

dr hab. n. med. Adam Maciejczyk  
Kierownik Kliniki Radioterapii Katedry Onkologii  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Michała Masłowskiego  
zatytułowanej: „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym  
leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.”**

**na zlecenie: Wydziału Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

**promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth**

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się określaniu optymalnej strategii postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z nowotworami. Szczególnie istotne to jest w grupie chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy zakwalifikowani zostali do leczenia radykalnego. Podobnie jest w raku odbytnicy, gdzie od lat stale toczy się dyskusja na temat możliwości modyfikacji schematu leczenia, optymalnego sposobu leczenia neoadjuwantowego. Dyskusje te nasiliły się wraz z pojawieniem się doniesień wskazujących na możliwość zastosowania u pacjentów, u których uzyskano całkowitą regresję po leczeniu neoadjuwantowym, jedynie aktywnej obserwacji. W tak skomplikowanym i wielowariantowym procesie podejmowania decyzji o indywidualnej ścieżce diagnostyczno- terapeutycznej pacjenta bardzo istotne staje się określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych, wskazujących na możliwość uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe.

#### **1. Charakterystyka i ocena formalna rozprawy.**

Rozprawa doktorska lek. Michała Masłowskiego, zatytułowana: „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.”, pod względem struktury ma składowe typowe dla oryginalnych opracowań. Tekst dysertacji 86 stronicowy zawiera: *Wstęp, Cel pracy, Materiał i metodę, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Spis tabel i rycin* oraz obszernie *Piśmiennictwo* zawierające 229 pozycji. Część teoretyczna i empiryczna wzbogacona jest 16 rycinami i 10 tabelami, *Wstęp* poprzedza *Spis treści*.

Język recenzowanej rozprawy jest poprawny, używane pojęcia są merytoryczne i precyzyjne w ramach omawianej tematyki.

## **2. Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy.**

Tematyka rozprawy dotyczy poszukiwań nowych czynników predykcyjnych, które umożliwią optymalnie modyfikować schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z rakiem odbytnicy. W ostatnim czasie strategie leczenia raka odbytnicy ulegają znaczącym modyfikacjom. Zarówno radioterapia, leczenie systemowe jak i procedury chirurgiczne wykazują coraz wyższą skuteczność. U pacjentów pierwotnie resekcyjnych podejmowane są próby ograniczania wskazań do radioterapii, natomiast u chorych u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe coraz częściej rozważa się odstępowanie od leczenia operacyjnego. Tak wiele możliwości terapeutycznych, wymaga odpowiedniej selekcji pacjentów oraz decyzji podejmowanych przez wielodyscyplinarne konsylia onkologiczne. Podkreśla się również konieczność wnikliwej oceny czynników zwiększających ryzyko wznowy/przerzutów i potencjalnej resekcyjności guza na podstawie wcześniej wykonanych badań diagnostycznych, w tym RM miednicy, które jest badaniem z wyboru w tej grupie pacjentów. Jakość badania RM, jego właściwa interpretacja, odgrywa olbrzymią rolę w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej. Badanie to, oprócz podstawowej informacji opisywanej i interpretowanej przez specjalistów z zakresu radiologii, może być również poddane analizie komputerowej mającej na celu uzyskanie większej ilości danych. Wykorzystanie wiedzy z zakresu analizy komputerowej obrazów (radiomiki) stanowi część innowacyjną opracowania.

### **2.1. Trafność wyboru tematu i aktualność podjętej w dysertacji tematyki badawczej.**

Doktorant wprowadzając w tematykę dysertacji we *Wstępie* wyróżnił 8 podrozdziałów liczących łącznie 26 stron.

