

Warszawa 30.05.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Elżbiety Rogowskiej pt.:
„Zastosowanie badania PET-CT w diagnostyce i leczeniu mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży”

napisanej pod kierunkiem

dr hab. n. med. Anny Raciborskiej, profesor IMID w Warszawie
Warszawa 2020

Mięsak Ewinga jest pierwotnym nowotworem złośliwym kości występującym zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Z uwagi na wysoki stopień złośliwości histologicznej jest jednym z najgorzej rokujących mięsaków kości, stąd konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do diagnostyki i leczenia pacjentów w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych. Ostateczne wyniki leczenia chorych na mięsaka Ewinga wskazują, że czynnikami rokowniczymi są stadium zaawansowania choroby, wielkość ogniska pierwotnego oraz odpowiedź histopatologiczna na zastosowaną chemioterapię neoadjuwantową. W procesie podejmowania decyzji klinicznej kluczowa jest ocena stadium zaawansowania choroby, a także jej monitorowanie w trakcie i po zakończeniu leczenia. Do tego celu wykonuje się m.in. badania tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, czy scyntygrafii kości. W chwili diagnozy uzasadnione jest także wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET/CT), ale monitorowanie oceny odpowiedzi na leczenie czy prognozowanie na podstawie wyniku PET odpowiedzi histologicznej jest nadal przedmiotem badań.

Z uwagi na ważność tematu wynikającą z sytuacji klinicznej oraz możliwości wykorzystania współczesnej diagnostyki radiologicznej, uważam że podjęty temat pracy przez Doktorantkę lekarz Elżbietę Rogowską za wysoce celowy i uzasadniony z praktycznego punktu widzenia.

Informacje ogólne: praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich: zawarto w niej wstęp, określono cel pracy, opisano materiał i metody, podano wyniki, które umówiono w kontekście innych opublikowanych prac, przedstawiono wnioski, streszczenie pracy (w j. polskim oraz j. angielskim), podano piśmiennictwo, indeks skrótów, spis tabel oraz wykresów. Praca liczy 85 stron maszynopisu, w tym są 23 tabele i 28 wykresów. **Zdaniem Recenzenta:** konstrukcja pracy jest prawidłowa i napisana została poprawnym językiem polskim. Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

Wstęp pracy (str. 2-17) to część teoretyczna połączona z przeglądem piśmiennictwa podzielona na podrozdziały, w których Autorka przedstawia podstawową nomenklaturę i definicje zagadnień związanych z tematem rozprawy. W części tej omówiono epidemiologię i genetykę mięsaka Ewinga, opisano postępowanie kliniczno-diagnostyczne oraz wybrano zagadnienia dotyczące zastosowania PET-CT. **Zdaniem Recenzenta** ta część rozprawy napisana jest syntetycznie, poprawnie i w oparciu o aktualne piśmiennictwo. Na wyróżnienie zasługują profesjonalne i bardzo szczegółowe informacje na temat wybranych zagadnień na temat PET-CT. **Uwaga:** w podrozdziale „Leczenie” opisano szczegółowo leczenie systemowe, jednak podano bardzo ograniczone informacje na temat leczenia miejscowego tj.: sposobów leczenia operacyjnego (np. zastosowania leczenia oszczędzającego, okaleczającego, metastazektomii) oraz radioterapii (schematy leczenia przed- czy pooperacyjnego, dawki radioterapii).

Celem pracy (str. 18) jest ocena przydatności badania PET-CT w diagnostyce i leczeniu mięsaka Ewinga u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych, wyróżniono także dwa cele szczegółowe: pierwszy związany z analizą zależności wyników badań PET-CT z histopatologiczną odpowiedzią ogniska pierwotnego na zastosowaną chemioterapię neoadjuwantową, oraz drugi dotyczący wartości prognostycznej badania PET-CT wykonywanego na określonych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego. **Zdaniem Recenzenta:** cel pracy sformułowany prawidłowo i adekwatnie do problemu klinicznego - dowodzi to umiejętności Doktorantki w planowaniu badań naukowych. Prawidłowo postawione hipotezy badawcze zamieszczone są w rozdziale „Wyniki” adekwatnie do analizowanego wątku.

