Narodowy
Instytut
Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

RPW/17965/2021
Data:2021-09-17
UMB

Gliwice, 6 września 2021

Dr hab. Tomasz Rutkowski

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarza Natalii Samołyk-Kogaczewskiej

Ocena przydatności i dokładności badania 18F-FDG-PET/MR u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła środkowego

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Natalii Samołyk-Kogaczewskiej dotyczy oceny wartości i potencjalnej roli hybrydy PET/MR jako połączenia obrazowania metabolicznego i anatomicznego w diagnostyce i planowaniu leczenia promieniami chorych na raka regionu głowy i szyi.

Rozprawa doktorska lekarza Natalii Samołyk-Kogaczewskiej składa się z następujących części:

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską
2. Zestawienie publikacji doktoranta
3. Wstęp dotyczący tematyki pracy doktorskiej
4. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską
5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską (załączone reprinty)
6. Streszczenia po polsku i po angielsku
7. Piśmiennictwo

Cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską obejmuje 4 publikacje: 1 poglądową i 3 oryginalne o łącznym IF 11,664 pkt.

1. Samołyk-Kogaczewska Natalia, Sierko Ewa, Wojtukiewicz Marek Zbigniew. Methods of anatomical and metabolic imaging in head and neck region tumors. Nowotwory, 2018, 68: 184-196 (MNiSW – 9)
2. Samołyk-Kogaczewska Natalia, Sierko Ewa, Dziemiańczyk-Pakieła Dorota, Nowaszewska Beata Klaudia, Łukasik Małgorzata, Reszeć Joanna. Usefulness of hybrid PET/MRI in clinical evaluation of head and neck cancer patients. Cancers, 2020, 12: 511 (IF- 6.126, MNiSW – 140)
3. Samołyk-Kogaczewska Natalia, Sierko Ewa, Zuzda Konrad, Gugnacki Patryk, Szumowski Piotr, Mojsak Małgorzata, Burzyńska-Śliwowska Justyna, Wojtukiewicz Marek, Szczecina Kamil, Jurgilewicz Dorota. PET/MRI-guided GTV delineation during radiotherapy planning in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Strahlentherapie und Onkologie, 2019, 195: 780-791 (IF- 2.899, MNiSW – 100)
4. Samołyk-Kogaczewska Natalia, Sierko Ewa, Zuzda Konrad, Gugnacki Patryk, Szczecina Kamil, Dziemiańczyk-Pakieła Dorota, Szumowski Piotr, Burzyńska-Śliwowska Justyna, Mojsak Małgorzata. PET/MRI guided GTV delineation for radiotherapy planning in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx and the oral cavity. Oncology and Radiotherapy, 2021, 15: 001-012 (IF- 2.639, MNiSW – 20)

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką wnosząc każdorazowo 50% wkład w ich powstanie. Warto wspomnieć, że jako pierwsza została opublikowana praca przeglądowa. Należy przypuszczać, że przygotowując ją doktorantka poznała dokładnie zakres współczesnej wówczas wiedzy i poglądów dotyczących tego zagadnienia co, być może zainspirowało ją do przeprowadzenia własnych badań w tym zakresie. W mojej ocenie wybór czasopisma *Nowotwory* w tym celu był trafny bo choć to czasopismo w 2018 nie posiadało wysokich indeksów to ma ugruntowane wręcz symboliczne znaczenie na dość ubogiej scenie rodzimej prasy onkologicznej i trafia do sporej liczby onkologów. Takie prace przeglądowe mają duże znaczenie edukacyjne.

Kolejne 3 prace oryginalne to już dojrzałe publikacje w renomowanych czasopismach onkologicznych o zasięgu ogólnoświatowym. Wszystkie wysoko indeksowane. W tym jedna publikacja w czasopiśmie o IF ponad 6 punktów co jest już raczej wysokim wskaźnikiem na rynku czasopism onkologicznych i z tego względu należy ją wyróżnić. Warto przy tej okazji zwrócić uwagę jak nieadekwatny do IF jest przypisany wymiar listy MNiSW.