W podrozdziale 1.1 *Wstępu* Doktorant omówił epidemiologię, etiologię raka odbytnicy. Kolejny podrozdział *Wstępu* poświęcony jest opisowi różnych wariantów leczenia skojarzonego pacjentów w II i III stopniu zaawansowania raka odbytnicy. Doktorant zwraca uwagę, że miejscowe leczenie powinno być także stosowane u pacjentów z pierwotnie rozsianą chorobą nowotworową, ponieważ zmniejsza objawy i redukuje ryzyko konieczności wyłonienia stomii. W podrozdziale 1.3 szeroko lek. Masłowski opisuje zasady oceny efektywności zastosowanego leczenia neoadjuwantowego w zależności od wielkości marginesów, liczby węzłów chłonnych, obecności inwazji okołonerwowej PNI i limfatycznej LVI. Zwraca również uwagę na konieczność zawarcia w programie patomorfologicznym oceny odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (TRG - tumor response grade). Ważną częścią tego podrozdziału jest opis założeń postępowania w ramach strategii „*watch-and-wait*”/”*watch-and-see*”, która polega na pominięciu zabiegu operacyjnego i zastosowania wnikliwej obserwacji u chorych, u których doszło do całkowitej regresji nowotworu. Całkowita odpowiedź kliniczna po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym może wystąpić od 10% do 40% przypadków. Częściowo może być ona zależna od wyjściowego zaawansowania, natomiast inne czynniki predykcyjne nie zostały dotychczas poznane. Kolejne dwa podrozdziały (1.5 i 1.6) poświęcone są opisowi roli radioterapii, sposobu jej kojarzenia z leczeniem systemowym oraz efektem jej działania.

W obecnych standardach rekomenduje się zastosowanie radioterapii przedoperacyjnie z uwagi na korzyści wynikające ze zmniejszenia występowania wznów miejscowych oraz zmniejszenia objętość guza, co niewątpliwie może ułatwić późniejsze leczenie operacyjne. Doktorant opisał różnice w zastosowaniu przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej formy napromieniania zwracając również uwagę na opisywane w niektórych badaniach ryzyko zbyt intensywnego leczenia i zawyżenia stopnia zaawansowania, podkreślając rolę dokładnej oceny przedoperacyjnej w badaniu RM. Podkreśla, że kluczowe dla efektywności zastosowania radioterapii jest zgodne z rekomendacjami wyspecyfikowanie obszarów tarczowych. W zaleceniach NCCN rekomenduje się objęcie napromienianiem guza/łoży guza z marginesem 2-5 cm, mezorektum, przedkrzyżowych i biodrowych wewnętrznych węzłów chłonnych, a w razie zaawansowania T4 z naciekiem struktur od strony brzusznej - dodatkowo węzłów biodrowych zewnętrznych. Obszar podwyższenia dawki dotyczy tylko guza/łoży guza z marginesem. Zalecenia ASTRO jeszcze dokładniej precyzują obszar tarczowy. Dla wszystkich guzów T3/4 lub/i N+ zaleca się objęcie guza/łoży, mezorektum, przedkrzyżowych i biodrowych wewnętrznych i zastłonowych węzłów chłonnych, w razie nacieku organów położonych brzusznie dodatkowo biodrowych zewnętrznych a w razie naciekania kanału odbytu dodatkowo węzłów pachwinowych. W związku z rozwojem badań obrazowych, technik dynamicznych napromieniania i koniecznością wysokiej precyzji konturowania obszarów tarczowych, powstało kilka atlasów, które ujednolicają definicje obszarów tarczowych, grupując je zgodnie z nomenklaturą anatomiczną. Ważnym elementem planowania radioterapii jest również możliwość wykorzystania w tym procesie fuzji obrazów TK z RM miednicy. W podrozdziale 1.6 Doktorant opisuje zasady wyboru badań obrazowych w procesie diagnostyki i precyzyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby. Podkreśla, że badaniem z wyboru w ocenie miejscowego zaawansowania nowotworu jest RM miednicy, które może być poddane dodatkowo analizie komputerowej mającej na celu uzyskanie większej ilości danych. Zasady wykorzystania tej analizy Doktorant opisał w podrozdziale 1.7 Radiomika. Radiomika w medycynie jest metodą polegającą na wyodrębnianiu dużej liczby cech z obrazów medycznych za pomocą algorytmów charakteryzujących dane. Cechy te, określane mianem cech radiomicznych, mogą potencjalnie ujawnić wzorce i cechy nowotworów, których nie można dostrzec gołym okiem i mogą dodatkowo pomóc w przewidywaniu rokowania i odpowiedzi terapeutycznej dla różnych typów nowotworów, dostarczając w ten sposób cennych informacji dla spersonalizowanej terapii. Dla ekstrakcji zmiennych radiomicznych kluczowe jest określenie obszaru zainteresowania (VOI). Autor pracy podkreśla, że przy planowaniu i tworzeniu nowych narzędzi opartych o cechy radiomiczne, ze względu na ich ogromną różnorodność, konieczne jest wprowadzenie selekcji zmiennych w celu wyeliminowania zbędnych informacji. Doktorant opisuje różne grupy cech radiomicznych, m.in. cechy oparte na wielkości i kształcie, deskryptory histogramu intensywności obrazu, deskryptory relacji między wokselami obrazu (GLCM), cechy oparte o macierz długości przebiegu (RLM), cechy oparte o macierz stref wielkości (SZM) i macierz sąsiedztwa różnic tonów szarości (NGTDM), tekstury pochodne, tekstury wyodrębnione z przefiltrowanych obrazów oraz cechy fraktalne. Zwraca również uwagę na konieczność wyeliminowania z analizy cech niestabilnych i niepoddających się reprodukcji. Podstawowe

