadaniu wartości diagnostycznej hybrydowego badania PET/TK w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płucnych u chorych z NSCLC
- oraz dodatkowy cel - oszacowanie poprawności oceny przerzutowania wyłącznie w badaniu TK współrejestrowanym z badaniem PET.

W badaniu starano się uzyskać także odpowiedź na pytanie, czy półilościowa diagnostyka przerzutów węzłowych na podstawie stałych progów odcięcia SUVmax jest w stanie przewyższyć jakościowe diagnozy stawiane przez doświadczonych specjalistów.

Uwaga formalna: W sformułowaniu Celu I, w Wynikach i w Dyskusji dotyczącej tego celu, nieprawidłowo używany jest termin „precyzja”. Precyzja metody pomiaru oznacza stopień zgodności między wynikami uzyskanymi w trakcie wielokrotnych pomiarów tej samej wielkości (w przybliżeniu jest to powtarzalność wyników), czym Doktorant w ogóle się nie zajmował. Tym, czym Doktorant się zajmuje, jest w rzeczywistości wartość diagnostyczna badania szacowana za pomocą czułości, swoistości i dokładności techniki PET/TK w odniesieniu do techniki referencyjnej, czyli badania histopatologicznego – zatem Cel I powinien brzmieć: „Ocena wartości diagnostycznej badania PET/TK” a nie „Oszacowanie precyzji badania PET/TK”. Wydaje się, że Autor nie tyle pomylił ze sobą terminy statystyczne takie jak precyzja i wartość diagnostyczna, co użył w rozprawie naukowej terminu statystycznego „precyzja” w znaczeniu codziennym, określającym wg Słownika Języka Polskiego „dokładność /.../ w wykonywaniu czegoś”.

4. Materiał

Badana grupa chorych - z niskim stopniem zaawansowania NSCLC, poddanych leczeniu operacyjnemu - liczyła 89 osób. Liczbę tę należy uznać za wystarczającą, albowiem populacja ta dostarczyła 436 stacji węzłowych ocenianych pod kątem zajęcia procesem rozrostowym i dokładność metody PET/TK w ocenie tych stacji, która wyniosła 384/436, tj. 88%, ma pożądaną wąski 95-procentowy przedział ufności pozwalający stwierdzić, że dokładność PET/TK jest wysoka i mieści się w zakresie <85-91%>.

W badanej grupie 57 mężczyzn i 32 kobiet występuje nadreprezentacja mężczyzn (64% vs 36%, $p < 0,05$). Nie należy spodziewać się jednak, że płeć może istotnie wpływać na wyniki Pracy - ze względu na to, że badanie PET/TK wykonywane jest ze skuteczną korekcją efektu pochłaniania dzięki modułowi TK - zatem pomimo istotnej różnicy w liczebnościach, wyniki mogły być i były przedstawiane łącznie dla kobiet i mężczyzn.

5. Metody

Metodyka badań jest opisana bardzo skrótowo. Uwagi dotyczą w szczególności następujących fragmentów tekstu :

Fragm. 1: „Pacjentowi podawano dożylnie dawkę 240-540 MBq ^{18}F -FDG.”

Uwaga: Ponad 2-krotna różnica w wielkości podawanej dawki u pacjenta o określonej wadze skutkuje istotną różnicą w statystyce zliczeń i w jakości ocenianych obrazów. Duże różnice wynikały prawdopodobnie z różnic w masie ciała pacjentów, co należało wyjaśnić podając informację typu: podawana aktywność radiofarmaceutyku wynosiła 5 MBq/kg m.c.

Fragment 2: „Dane obrazowe analizowało niezależnie dwóch lekarzy specjalistów medycyny nuklearnej posiadających minimum 4 lata doświadczenia w ocenie badań PET-TK.”

