

Prof. dr hab. n. med.
Ludomir Stefańczyk
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych mgr Katarzyny Matery p.t. „Zastosowanie badania rezonansu magnetycznego całego ciała z optymalizacją rzeczywistych współczynników dyfuzji w porównaniu ze zmodyfikowanym wskaźnikiem wychwytu 18F-FDG w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową u pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Hodgkina”.

Postęp medycyny w ostatnich dekadach pozwala na opracowywanie coraz skuteczniejszych terapii przeciw nowotworowych. Wydłuża to średnie przeżycie chorych i pozwala na całkowite wyleczenie coraz szerszej grupy pacjentów. Co oczywiste osoby w trakcie terapii jak i po jej zakończeniu muszą podlegać wnikliwej i systematycznej kontroli w oparciu o badania laboratoryjne i techniki obrazowania narządowego. Zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, u których jest oczekiwana znaczna długość życia monitorowanie powinno być oparte o techniki nieinwazyjne. Rozwój technologiczny w obszarze obrazowania narządowego, zwłaszcza doskonalenie technik MR i wprowadzenie do szerokiego zastosowania klinicznego badań hybrydowych, takich jak SPECT CT i PET CT, PET MR otwiera szerokie możliwości doskonalenia algorytmów postępowania u chorych obarczonych chorobą nowotworową.

Rezonans Magnetyczny i obrazowanie dyfuzyjne w diagnostyce węzłów chłonnych ma ugruntowaną pozycję i jest podstawowym badaniem nieinwazyjnym potrafiącym lokalizować i oceniać węzły bez względu na ich położenie (czym przewyższa ultrasonografię). Z klinicznego punktu widzenia istotne jest dostarczenie jak największej ilości informacji o zmianie struktury węzłów- objęcie ich naciekiem neoplazmatycznym.

Badanie PET jest uznane za "złoty standard" w ocenie nacieczenia węzłów jest jednak badaniem drogim i w wypadku zastosowania badania CT jako metody lokalizowania topograficznego związanym z dodatkową radiacją.

Stąd podjęcie przez doktorantkę tematu porównania badania rezonansu magnetycznego całego ciała z optymalizacją współczynników dyfuzji i wychwytu 18F-FDG w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej u pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Hodgkina uważam za w pełni zasadne.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma formę klasycznej dysertacji i oryginalny układ edytorski, obejmuje 151 stron tekstu, 12 tabel, 24 ryciny. Praca przygotowana jest starannie w wydruku komputerowym, uzupełniona jest piśmiennictwem liczącym 191 pozycji. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim i angielskim. Jest w pełni adekwatne choć w odczuciu recenzenta nieco za długie (obejmuje 7 stron)- nie brakuje wersji angielskiej, która wymaga niewielkiej korekty językowej.

Kolejny rozdział to „cel pracy” zawiera zwięzłe uzasadnienie podjęcia trudu pracy i określa 7 celów badawczych, które Autorka zamierza zrealizować. W odczuciu recenzenta cele 4,5 i 7 są najważniejsze i stanowią podstawową oś projektu.

Następny rozdział to liczące 45 stron obszernie wprowadzenie przynoszące szczegółowe informacje dotyczące anatomii układu limfatycznego, budowy węzła chłonnego oraz krążenia limfy w warunkach fizjologicznych. Autorka przedstawiła także skład limfy u zdrowego człowieka. Następnie zaprezentowano dane dotyczące etiopatogenezy i etologii chłoniaka Hodgkina. Przedstawiono następnie epidemiologię, czynniki ryzyka i wskaźniki przeżycia i śmiertelności w tej chorobie. Dalej prezentowane są informacje dotyczące przebiegu klinicznego i klasyfikacji chłoniaków oraz ocena odpowiedzi na leczenie. Na kolejnych 9 stronach opisane są reguły leczenia pacjentów pediatrycznych i protokoły prowadzenia pacjentów z kryteriami oceny zajęcia narządów w badaniach radiologicznych. W trzeciej części wprowadzenia zarysowane jest zjawisko dyfuzji w układach biologicznych. Wstęp zamyka podrozdział opisujący szczegółowo techniki rezonansu magnetycznego ze szczególnym uwzględnieniem obrazowania dyfuzyjnego.

Wstęp stanowi najobszerniejszy fragment pracy, zdaniem recenzenta bez szkody dla jakości przekazu mógłby być nieco skrócony, choć układ rozdziału jest optymalny.