zasady modelowania predykcyjnego Doktorant opisał w podrozdziale 1.8. Modelowanie predykcyjne, czyli tworzenie modeli matematycznych, które mają przewidzieć odpowiedź na leczenie czy rozwój powikłań, stanowi podstawę medycyny spersonalizowanej. Pomimo, że sama idea modelowania predykcyjnego nie jest nowa, kluczowy w ostatnich latach rozwój metod sztucznej inteligencji, zapewnił powstanie wielu narzędzi predykcyjnych o znaczeniu klinicznym. Tworząc test predykcyjny, formułuje się model klasyfikacyjny, który ma za zadanie różnicować populacje np. osoby, które odpowiedziały na leczenie. Istnieje wiele metod stworzenia modeli klasyfikacyjnych, zwłaszcza w radiomice. Jedną z najprostszych jest tworzenie drzew decyzyjnych, które mają prostą i zrozumiałą klinicznie prezentację graficzną.

Ocena treści wprowadzenia do problematyki dysertacji wykazuje pełne przygotowanie teoretyczne Doktoranta do podejmowania procedur badawczych w zakresie opieki onkologicznej. Należy podkreślić trafność wyboru tematu i aktualność podjętej tematyki badawczej, wobec współczesnych wyzwań w dziedzinie onkologii oraz możliwości wykorzystania w tym procesie metod sztucznej inteligencji.

## **2.2 Sformułowany cel pracy.**

Celem pracy była weryfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi całkowitej na zastosowanie neoadjuwantowej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy oraz określenie przydatności klinicznej ekstrakcji markerów radiomicznych obszaru zmiany nowotworowej. Celem drugorzędowym było utworzenie i walidacja modelu przewidującego odpowiedź całkowitą w oparciu o metody drzew decyzyjnych i model regresji logistycznej.

Sformułowane cele są poprawne pod względem formalnym oraz merytorycznym i odpowiadają tytułowi pracy.

## **2.3 Zastosowane metody i materiał badawczy.**

Badanie wykonano w schemacie retrospektywno-prospektywnego badania obserwacyjnego pacjentów zakwalifikowanych do przedoperacyjnej radiochemioterapii z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Na podstawie zebranych przed leczeniem danych klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych i radiomicznych podjęto próbę oceny przydatności, a potem także próbę stworzenia modelu predykcyjnego klinicznej odpowiedzi całkowitej na leczenie lub całkowitej odpowiedzi stwierdzanej histopatologicznie po zabiegu operacyjnym. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia neoadjuwantowego oznaczono objętości referencyjne (GTV, CTV, PTV) i narządy krytyczne oraz określono dla nich limity dawek. GTV wyznaczany był na podstawie badania RM (w sekwencji T2 TSE). Do szacowania liczebności próby wykorzystano ocenę opartą o prevalencje, wyliczono, że minimalna grupa potrzeba do zebrania w badaniu wynosi 64 pacjentów. Ekstrakcji zmiennych radiomicznych dokonano z wykorzystaniem oprogramowania 3D Slicer. Esktrahowano wszystkie dostępne zmienne