Materiał i metody (str. 18-20) analizie poddano 70 chorych na mięsaka Ewinga w wieku od 3 do 20 lat, których diagnostyka i leczenie było zgodne z programem EWING 2008. Ponadto opisano zasady wykonywania PET oraz metody statystyczne. Użyte w pracy metody statystyczne to statystyki opisowe, testy statystyczne zależne od rozkładu cechy w grupie, zastosowano także modele predykcyjne w tym model regresji logistycznej, drzewa decyzyjne oraz lasy losowe. Celem przeprowadzenia analizy przeżycia chorych wykorzystano estymator funkcji przeżycia Kaplana Meiera, a różnice w grupach oceniano testem log rank. **Zdaniem Recenzenta:** opis pacjentów jest zredagowany w sposób przystępny i przejrzysty. Konieczne jest wyjaśnienie charakteru pracy - Doktoranta wskazuje, że jest to praca retrospektywna, ale jednocześnie pisze, że uzyskała zgody od pacjentów i/lub ich opiekunów prawnych na włączenie do badania. Nie jest jednoznaczne kiedy ta zgoda została uzyskana, ale jeśli przed rozpoczęciem prowadzenia badania to wskazywałoby na prospektywny charakter pracy. Metody dotyczące wykonania badania PET są opisane prawidłowo, ale ze względu na to, że współczynnik SUV ma charakter względny wskazane są uzupełnienia w tym zakresie. W pracy brak informacji, czy badania PET były wykonywane w jednej czy w wielu jednostkach, brak opisu kompetencji osób oceniających SUV, a przez to potwierdzenia standaryzacji uzyskanych wyników SUV. Metody statystyczne dotyczące statystyk opisowych, testowania hipotez oraz analizy przeżycia zastosowane są prawidłowo dobrane. Wydaje się jednak, że zastosowanie zaawansowanych modeli predykcyjnych w grupie 70 chorych może być ograniczone. Jednocześnie stabilności modeli Doktorantka potwierdziła, za pomocą trafności, czułości, swoistości, pola pod krzywą ROC wyznaczonych na zbiorze uczącym oraz w krosvalidacji *leave-one-out*. Jednocześnie najbardziej powszechnym modelem predykcyjnym stosowanym w onkologii jest model proporcjonalnego hazardu Coxa, którego nie zastosowano w pracy. Doktorantka użyła w definicji czasu przeżycia wolnego od zdarzeń punktów końcowych wznowa lub progresja choroby, natomiast analizy w dalszej części pracy wydają się dotyczyć nawrotu choroby (a nie tylko wznowy) oraz progresji choroby, u chorych którzy nie uzyskali remisji choroby.

„Wyniki” (str. 20-58) opisane są w uporządkowany sposób, w pierwszej kolejności podano charakterystykę próby badanej, następnie zależności pomiędzy SUV1 a SUV2, dalej opisane są czynniki prognostyczne wpływające na wyniki badania PET, a następnie zależności między wynikami PET a odpowiedzią na leczenie, ryzykiem zgonu, wystąpienia nawrotu/progresji choroby, a na koniec zaprezentowano analizy przeżycia. **Zdaniem Recenzenta:** Wyniki pracy opisane są w przemyślny sposób układający się w logiczną całość i są zakończone wnioskami. W Rozdziale 4.1 starannie przedstawiono charakterystykę grupy badanej. W Rozdziale 4.2 i 4.3 zawarto interesujące wnioski dotyczące liniowej zależności pomiędzy SUV1 a SUV2 oraz brak uzasadnienia szacowania wartości SUV2 w oparciu o SUV1 w grupie chorych leczonych przedoperacyjnie. Trudna do interpretacji jest zawarta we wnioskach zależność pomiędzy wiekiem chorych a wartością SUV1, Doktorantka przedstawia we wnioskach, że dzieci starsze niż 10 lat mają wyższe SUV1 w stosunku do dzieci młodszych i jest to zależność na poziomie istotności $p < 0.001$, chociaż jednocześnie wykazała, że SUV1 jest porównywany w grupie poniżej i powyżej 15 roku życia (str. 28), inne analizy także nie potwierdzały zależności pomiędzy SUV1/SUV2 i wiekiem chorych (str. 27). Kluczowe i najbardziej interesujące wyniki pracy zawarto w Rozdziale 4.4., gdzie porównano średnie wartości SUV1 i SUV2 względem odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe. Wykazano wyraźny związek pomiędzy podwyższonymi wartościami SUV1 i SUV2 z odpowiedzią histologiczną. Pomimo ograniczonej liczebności próby, Doktorantka podjęła się budowy zaawansowanych modeli predykcyjnych, a metodą krosvalidacji potwierdziła ich trafność na poziomie 76%. Jednakże Wykres 11 przedstawiający model drzewa klasyfikacyjnego ryzyka złej odpowiedzi nie zawiera tzw. „liści” gdzie rutynowo przedstawiane są liczebności. Wydaje się, że liczebność w liściach mogą dotyczyć do kilku osób, stąd należy podejść do wyników ostrożnie. Zgodnie z danymi literaturowym przyjęto poziom istotności modeli jako 0.25, zatem korekty wymagają wszystkie wnioski dotyczące modeli i zawierające sformułowanie „otrzymano wynik świadczący o 95% pewności” na „otrzymano wynik świadczący o 75% pewności”. W Rozdziałach 4.5- 4.6 analizowano wpływ czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Doktorantka potwierdziła podobnie jak w innych publikacjach ścisłą zależność pomiędzy niekorzystną odpowiedzią histopatologiczną a wyższym ryzykiem zgonów, czy występowaniem nawrotu choroby. Doktorantka zastosowała również ciekawy parametr tj. „liczba dni pomiędzy badaniami PET1, PET2” jako pośrednią informację o gęstości zastosowanej dawki leczenia systemowego wykazując jego znaczenia dla wystąpienia zgonu, progresji lub nawrotu choroby.