We wstępie rozprawy Doktorantka podkreśla jak bardzo istotnym parametrem dla współczesnej radioterapii (RT) jest precyzja wyznaczenia objętości guza nowotworowego (targetu) w aspekcie wysoko konformalnych technik napromieniania. To rzeczywiście stanowi kluczowy element nowoczesnego leczenia promieniami. Ryzyko bowiem popełnienia tzw. błędu geograficznego gdy obszar tarczowy jest niepewny, wzrasta znacząco. Stosując technikę wysokokonformalną za taki błąd z pewnością zapłacimy wysoką cenę (zapłaci ją nasz chory) w postaci niepowodzenia leczenia. Techniki klasyczne „wybaczały" pewien brak precyzji, wysokokonformalne – nie. Zgadzamy się jednak na to ryzyko kładąc na szali ochronę tkanek zdrowych i pod warunkiem pewności precyzyjnego wyznaczenia objętości guza. Na nic nam nie będą zatem przydatne techniki wysoce konformalne, które stanowią rzeczywisty postęp współczesnej radioterapii gdy diagnostyka wysoce konformalna nie będzie. Doktorantka zwięźle i merytorycznie przedstawia zalety i ograniczania diagnostyki w oparciu o rezonans magnetyczny (MR) i pozytronową emisyjną tomografię (PET), przekonując czytającego do zalet hybrydy PET-MR. Autorka przytacza dane wskazujące na większą czułość i swoistość diagnostyki chorych na raka regionu głowy i szyi (RRGiSz) z wykorzystaniem FDG PET/MR w porównaniu do TK lub

niezależnie wykonywanych PET i MR. Szczególną właściwością tej hybrydy co przytacza Autorka jest fakt, że hybryda PET-MR w większym stopniu koreluje ze zróżnicowaniem histopatologicznym guza pierwotnego niż TK, MR czy PET. Główne przesłanie wstępu to, przytaczając słowa Doktorantki, wniosek że *nowoczesna hybryda PET/MR łączy wyśmienity kontrast w zakresie tkanek miękkich i możliwość obrazowania wielopłaszczyznowego uzyskany w badaniu MR z obrazowaniem funkcjonalnym opartym o obrazy PET.*

Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską obejmuje szeroko zagadnienie wizualizacji guza nowotworowego zlokalizowanego w regionie głowy i szyi. Omówienie spektrum metod diagnostyki guzów regionu głowy i szyi stanowi temat pierwszej, poglądowej publikacji. Praca *Methods of anatomical and metabolic imaging in head and neck region tumors* przedstawia różne techniki obrazowania, które mogą być wykorzystywane do wyznaczania objętości guza nowotworowego (Gross Tumor Volume – GTV). Autorka trafnie i zwięźle opisuje zalety i ograniczenia poszczególnych metod wizualizacji guza. Dla przykładu, przytacza możliwości, wydaje się bardzo podstawowej i niedrogiej techniki jaką jest USG, w potencjalnym jej zastosowaniu do weryfikacji ułożenia chorego podczas IGRT (image-guided radiation therapy) oraz do monitorowania guzów dużych gruczołów ślinowych podczas zmiany ich objętości czasie radioterapii (potencjalne zastosowanie do celów radioterapii adaptacyjnej-adaptive RT). W sposób ciekawy i profesjonalny przedstawione są możliwości zastosowania promieni Roentgena do weryfikacji ułożenia chorego przed rozpoczęciem RT co jest szczególnie przydatne w przypadkach RT guzów regionu głowy i szyi (electornic portal imaging device) czy przybliża założenia tzw. infrared optical positioning system - Exact Trac umożliwiające weryfikację międzyfrakcyjną ułożenia chorego podczas realizacji wysoko konformalnych technik RT. To praca przeglądowa, która jest napisana poprawnym angielskim, dobrze się ją czyta a zawarte w niej informacje są podane w sposób przystępny. Zastosowanie omówionych w artykule technik obrazowania nie ogranicza się do regionu głowy i szyi. Dlatego też ta publikacja stanowi cenny materiał edukacyjny i może być polecana lekarzom różnych specjalności, którzy pragną poznać możliwości i techniki wizualizacji guzów w innych lokalizacjach.

W artykule *Usfulness of hybrid PET/MRI in clinical evaluation of head and neck cancer patients* w materiale klinicznym 21 chorych leczonych chirurgicznie Doktorantka wykazała że PET/MRI wykonany przed operacją precyzyjniej opisuje cechę T guza niż opis uzyskany w TK w korelacji do histopatologicznego badania pooperacyjnego. PET/MR wykazał również większą czułość w stosunku do przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych (55% v 47%). Wydaje się że te różnice jednak są niewielkie i nie podjęto próby oszacowania czy są znamiennie istotne. Silnie znamienna okazała się natomiast zależność między SUV max (SUV- standardized uptake volume) a średnicą guza oznaczonego w PET/MR podczas gdy dla oznaczeń w TK taka zależność nie była istotna. SUVmax nie korelowało również z objętością guza określoną w PET/MR ani w TK. SUVmean korelowało znamiennie z objętością guza wyznaczoną zarówno w TK jak i MR/PET. Pozostałe zależności pomiędzy SUVmax a maksymalnym wymiarem guza nowotworowego w badaniu CT, indeksem Ki67, stężeniem białka CRP i poziomem glikemii były korelacjami niskiego stopnia, o znikomej istotności statystycznej. Nie stwierdzono różnic w wartościach SUVmax i SUVmean w odniesieniu do etiologii wirusowej guza. W badaniu potwierdzono zależność między objętością guza w TK i ilością przerzutowych węzłów chłonnych co ciekawe, okazało się, że największym objętościom guza towarzyszył jeden przerzutowy węzeł chłonny. U chorych z najmniejszą objętością guza obserwowana była cech N0.