radiomiczne we wszystkich klasach z obszaru GTV. Dodatkowo, użyto opcji przepróbkowania wokseli (ang. *voxel resampling*). Ponadto, używano różnych wartości sigma dla laplacian filtru gaussowskiego (LoG), który uwypukla krawędzie. Ostatecznie sprawdzano także zmienne utworzone z wykorzystaniem filtrowania falkowego (ang. *wavelet*). Aby dokonać selekcji zmiennych i stworzenia najlepszego modelu predykcyjnego skorzystano z algorytmu OmicSelector. Kluczowym było także przeciwdziałanie potencjalnemu efektowi serii. Zebraną grupę pacjentów podzielono tak, aby wszyscy pacjenci, których badanie rezonansu magnetycznego wykonane było poza naszym ośrodkiem (na innym sprzęcie) zostali przydzieleni do zbioru testowego. Pozostałych pacjentów przydzielono do zbioru treningowego. Wydajność klasyfikacyjna modeli przedstawiono i analizowano na podstawie macierzy pomyłek, a także wartości dokładności, czułości i swoistości.

Rozdział *Materiał* i metody jest opisany merytorycznie i wyczerpująco w swoich treściach w odniesieniu do badanego problemu, grupy badanej i zastosowanych metod w pracy.

Przedstawiona wyżej charakterystyka dysertacji odnosząca się do *Celu pracy* oraz *Materiału i metod* świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzenia działalności naukowo-badawczej w zakresie nauk medycznych.

## 2.4 Wyniki.

Wyniki swoich badań Doktorant przedstawił w 7 podrozdziałach, w których zawarł opis grupy badanej, ocenę czynników klinicznych o potencjalnym znaczeniu prognostycznym oraz ocenę markerów radiomicznych.

Grupę badaną stanowiło 82 pacjentów, przeważali mężczyźni (68,4%), mediana wieku wynosiła 65 lat. U większości obserwowano zajęcie węzłów chłonnych (76%), przeważał III stopień zaawansowania (73,4%), u prawie połowy obserwowano EMVI (48,1%). Większość chorych otrzymała dawkę 50.0 G z wykorzystaniem techniki SIB. U 8% pacjentów zdecydowano się na strategię *watch-and-wait*, u 14% stwierdzono śródoperacyjnie nieoperacyjność nowotworu. Całkowitą regresję obserwowano u 15 pacjentów (n=15/82; 18,3%). Porównanie cech klinicznych u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie nie wykazało, aby pacjenci w tej podgrupie różnili się istotnie statystycznie. Leczenie prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia długości nacieku widocznego w badaniu rezonansu magnetycznego. Zastosowanie radiochemioterapii było istotnie statystycznie związane z regresją zmian w obrębie zajętych węzłów chłonnych. U 18 pacjentów (22%) nie obserwowano korzyści z zastosowanego leczenia. Żaden z czynników klinicznych nie był istotnym statystycznie samodzielnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi całkowitej na leczenie. W całej grupie 12-miesięczne przeżycie wyniosło 86.6%, 2-letnie 76.3%, a 3-letnie 64.4%. W toku całej obserwacji nie udało udowodnić się, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź całkowita cechują się istotnym statystycznie lepszym przeżyciem, ale porównując przeżycie 12-miesięczne i 2-letnie różnica była widoczna na korzyść pacjentów z całkowitą odpowiedzią. W analizie jednoczynnikowej wykazano, że samodzielnymi czynnikami, które skracały przeżycie był *grading* histopatologiczny, stężenie CA19-9 przed radiochemioterapią, obecność EMVI przed leczeniem,

*grading* histopatologiczny G3 w porównaniu do G1 oraz wyższe stężenie CEA po radiochemioterapii. Uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie istotnie statystycznie wydłużało przeżycie. Podobnie, pooperacyjnie stwierdzana infiltracja węzłów chłonnych działała niekorzystnie rokowniczo. Nie udowodniono prognostycznego charakteru skali TRG czy cechy pT.