Omówienie wyników i dyskusja oraz Wnioski (str. 58-68) przeprowadzono ze znajomością zagadnienia. W sposób właściwy porównano własne wyniki z doniesieniami z piśmiennictwa. Zdaniem recenzenta ten rozdział stanowił duże wyzwanie dla Doktorantki z uwagi na ograniczoną ilość prac opublikowanych na ten temat dotychczas. Rozprawę doktorską Autorka kończy wnioskami, które są odpowiedzią na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

Doktorantka w oparciu o uzyskane wyniki wnioskuje, że badanie PET-CT może okazać się być przydatne w określeniu grupy chorych o wysokim ryzyku niepowodzenia leczenia na wczesnych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Takie podejście umożliwiłoby indywidualizację leczenia, a w grupie chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym dostarczyć pośrednich danych na temat odpowiedzi histologicznych mających istotne implikacje kliniczne. Ważne jest, że z uwagi na liczebność próby badawczej Autorska ostrożnie wyciąga wnioski podsumowując, że pełne poznanie znaczenia PET w mięsaku Ewinga wymaga dalszych badań.

Pozostałe elementy pracy (str. 69-87) zawierające streszczenie w j. polskim oraz w j. angielskim, piśmiennictwo, indeks skrótów, spis tabel, wykresów oraz spis treści przygotowane są zgodnie z przyjętą formą, w sposób staranny i przejrzysty. Cytowane piśmiennictwo obejmuje 99 pozycji polskich i zagranicznych powoływanych w tekście opublikowanych artykułów medycznych wg. systemu vancouverskiego. W opinii recenzenta bez uwag.

Uwagi edytorskie: Recenzentowi analizę ułatwiłoby wskazanie jakie testy statystyczne były użyte przy konkretnej analizie, a w wykresach i tabelach używano określeń objaśniających (nie „Dni_pet1_pet2”, „suv1_ogn_pierw<5.95”, „suv1_ogn_pierw<5.15”), w wykresach przeżyć Kaplana-Meiera proponuję wstawiać lata, a nie dni obserwacji. W Rozdziale 4.1 w Tabeli nr 4. wyjaśnienia wymaga ilość chorych poddana radioterapii: Doktorantka podaje, że radioterapię zastosowano u 34 osób, ale nie jest to spójne z danymi opisującymi radioterapię ogniska pierwotnego (26 chorych) oraz radioterapię ognisk przerzutowych (10 ilość)- jest to błąd edytorski lub możliwe jest, że dwie osoby miały zarówno radioterapię ogniska pierwotnego jak i ognisk przerzutowych. Na Wykresie 1, opis osi kategorii X jest niezrozumiały dla recenzenta i wymaga korekty, aby wyniki były zgodne ze statystykami opisowymi SUV2/SUV1, szczegółowo omówionymi w tekście nad wykresem. Na str. 24 jest błąd edytorski „najkrótszy OS wyniósł” powinien być zmieniony na „okres obserwacji”. Wyżej wymienione drobne uwagi nie umniejszają jednak wysokich walorów pracy.

Podsumowanie

Praca lek. Elżbiety Rogowskiej od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania. Od strony merytorycznej, dysertacja zasługuje na uznanie i nie budzi większych zastrzeżeń. Doktorantka bardzo trafnie wybrała temat pracy, omówiła znaczenie wysokokosztowego badania obrazowego PET i wskazała jego przydatność w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na mięsaka Ewinga. W tym rzadko występującym wskazaniu, przeanalizowała wyjątkowo liczną grupę chorych, u których wykonano dwukrotnie badanie PET przed leczeniem miejscowym. Przyjęta metodologia umożliwiła wyciągnięcie interesujących wniosków. Ponadto Doktorantka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemu naukowego, a wielokierunkowość przeprowadzonych przez nią badań i uzyskane wyniki posiadają nie tylko walory poznawcze, ale również znaczenie praktyczne implikujące dalsze badania, które powinny być prowadzone w przyszłości. Sugestie Recenzenta i zaproponowane zmiany zostawiam do rozważenia przez Doktorantkę przy ewentualnych dalszych publikacjach. Chciałabym jednocześnie zaznaczyć, że uwagi te w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej niniejszej rozprawy.

Gratulując zarówno Doktorantce jak i Promotorowi stwierdzam, że rozprawa lek. Elżbiety Rogowskiej pt.: „Zastosowanie badania PET-CT w diagnostyce i leczeniu mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży” spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora nauk medycznych w świetle art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie moją pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie lek. Elżbiety Rogowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

01/06/2020
[Podpis]
3

