



KLINIKA ONKOLOGII
UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik: Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz

15-027 Białystok, ul. Ogrodowa 12, tel.: (85) 7435510; fax.: 48 (85) 6646783, e-mail: onkologia@umwb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii UMB

ewa.sierko@iq.pl

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Michała Masłowskiego

pt. „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy”

Aktualnie obserwuje się wzrastającą liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe odbytnicy. W 2019 roku stwierdzono w Polsce 5768 nowych przypadków tego nowotworu i 3555 zgonów z jego powodu.

W ostatnim czasie radioterapia, leczenie systemowe, jak i procedury chirurgiczne stają się bardziej skuteczne. Wybór optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego jest niezwykle istotny dla pacjenta i daje mu największe szanse na uzyskanie najlepszych rezultatów leczenia. Jest on również ważny dla płatnika, optymalizując wydatkowanie funduszy na leczenie pacjentów. W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy wykorzystuje się różne strategie leczenia wielodyscyplinarnego. Radio- i radiochemioterapia neoadiuwantowa są rekomendowane przez towarzystwa naukowe u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Jednakże różna jest wrażliwość komórek tego nowotworu na radioterapię. Ponadto leczenie to niesie za sobą ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych. Stąd niezwykle istotnym elementem nowoczesnej terapii jest znalezienie

czynników predykcyjnych pozwalających na dobór „leczenia szytego na miarę” dla poszczególnego pacjenta. Dlatego też uważam, że problematyka stanowiąca przedmiot pracy doktorskiej lek. M. Masłowskiego jest bardzo interesująca i nowatorska.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska lek. Michała Masłowskiego pt. „Ocena wartości predykcyjnej obrazów RM w skojarzonym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy” jest opracowaniem 121 stronicowym. Praca ma układ typowy. Zawiera „Wstęp”, „Cele pracy”, „Materiały i metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”, „Streszczenie” w języku polskim i angielskim, „Spis tabel” oraz „Spis rycin”. Pracę wieńczy wykaz skrótów, który bardzo pomaga w zrozumieniu treści.

Pracę dokorską rozpoczyna 23-stronicowy „Wstęp”, w którym Doktorant zwięźle omówił etiologię i epidemiologię nowotworów odbytnicy, aktualne zasady diagnostyki i leczenia wielodyscyplinarnego chorych na te nowotwory, ocenę efektów leczenia, miejsce, zasady planowania i realizacji radio- i radiochemioterapii a także zasadność stosowania różnych badań obrazowych w diagnostyce i ustalaniu stadium zaawansowania tego nowotworu. W części tej zawarł on również uzasadnienie adaptacji dla celów medycznych rozwiązań sztucznej inteligencji. Próby wykorzystania wzorców i cech i nowotworów za pomocą różnych algorytmów charakteryzujących dane obrazowe mogą w przyszłości wspomóc klinicystów w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Doktorant syntetycznie scharakteryzował poszczególne grupy cech radiomicznych. Wyszczególnił cechy, które mogą być wydobyte z typowego systemu planowania radioterapii oraz wartości, które można obliczyć z trójwymiarowego kształtu, segmentowanego podczas planowania radioterapii przez radioterapeutę. Wprowadził też pojęcie „modelowania predykcyjnego” w oparciu o modele matematyczne pozwalające przewidzieć odpowiedź na leczenie czy powstawanie powikłań. Takie podejście jest podstawą medycyny spersonalizowanej i wplata się w bardzo innowacyjny nurt aktualnych badań.

Lektura „Wstępu” wskazuje, że Doktorant przygotował się merytorycznie bardzo rzetelnie do realizacji przeprowadzonego badania.

Cele pracy obejmowały:

- weryfikację czynników predykcyjnych odpowiedzi całkowitej na zastosowanie neoadiuwantowej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy

- określenie przydatności ekstrakcji markerów radiomicznych obszaru zmiany nowotworowej w predykcji odpowiedzi na radiochemioterapię

- utworzenie i walidacja modelu przewidującego odpowiedź całkowitą na przedoperacyjną radiochemioterapię w tej grupie pacjentów w oparciu o metody drzew decyzyjnych i model regresji logistycznej.

W części „Materiały i metody” lekarz M. Masłowski przedstawił plan retrospektywno-prospektywnego badania obserwacyjnego. Szczegółowo opisał sposób rekrutowania chorych do badania, kryteria włączenia i wyłączenia. Omówił realizację leczenia, szczególnie opisując kryteria konturowania targetów radioterapeutycznych elegancko uzupełniając ten opis starannymi rycinami. Następnie omówił wybór metod statystycznych oraz sposób, w jaki dokonywał ekstrakcji zmiennych radiomicznych. Przedstawił też profesjonalnie metodę modelowania predykcyjnego.

W sekcji „Wyniki” Doktorant dokładnie scharakteryzował grupę badaną (badanie przeprowadzono u 66 chorych w grupie treningowej i u 16 pacjentów w grupie testowej), wyniki leczenia a także analizę czynników klinicznych i radiomicznych pod kątem ich przydatności jako markery predykcyjne. Nie stwierdził istotnych klinicznie i statystycznie cech różniących chorych, u których doszło do całkowitej regresji. Radiochemioterapia prowadziła do istotnego zmniejszania długości nacieku w badaniu RM oraz maksymalnej grubości ściany odbytnicy, regresji zajętych węzłów chłonnych w okolicy mezorektum i przedkrzyżowej. Analiza jednoczynnikowa wykazała małe zdolności predykcyjne zmiennych klinicznych i klasycznych biomarkerów (np. CEA) w predykcji całkowitej odpowiedzi na radiochemioterapię. W analizie wieloczynnikowej na podstawie selekcji zmiennych z wykorzystaniem wszystkich metod dostępnych w oprogramowaniu OmicSelector prawie wszystkie proponowane sygnatury opierały się prawie wyłącznie o zmienne radiomiczne.

Potwierdza to przewagę zmiennych radiomicznych nad klinicznymi. Następnie Doktorant utworzył i zwalidował model predykcyjny oparty o 5 zmiennych radiomicznych. Dr Maślowski wykazał w walidacji zewnętrznej jego 94% dokładność, 67% czułość i 100% swoistość.

Uzyskane wyniki Doktorant umiejętnie przedyskutował w sekcji "Dyskusja" zawierającej się na 9 stronach. Wskazał potencjalne znaczenie kliniczne wybranych cech radiomicznych. Zwrócił uwagę na heterogenność вокseli w objętości guza, co może przekładać się na jego heterogenność biologiczną. Na uwagę zasługuje ostrożna interpretacja uzyskanych wyników i wskazanie ograniczeń wykonanego badania.

Na podstawie przeprowadzonego badania Doktorant wyciągnął 4 zwarte 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 sformułowane prawidłowo, w ostatnim z nich brakuje jednak zastrzeżenia, że konieczna jest dalsza walidacja zaproponowanego modelu predykcyjnego. Odpowiadają na założone cele badania.

Piśmiennictwo obejmuje 229 aktualnych pozycji, głównie anglojęzycznych.

Praca doktorska opatrzona jest 10 bardzo szczegółowymi tabelami i 16 starannymi, eleganckimi rycinami, które pomagają w zrozumieniu trudnej treści dysertacji doktorskiej.

Reasumując, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem ciekawym, wartościowym, innowacyjnym, w pełni spełnia wymogi pracy na stopień doktora nauk medycznych.

Wniosuję zatem do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Michała Masłowskiego do dalszych etapów
obrony pracy doktorskiej. Wniosuję również o wyróżnienie pracy doktorskiej.



Prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko

Białystok, 14.01.2023 r.