Uwaga 1: Praca ma charakter retrospektywny i badania wykonywane były w zwykłym trybie klinicznym, co zwykle wiąże się z opisywaniem przez jednego lekarza specjalistę medycyny nuklearnej. Dlaczego zatem w metodyce jest mowa o danych obrazowych analizowanych niezależnie przez dwóch lekarzy specjalistów medycyny nuklearnej? Jeżeli rzeczywiście było ich dwóch, brakuje informacji o tym, jaką metodą ustalano ostateczny wynik w sytuacji, gdy wyniki oceny różniły się.

Uwaga 2: Nie wiadomo, czy Doktorant był jednym z tych lekarzy. Jeżeli tak, podniosłoby to rangę Pracy wskazując, że Rozprawa jest zwieńczeniem długoletniego zaangażowanie Autora w prezentowaną problematykę.

Uwaga dodatkowa: W Tab.10, ostateczne stadium zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem badania histopatologicznego preparatów operacyjnych, przedstawiono dla 87 a nie dla całej 89-osobowej grupy rozważanych pacjentów.

6. Wyniki

Wyniki zostały przedstawione czytelnie, w postaci tabel, z minimalną ilością tekstu objaśniającego.

Z grupy 436 ocenianych metodą PET/TK stacji węzłowych śródpiersia i wnęk płucnych, histopatologicznie potwierdzono proces rozrostowy w 37 stacjach. Uogólniona czułość wykrywania zmian w stacjach metodą PET/TK wyniosła 57%, swoistość 91%, dokładność 88%. Zbadano też wartość diagnostyczną PET/TK w ocenie statusu węzłów chłonnych w 6 grupach stacji: 2R, 4R, 5, 7, 10 i 11. Policzono poziom pobudzenia metabolicznego (parametr SUVmax) w grupach stacji w zależności od lokalizacji, a także w zależności od podtypu histopatologicznego NSCLC. Dokonano także oceny 289 stacji węzłowych śródpiersia w badaniu TK wchodzącym w skład hybrydowego badania PET/TK. Uogólniona czułość wykrywania zmian w stacjach metodą TK wyniosła 33%, swoistość 87%, dokładność 90%. Za pomocą analizy krzywych ROC ustalono, że w badaniu PET/TK próg odcięcia SUVmax na poziomie 5,2 zapewnia minimum łącznej liczby ocen fałszywych w różnicowaniu węzłów wolnych i objętych procesem rozrostowym; przy tym poziomie czułość oceny półilościowej wyniosła 55% przy swoistości 99%. Natomiast jednoczesną najwyższą czułość i swoistość uzyskano przy odcięciu SUVmax na poziomie 3,3; przy tym poziomie czułość wyniosła 75% przy swoistości 88%.

Uwaga 1: W Wynikach (par.5.1), jest mowa o sumarycznej ocenie 436 stacji węzłowych u 89 pacjentów, natomiast w tabelach 14-25 podano wartość diagnostyczną PET/TK w ocenie statusu węzłów chłonnych tylko dla 322 stacji (z grup 2R, 4R, 5, 7, 10 i 11). Prawdopodobnie liczebność badanych stacji o innych lokalizacjach uznano za zbyt niską dla oceny czułości i swoistości cząstkowej, niemniej należało przedstawić informacyjnie lokalizację wszystkich 436 stacji.

Uwaga 2: Wartości parametru SUVmax podawane dla węzłów grupy 5 na Ryc.18 i w Tab.29 są rozbieżne; w tabeli wartość parametru dla wyników fałszywie ujemnych jest niewiarygodnie wysoka a dla prawdziwie dodatnich jest niewiarygodnie niska.

7. Rozpoznane ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter i fakt, że operujący torakochirurg znał wynik oceny PET/TK, co zostało prawidłowo rozpoznane w Pracy.

8. Dyskusja

Dyskusja wyników jest obszerna i prowadzona w sposób uporządkowany – pod kątem realizacji czterech postawionych wcześniej celów.