Rozdział „Materiał i metoda” napisany jest na 11 stronach, dobór technik badawczych i analiza wyników nie budzi istotnych zastrzeżeń. Badana grupa obejmowała 28 chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których w trakcie leczenia farmakologicznego wykonano badania PET-CT i badania MR z oceną dyfuzji. Cały projekt jest oparty na analizie technik MR z uznaniem PET-CT jako metody referencyjnej. Grupa obserwacji jest dostatecznie liczna (porównywano grupy węzłów jako odrębne obserwacje), aby w ramach założonego

projektu uzyskać wnioski wsparte siłą dowodu statystycznego. W ramach projektu poddano analizie ilościowej dane dotyczące dyfuzji w obrębie obserwowanych węzłów chłonnych. Zaproponowana metoda analizy statystycznej nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki zostały zaprezentowane na 10 stronach wydruku w 5 tabelach i na 8 wykresach. W ocenie recenzenta prezentacja jest zwięzła i przekonująca. Kluczowy jest akapit 1.5 prezentujący wyniki optymalizacji współczynników ADC i SUV. Analiza ta pozwoliła na ustalenie u chorych z chłoniakiem Hodgkina skali oceny układu limfatycznego i wyznaczenie kryteriów zdrowy/chory. W ostatniej części rozdziału Autorka konsekwentnie prezentuje oddziaływanie badania MR i PET CT na organizm młodocianych pacjentów wykazując przewagę procedury rezonansowej jako mniej obciążającej.

Omówienie wyników zawarte jest na 9 stronach i przynosi rzetelne ustosunkowanie się Autorki do własnych obserwacji i danych piśmiennictwa. Prezentuje aktualne kierunki modyfikacji schematów kontroli pacjentów leczonych. Osiągnięcia Doktorantki w pełni się w nie wpisują. Autorka dostrzega istotne korzyści w zastosowaniu obrazowania dyfuzyjnego w ocenie nacieczenia węzłów chłonnych i dużą zgodność wyników uzyskanych w MR i PET. Analizując dane ilościowe określa progi przy których trafność oceny jest największa. W następnej kolejności Autorka omawia miejsce MR z oceną dyfuzji w algorytmie monitorowania leczenia chłoniaków, co według recenzenta jest najciekawszą i najważniejszą z perspektywy praktyki klinicznej częścią dyskusji.

Na podstawie analizy przedstawionego materiału Autorka wyciąga 7 wniosków. Są one logiczne i wynikają z treści pracy, jednak zredagowane są zbyt obszernie stanowią skróconą wersję dyskusji- na tym etapie pracy zbędne jest dalsze uzasadnienie wniosków. Pierwszy wniosek jest dość oczywisty określa podstawę pracy. Najbardziej wartościowe są wnioski 2. i 3. Zawierają one bowiem praktyczną rekomendację dotyczące trafności oceny w badaniu dyfuzyjnym i projektowania schematów monitorowania pacjentów leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina. Wniosek 7, choć także w odczuciu recenzenta prawdopodobnie zasadny, trudno zaakceptować albowiem kwestionuje on przyjęty w projekcie punkt odniesienia (Badanie PET CT).

Piśmiennictwo obejmuje 191 pozycji uszeregowanych w kolejności alfabetycznej. W ogromnej większości są to pozycje anglojęzyczne publikowane w ostatnim dziesięcioleciu. Pojedyncze są opracowania polskie i publikacje podręcznikowe. Jedna jest cytacja niemieckojęzyczna. Rozdział ten wymaga największego uporządkowania. Zróznicowany jest sposób prezentacji Autorów (pełna lista autorów lub -trzech pierwszych). W 2 przypadkach o kolejności cytowania zadecydowało imię a nie nazwisko Autora (119 i 149). Pozycja

pomiędzy 150 a 151 nie jest numerowana. W pozycji 167 podano jedynie dane Autorów. Numeracja zeszytów bywa podawana lub pomijana. Podobnie niekonsekwentnie podawana jest numeracja stron.

Pracę zamyka siedemnasto stronicowy bogato ilustrowany obrazami MR i PET suplement prezentujący obrazy powiększonych węzłów chłonnych w różnych lokalizacjach cenny materiał dydaktycznych zwłaszcza dla czytelników mniej obytych a zagadnieniem.

Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów językowych i edycyjnych, które są łatwe do skorygowania i nie umniejszają wartości pracy (w pracy tabele opisane są prawidłowo, ale podpisy rycin są umieszczone w nagłówkach zamiast pod rycinami).

W pracy Doktorantka podjęła ciekawy, aktualny i niezwykle ważny temat. Zaproponowana w pracy metodyka zakładająca porównanie dwóch nowoczesnych technik obrazowania w wykrywaniu zmienionych węzłów chłonnych w grupie pacjentów onkologicznych dobrze świadczy o przygotowaniu zawodowym Autorki. Celowe będzie poszerzenie grupy pacjentów i wydłużenie obserwacji aby wypracować solidnie ugruntowane rekomendacje dla modyfikacji standardowych obserwacji pacjentów przed i po leczeniu. Gorąco zachęcam do kontynuacji obserwacji zwłaszcza w obliczu upowszechniania się badań MR, coraz szerszej dostępności badań PET-TK i poszerzaniu się możliwości terapeutycznych.

Na podstawie przedstawionej mi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowanej przez mgr Katarzynę Materę stwierdzam, że stanowi ona samodzielną i dobrze przygotowaną pracę badawczą, spełniającą wymogi ustawy i zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie jej do kolejnych etapów przewodu doktorskiego

Łódź 19.08.2023 r.