Sygnatury radiomiczne limitowano do 10 cech celem uniknięcia przeuczenia. Wybrano 33 zestawy cech, z których prawie wszystkie opierały się wyłącznie o zmienne radiomiczne. Wykorzystując zbiór treningowy indukowano wiele modeli klasyfikacyjnych i oceniano je pod kątem wydajności predykcyjnej na zbiorze treningowym i testowym. Najlepszymi właściwościami diagnostycznymi wykazało się drzewo decyzyjne utworzone z wykorzystaniem algorytmu „*ctree*” na sygnaturze wybranej metodą „AUC\_MDL” na zbiorze treningowym zbalansowanym metodą SMOTE. Drzewo to opierało się o następujące cechy radiomiczne: *wavelet* HHL glcm IDN (miara lokalnej jednorodności obrazu); log.sigma.2.0.mm.3D glcm *Difference Variance* (miara heterogeniczności, której przypisuje większą wagę parom poziomów intensywności); *wavelet* LHH ngtdm *Contras* (cecha oparta o macierz różnic sąsiednich odcieni szarości); log.sigma.1.0.mm.3D glcm IDMN (miara lokalnej homogeniczności obrazu); log.sigma.2.0.mm.3D glcm *Cluster Prominence* (miarą skośności i asymetrii GLCM). Wybrany model osiągnął wysokie pole pod krzywą ROC równe 0,95 (95%CI: 0,91-0,98), osiągnął dokładność 86% (95%CI: 78%-92%), czułość 82% i swoistość 91%. Na niezależnym zbiorze testowym, model nie utracił zdolności predykcyjnych wykazując dokładność 94%, czułość 67% i swoistość 100%.

Układ kolejnych podrozdziałów jest czytelny i wynika z kolejności prezentowania otrzymanych wyników badania. Duży zasób informacji dotyczących zakreślonej tematyki badawczej, został przez Doktoranta opracowany i przedstawiony w sposób przejrzysty. Całość rozdziału jest opatrzona czytelną oraz bardzo staranną formą graficzną w postaci licznych tabel i rycin.

## 2.5 Dyskusja.

W liczącej 9 stron Dyskusji, wykorzystując zebrane piśmiennictwo, Doktorant porównał wyniki badania własnego z wynikami badań innych autorów.

W pierwszej kolejności odniósł się do problemu właściwej selekcji pacjentów stanowiących grupę poddaną analizie. Wskazał, że we właściwym doborze pacjentów konieczne jest ujednoczenie ich pod względem rodzaju i sekwencji stosowanej terapii. Analiza nieodpowiednio zdefiniowanej grupy mogłaby zakłócić możliwość wyciągnięcia wniosków. Doktorant zwrócił również uwagę na problem z realizacją badań diagnostycznych u pacjentów z rakiem odbytnicy. Brak wykonania badania RM przed radioterapią był przyczyną wykluczenia 19 pacjentów z analizy, dodatkowo u 6 pacjentów wykonane badanie RM cechowało się niewystarczającą jakością. Podkreśla, że konieczność wykonywania tego badania zawarta jest w zaleceniach NCCN i ESMO i dotyczy wszystkich pacjentów z rozpoznaniem raka odbytnicy w II i III stopniu

zaawansowania, aczkolwiek zwraca również uwagę na sytuacje, w których istnieją względne przeciwwskazania do wykonania RM (np.: obecność w organizmie pacjenta ferromagnetyków). Ważną obserwacją, którą podkreślił Doktorant w dyskusji jest poziom całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako brak komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym lub brak konieczności zabiegu z powodu cCR, który wyniósł 18,3%. Wyniki te są spójne z innymi pracami podsumowującymi wyniki leczenia neoadjuwantowego.