Najważniejszą częścią dyskusji jest identyfikacja czynników wpływających negatywnie na prawidłowość oceny węzłów chłonnych w PET/TK, zarówno na zwiększenie częstości ocen fałszywie dodatnich jak i fałszywie ujemnych, opatrzona przykładami z badanej populacji, zwłaszcza:

- wskazanie na istotną, rzadko przywoływaną w piśmiennictwie, rolę zapalenia i martwicy w obrębie zmiany pierwotnej jako czynnika przyczyniającego się do ocen fałszywie dodatnich węzłów chłonnych

- wskazanie na liczne trudności oceny węzłów węzkowych, zwłaszcza przy węzkowej lokalizacji zmiany pierwotnej.

9. Wnioski

Wnioski są wysnute na podstawie uzyskanych wyników i odpowiadają czterem postawionym celom.

Pierwszym celem pracy było oszacowanie wartości diagnostycznej badania PET/TK w ocenie przerzutowania węzkowego u pacjentów będących kandydatami do leczenia operacyjnego i wpływu PET/TK na konieczność diagnostyki inwazyjnej.

Wyniki wskazują na nie w pełni zadowalającą wartość diagnostyczną (czułość 57%, swoistość 91%) badania 18F-FDG-PET/TK w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i węzł płucnych wśród pacjentów z niskim stopniem zaawansowania NSCLC, kwalifikowanych do radykalnego leczenia operacyjnego. Wyniki przemawiają za zachowaniem inwazyjnej diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów z podwyższonym ryzykiem przerzutów węzkowych pomimo braku zmian w przedoperacyjnym PET/TK oraz za zachowaniem inwazyjnej weryfikacji dodatnich diagnoz PET/TK w przypadku, gdy ich wynik powodowałby odstępianie od leczenia operacyjnego.

Drugim celem pracy było oszacowanie wartości diagnostycznej półilościowej oceny progiem odcinającym SUVmax i wyznaczenie optymalnego klinicznie progu odcięcia.

Uzyskana czułość badania przy ocenie półilościowej (przy optymalnym progu odcięcia na poziomie 3,3) jest lepsza w stosunku do wyników otrzymywanych przy ocenie jakościowej (75% vs 57%), ale nie wydaje się wystarczająca do pełnej rezygnacji z inwazyjnej oceny stanu węzłów chłonnych śródpiersia i węzł płucnych u pacjentów o podwyższonym ryzyku przerzutowania.

Ocena jakościowa nie może zostać zastąpiona oceną półilościową opartą o SUV pomimo poprawy czułości, ze względu na dominujące negatywne efekty obniżenia swoistości silnie wpływające na cechę „N” w klasyfikacji TNM.

Trzecim celem pracy była ocena konsekwencji klinicznych (wpływu na klasyfikację TNM) niewłaściwych diagnoz zaawansowania węzkowego metodą PET/TK.

Cecha „N” została niepoprawnie wyznaczona w ocenie jakościowej u blisko 1/3 badanych pacjentów. Fałszywie dodatnia diagnoza cechy N2 u 12% pacjentów przemawia za utrzymaniem inwazyjnej oceny dodatnich w PET/TK węzłów grupy N2. Niewykrycie cechy N2 u ponad 5% badanej populacji przemawia za weryfikacją inwazyjną ujemnego obrazu PET/TK w przypadkach o wysokim klinicznym ryzyku przerzutowania.

Czwartym celem pracy było oszacowanie wartości oceny przerzutowania do węzłów chłonnych śródpiersia w TK współrejestrowanym z badaniem PET.

Badanie TK wykazało niską czułość (33%), nieakceptowalną z klinicznego punktu widzenia.

10. Aneks

W Aneksie zawarte są 43 ryciny, nazwane przykładami: 34 przykłady ilustrują wyniki badań PET-TK a 9 przykładów - wyniki TK, wraz z podaniem wyniku badania histopatologicznego. Wszystkie przykłady mają krótki, jednoznaczny opis. Wybór przykładów jest trafny – zilustrowano 43 przypadki spośród 89 przebadanych pacjentów, obejmując wszystkie typy wyników: prawdziwie dodatnie, prawdziwie ujemne, fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne. Aneks można traktować jako atlas zweryfikowanych histopatologicznie wyników badań przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i węzł płucnych.