Ciekawą obserwacją jest że aż u 4/8 chorych z p16 nie wykazano HPV DNA w oznaczeniu metodą PCR. Potwierdza się tym samym postulat że p16 nie powinno być uważane za surogat etiologii HPV. W tym materiale uwidacznia się to w sposób nadzwyczaj jaskrawy. Dość zaskakujące jest również to, że wszystkie 4 przypadki HPV zależnego raka dotyczą guzów zlokalizowanych w jamie ustnej (ustna część

języka 2x, dno jamy ustnej i dziąsło żuchwy) co stanowi blisko 25% wszystkich chorych na raka jamy ustnej w tym materiale klinicznym podczas gdy w większości doniesień nie przekracza kilku procent w lokalizacjach raka poza gardłem środkowym. Również EBV w lokalizacji poza nosogardłem występuje sporadycznie podczas gdy tu stanowi blisko 15%. Autorka podsumowuje, że PET/MRI ma zastosowanie w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania choroby ale najważniejszym spostrzeżeniem jest chyba to, które wskazuje, że wielkość guza pierwotnego (największy wymiar guza i objętość korelują z wartościami SUV co w prostym rozumieniu znaczy że im guz bardziej „świeci" tym jest większy) co dotychczas nie było rzeczą oczywistą i nadal wymaga dalszych badań by tą zależność potwierdzić.

Dwie następne publikacje omawiają praktyczne wykorzystanie możliwości hybrydy PET-MR w wyznaczaniu objętości guza nowotworowego podczas planowania leczenia promieniami chorych na raka języka (publikacja nr 3) czy raka jamy ustnej lub gardła środkowego (publikacja nr 4).

Celem kolejnej pracy *PET/MRI guided GTV delineation for radiotherapy planning in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx and the oral cavity* była ocena przydatności PET/MRI do wyznaczenia GTV do planowania RT chorych na raka jamy ustnej lub gardła środkowego. Do wyznaczenia GTV użyto dwóch sposobów: wg wizualnej oceny nacieku na skanach TK, MRI i PET oraz stosując automatyczne wyznaczenie obszaru ograniczonego progiem wychwytu 20%, 30%, 40% i 50% SUVmax. Manualnie wyznaczone GTV na podstawie MRI lub PET w większości przypadków (>80%) były większe od tych, które wyznaczono w oparciu o TK. Próbą wytłumaczenia tego faktu jest towarzyszący guzowi odczyn zapalny, który może powodować dodatkowy wychwyt radioznacznika w PET. Hipoteza może budzić wątpliwości bo podwyższone wartości CRP, które zwykle towarzyszą stanowi zapalnemu nie występowały częściej u tych u których GTV wyznaczone za pomocą PET było większe od GTV wyznaczonego przy użyciu TK. Istotnym zaburzeniem w odczycie GTV MRI mogą być ferromagnetyczne uzupełnienia ubytków zębowych czy okołozębowe stany zapalne. Spostrzeżenia autorki nie są jednoznaczne i pokrywają się z doniesieniami z piśmiennictwa, które często różnią się od siebie. Druga metoda wyznaczania GTV polegała na automatycznym obrysowaniu obszarów wyznaczonych przez z góry przyjęty próg wychwytu radioznacznika (20 – 50%). Dotychczasowe dane z piśmiennictwa nie pozwalają na wiarygodne przyjęcie któregoś z progów wychwytu jako najbardziej wiarygodnego choć najczęściej cytowane są te, które odpowiadają 40% lub 50% maksymalnego wychwytu. W tym badaniu Autorka znajduje próg 30% jako najbardziej zbliżony do referencyjnej objętości guza wyznaczonego na podstawie TK. Tu też pojawiają się próby znalezienia odpowiedzi co może być przyczyną rozbieżności w wychwycie radioznacznika, które powoduje różne objętości GTV. Mówi się o wpływie niejednorodności guza powodującej hipoksię w obszarach martwicy. To zjawisko jest najbardziej charakterystyczne dla guzów o dużej objętości stąd też Doktorantka sugeruje że próg 30-40% jest optymalny dla niewielkich guzów (4 ml). W konkluzji zatem Doktotantka zwraca uwagę, że nadal nie ma uniwersalnej metody wyznaczanie optymalnego GTV a MRI/PET umożliwia bardziej „metaboliczne" podejście do tego zagadnienia również z opcją wyznaczania podobjętości w całej masie guza.