W dalszej części dyskusji lek. Maślowski opisał znaczenie najczęściej omawianych predykcyjnych czynników klinicznych (CEA, CA19-9), porównując wyniki swoich obserwacji z innymi publikacjami. Odniósł również swoje obserwacje do publikowanych analiz w zakresie oceny wartości predykcyjnej klinicznych cechy pacjentów, takich jak niższy stopień miejscowego zaawansowania choroby, długość i grubość nacieku nowotworowego oraz statusu zajęcia węzłów chłonnych. W analizie Doktorant jasno wskazał, że poszukiwania predyktorów odpowiedzi na leczenie jest ważnym zadaniem naukowym, podkreślając spójność swojej obserwacji z uwagami innych autorów, którzy podkreślają, że brak samodzielnych silnych predyktorów klinicznych odpowiedzi całkowitej na leczenie neoadjuwantowe uzasadnia potrzebę modelowania wielowymiarowego, zastosowanego w pracy Doktoranta.

Bardzo ciekawą częścią Dyskusji jest omówienie potencjalnego znaczenia klinicznego wybranych cech radiomicznych. W pracy przeprowadzono szeroką i wielkoskalową ekstrakcję zmiennych radiomicznych z obszaru GTV określonego w badaniach RM. Istotną obserwacją był brak stwierdzonego efektu serii, który świadczy o odporności wybranych do oceny cech na czynniki zewnętrzne np. na rodzaj stosowanego sprzętu, co sugeruje właściwy wybór parametrów najmniej podatnych na ten efekt. W metodologii projektu Autor położył wyraźny nacisk na uniknięcie zjawiska nadmiernego przeuczenia i optymalną selekcję zmiennych. Ważną obserwacją jest również to, że profil radiomiczny wydaje się być niezależny od zmiennych klinicznych. Finalne cechy radiomiczne, które pozwoliły na predykcję odpowiedzi całkowitej, opisują w różny sposób heterogenność wokseli, co pozwala przypuszczać także o heterogenności biologicznej obszaru GTV. Jest to ciekawa obserwacja i spójna z innymi wynikami. Heterogenność guza jest uznawana za ważny wskaźnik wzrostu i przerzutowania, ponieważ jest ściśle związana z różnymi mutacjami genetycznymi, niejednorodnością metaboliczną, hipoksją i kwasicyą.

W swojej analizie Autor wskazuje na trudności wykorzystania cechy heterogenności guza w modelu drzewa decyzyjnego. Nie można ostatecznie stwierdzić, czy heterogenność wpływa pozytywnie czy negatywnie na odpowiedź. Model uwzględnia interakcje różnych opisów heterogenności, co wskazuje na skalę problemu i potrzebę poszukiwania powiązania zmiennych radiomicznych z cechami genomicznymi nowotworu. Doktorant słusznie wskazuje, że powiązanie cech biologicznych nowotworu ze zmiennymi radiomicznymi jest trudne, ponieważ ocena profilu mutacji, np. za pomocą NGS (Next-generation sequencing), nie jest obecnie standardem przed włączeniem leczenia neoadjuwantowego, a selektywną ocenę przeprowadza się dopiero na etapie uogólnienia nowotworu. Wczesna identyfikacja grupy chorych np. z potwierdzonym niedoborem naprawy niedopasowania i wysoką niestabilnością

mikrosatelitarną (MSI-H) i wdrożenie zoptymalizowanego całkowitego leczenia neoadjuwantowego połączonego z immunoterapią wydaje się kluczowe dla poprawy rokowania w tej szczególnej populacji. Należy jednak pamiętać, że takie nowotwory stanowią tylko około 15% przypadków raka jelita grubego.