11. Piśmiennictwo

Piśmiennictwo liczy aż 356 pozycji i zajmuje 26 stron.

Cechy pozytywne przedstawionej bibliografii, to:

- uwzględnienie 93 prac bardzo nowych, opublikowanych w ostatnich czterech latach
- rozległy wybór 118 prac bezpośrednio dotyczących tematu Rozprawy, czyli badań PET-CT w raku płuc

- całkowicie jednolity styl cytowania, co świadczy o staranności Doktoranta (jedyną nieścisłością jest swobodna pisownia wyrazów w tytułach – raz wszystkie wyrazy zaczynają się od dużej litery, raz od małej, a czasami dość przypadkowo od dużej lub od małej).

Uwagi:

Wybór cytowanych prac, bez szkody dla Rozprawy można było istotnie skrócić, ponieważ:

- 42 cytowane prace pochodzą sprzed 2000 roku

- duża część bibliografii dotyczy związków między paleniem tytoniu a rakiem płuc lub zagadnień luźno związanych z tematem Rozprawy – z pewnością można by pominąć prace poglądowe o tytułach typu: „Rak płuc w Chinach” (poz. 31) czy „ Krytyczny przegląd: warzywa i owoce w zapobieganiu chorobom przewlekłym” (poz. 54).

12. Podsumowanie oceny Rozprawy:

- 1) Temat Pracy dotyczy ważnego zagadnienia klinicznego onkologii.
- 2) Autor wykorzystał nowoczesną metodę obrazowania diagnostycznego PET/TK.
- 3) Praca jest pierwszym tak obszernym opracowaniem w Polsce poświęconym ocenie stopnia zaawansowania węzłowego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca metodą PET/TK.
- 4) Autor postawił sobie 4 cele i określony program został zrealizowany. Wyniki badań klinicznych zostały poprawnie zebrane, a Doktorant wykazał się umiejętnością ich krytycznego analizowania. Przedstawione wyniki mają wartość naukową, a uzyskana wiedza ma implikacje kliniczne.
- 5) Część wyników i wniosków przedstawionej pracy spełnia kryteria nowości naukowej. Elementy nowatorskie to:
 - a) przeprowadzenie oceny na jednorodnej grupie pacjentów - z niskim stopniem zaawansowania NSCLC, poddanych leczeniu operacyjnemu, z pełną weryfikacją histopatologiczną preparatów operacyjnych (nie wykorzystywano ocen biopsyjnych, obarczonych ryzykiem błędnego pobrania materiału)
 - b) wyznaczenie optymalnych progów parametru SUVmax dla różnicowania łagodnych i przerzutowych zmian w węzłach chłonnych w warunkach populacji krajowej, w jednorodnej grupie pacjentów i wskazanie na:
 - poprawę czułości badania przy ocenie półilościowej ze stałym progiem odcięcia na poziomie 3,3 względem oceny jakościowej (75 % vs. 57 %)
 - na stosunkowo wysoką wartość SUVmax (3,3) optymalnie klinicznie różnicującą węzły wolne i objęte procesem rozrostowym w odniesieniu do większości dostępnego piśmiennictwa zalecającego próg odcinający na poziomie 2,5
 - na wysoką, rzadko spotykaną literaturowo wartość SUVmax (5,2) zapewniającą minimum ocen fałszywych
 - c) porównanie konsekwencji klinicznych (wpływu na cechę „N” klasyfikacji TNM) błędów jakościowej i ilościowej oceny węzłów.
- 6) Występujące w Pracy niedociągnięcia, opisane przez recenzenta w poprzednich punktach oceny, zaburzają przejrzystość prowadzonej rozprawy, ale nie umniejszają istotnie wartości Pracy.

13. Wnioski końcowe

Przedstawiona do recenzji Praca stanowi oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w zakresie medycyny oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym, Rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w Art. 13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Na tej podstawie, przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Jacka Teodorczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Anna Teresińska, prof. nadzw. IK