Kolejna publikacja *PET/MRI-guided GTV delineation during radiotherapy planning in patients with squamous cell carcinoma of the tongue* dotyczy zastosowania hybrydy PET/MRI do wyznaczania GTV w raku języka. To retrospektywne badanie obejmuje grupę 10 chorych na raka języka w różnym stopniu zaawansowania. Nie znalazłem informacji, czy Doktorantka włączyła do badanej grupy chorych zarówno z rakiem trzonu i nasady języka czy też analizowana była tu któraś z tych subpopulacji? W publikacji nr 2 wyszczególnione były obie grupy jako rak ustnej części języka lub podstawy języka. Teoretycznie może mieć to pewne znaczenie ze względu na nieco inną biologię raka jamy ustnej i gardła środkowego. Tu również zastosowano dwie metody wyznaczania GTV: wizualną i automatyczną. Ta druga wyznaczała objętości według odsetka maksymalnego wychwytu na poziomie 20% do 60% w

przedziałach co 10%. Wraz ze wzrostem odsetka wychwytu malała GTV. Okazało się że te objętości wyznaczone przez 60% SUVmax były nieadekwatnie małe w porównaniu do wzorcowej, opartej na manualnym wyznaczeniu GTV w oparciu o TK więc nie były analizowane. GTV wyznaczoną na podstawie TK przyjęto jako referencyjną jako że to na obrazach TK opiera się rutynowe wyznaczanie GTV. Tak jak w 2 pracy tu również stwierdzono dość dużą niejednorodność w trakcie porównywania GTV uzyskanymi na podstawie obrazu TK z objętościami wyznaczonymi na podstawie PET/MRI. Tu również większość GTV uzyskanych w MRI była większa od GTV uzyskanego w TK (80%) a 60% GTV uzyskanego na podstawie PET mniejsza od GTV w TK. Analizując automatycznie generowane objętości stwierdzono że 70% wszystkich tak wyznaczonych objętości było mniejszych od TK GTV. Stwierdzono, że GTV 30% była najbardziej zbliżoną objętością do referencyjnej i miało to miejsce w połowie przypadków. Biorąc pod uwagę wszystkie GTV wyznaczone za pomocą PET, manualna metoda okazała się najbardziej zbliżona do referencyjnej (TK GTV). W analogicznej analizie dotyczącej węzłów chłonnych objętość wyznaczona na podstawie PET 30-40% SUVmax okazała się być najbardziej zbliżoną do objętości wzorcowej uzyskanej w TK co zaobserwowano u 40% chorych. W podsumowaniu Doktorantka zauważa, że wyznaczanie GTV w oparciu o PET/MRI wymaga standaryzacji metody ale niewątpliwie wyniki uzyskane przy pomocy hybrydy dostarczają więcej informacji o objętości guza niż inne metody obrazowania wykorzystywane do planowania leczenia promieniami.

Podsumowując swoją recenzję uważam, że przedmiot badań Doktorantki został wybrany bardzo dobrze. Wpisuje się doskonale w aktualna dyskusję o możliwościach wykorzystania coraz bardziej precyzyjnych narzędzi diagnostycznych do coraz bardziej precyzyjnego wyznaczania obszarów do radioterapii. Znaczy postęp technologiczny, który obserwujemy w ostatnich latach dokonał się zarówno w zakresie RT jak i diagnostyki. Obecnie umożliwia to rozszerzenie wskazań do zastosowania RT, szczególnie w grupie chorych uprzednio napromienianych, czy w trudnych anatomicznie lokalizacjach guza (bezpośrednie sąsiedztwo narządów krytycznych). Obecnie coraz częściej uzasadnienie znajduje *selektywna* radioterapia, która, dzięki precyzji podania dawki umożliwia napromienianie wybranych np. najbardziej dynamicznych ognisk choroby czy też wręcz napromienianie części guza np. tej o najwyższym metabolizmie. Włączenie do *armamentarium* radioterapeuty narzędzia oceniającego *biologię* guza a nie tylko jego fizyczną tkankę być może da w przyszłości możliwość skuteczniejszego kojarzenia tej metody z leczeniem systemowym np. z immunoterapią. Z tego punktu widzenia również, Doktorantka dokłada cenny głos w dyskusji a jej badania niewątpliwie stanowią rzetelne podstawy naukowe dla dalszych badań, na których konieczność w konkluzjach sama wskazuje.

Należy stwierdzić, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska lekarza Natalii Samołyk-Kogaczewskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w tej dyscyplinie naukowej oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej spełniając warunki 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 (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). Z tego względu wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Natalii Samołyk-Kogaczewskiej do następnych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wyróżniającą się oryginalność tematu badawczego i jego wysoką kliniczną wagę oraz znakomite przedstawienie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy stosowną nagrodą.

T. Pawlowski