Lek. Masłowski opisuje również zgłaszane w publikacjach problemy związane z próbami wykorzystania do oceny predykcyjnej połączonej zmiennych radiomicznych, patologicznych i klinicznych. Mnogość podejść, selekcji zmiennych, typów ekstrakcji i definicji obszarów znacząco utrudnia porównania uzyskanych wyników, aczkolwiek niezaprzeczalnym jednak wnioskiem jest przydatność w tym zakresie zmiennych radiomicznych.- zmienne kliniczne gorzej przewidywały odpowiedź całkowitą w porównaniu do modelu opartego o radiomikę.

Doktorant słusznie podkreśla, że wykonane przez niego badanie nie jest wolne od ograniczeń związanych z jego typem oraz specyficznymi właściwościami analizy. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na problem braku możliwości wykonania badania RM u wszystkich pacjentów z powodu przeciwwskazań do jego zastosowania, warto jednak zaznaczyć, że ze względu na postęp technologiczny, coraz więcej urządzeń i implantów może być poddane działaniu pola magnetycznego bez niekorzystnych implikacji dla pacjenta. W dalszych krokach kluczowa będzie jednak walidacja zaproponowanego modelu w prospektywnym badaniu obserwacyjnym.

## 2.6 Wnioski.

Zaprezentowane informacje w rozdziale *Wyniki* oraz ich krytyczna weryfikacja dokonana w *Dyskusji*, z posiłkowaniem się bibliografią krajową i zagraniczną pozwoliły Doktorantowi sprecyzować 4 wnioski:

1. Klasyczne czynniki kliniczne może cechować niedostateczna wartość predykcyjna odpowiedzi całkowitej po skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.
2. W analizie sygnatur kliniczno-radiomicznych, wśród wybranych 33 zestawów cech, prawie wszystkie opierały się wyłącznie o zmienne radiomiczne, co potwierdza wyższość predykcyjną cech radiomicznych nad klinicznymi.
3. Stworzony model drzewa decyzyjnego, oparty na 5 cechach radiomicznych wykazuje potencjalną przydatność kliniczną, osiągając wysokie pole pod krzywą ROC, nie tracąc swoich wartości predykcyjnych na zbiorze testowym.
4. Prostota modelu pozwala na jego szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej.

Wnioski są kompletne i są odzwierciedleniem uzyskanych wyników własnego badania, ponadto korespondują z celem głównym i celami szczegółowymi oraz tytułem dysertacji. Należy



jednak podkreślić jedynie modelowy charakter przedstawionej analizy - wnioski zawarte w pracy nie mogą być przyjęte w praktyce bez weryfikacji ich w prospektywnym badaniu obserwacyjnym

## 2.7 Wykorzystanie i znajomość literatury.

W dysertacji Doktorant wykorzystał różnorodne źródła bibliograficzne dotyczące obszaru wiedzy nauk medycznych wymagające dużego nakładu pracy i zaangażowania przy opanowaniu i opracowania zagadnienia. Należy podkreślić właściwy dobór piśmiennictwa oraz jego umiejętne interpretowanie i przytaczanie. Piśmiennictwo liczy 229 pozycji, z czego 183 (80%) pochodzi z ostatnich 10 lat.

## 3. Podsumowanie i wniosek końcowy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Michała Masłowskiego zatytułowana: „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.” stanowi cenne opracowanie naukowe o istotnych wartościach poznawczych i użytecznych w obszarze nauk medycznych.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Michała Masłowskiego zatytułowana: „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.” spełnia wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2019, poz. 257, 447, 534, 577, 730) na stopień doktora nauk medycznych i z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza medycyny Michała Masłowskiego do dalszych części przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorskie podejście do trudnej metodycznie analizy nowych czynników predykcyjnych wnoszę o dodatkowe wyróżnienie pracy.

Recenzent

dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Wrocław, 10 stycznia 2023 roku.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Katedra Onkologii  
KLINIKA RADIOTERAPII  
kierownik  
dr hab. n. med. Adam Maciejczyk