



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (061) 869 13 30
fax (061) 869 16 82
endosk2@umed.poznan.pl

Poznań, dnia 10 września 2019

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Marcina Krzysztofa Hładuńskiego
z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Tytuł pracy: *„Przydatność parametru SUV w badaniu SPECT/CT z wykorzystaniem
protokołu xBONE w diagnostyce zmian ogniskowych kości”*

Scyntygrafia z użyciem znakowanych technetem-99m jest od dziesiątek lat uznanym narzędziem w diagnostyce chorób układu kostnego. Pomimo dynamicznego rozwoju metod obrazowania rola scyntygrafii kości w rozpoznawaniu guzów pierwotnych i wtórnych kości, oraz zmian zapalnych kości i szpiku pozostaje nie zachwiana. Utrzymaniu wysokiej rangi tego badania w schematach postępowania sprzyjają udoskonalenia technik obrazowania proponowane przez producentów gammakamer. Ogromnym postępem było wprowadzenie do użytku technologii SPECT-CT, która pozwoliła nie tylko na przedstawienie rozmieszczenia radiofarmaceutyku osteotropowego w kości w trójwymiarze, ale również na ocenę morfologiczną zmian kostnych w obrazie tomografii komputerowej. Narzędzie to wpłynęło na znaczną poprawę swoistości metody – jednego z najważniejszych ograniczeń scyntygrafii kości.

Za gromadzenie znacznika w tkance kostnej odpowiada proces tworzenia substancji kostnej przez osteoblasty. Aktywność tego procesu jest ogniskowo wzmożona w różnych sytuacjach klinicznych: w zmianach nowotworowych i zapalnych, po złamaniach i urazach, a także w przypadku zmian zwyrodnieniowych. Dlatego do właściwej interpretacji charakteru zmian ogniskowych w scyntygrafii kości konieczna jest nie tylko wiedza o stanie klinicznym pacjenta i wynikach innych badań, ale również ocena lokalizacji i kształtu ogniska, dla której duże znaczenie ma doświadczenie osoby oceniającej. Uzupełnienie tej wiedzy o dane obrazowe z tomografii komputerowej w technice SPECT-CT okazało się bardzo pomocne w poprawie swoistości poprzez pokonanie właśnie tych ograniczeń.

WST 23.09.2019

W ostatnich latach udało się również wprowadzić kwantyfikację do oceny badań SPECT. Dzięki zastosowaniu nowych algorytmów rekonstrukcyjnych w technice SPECT-CT możliwe stało się zmierzenie intensywności wychwytu znacznika w poszczególnych regionach za pomocą standaryzowanej wartości wychwytu (SUV). Parametr SUV, a głównie SUVmax jest od dawna z powodzeniem stosowany w technice PET-CT. Jest on niezwykle przydatny w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych, w ocenie aktywności metabolicznej ognisk nowotworowych oraz dynamiki procesów chorobowych przy porównaniu dwóch lub więcej badań jednego pacjenta. Dlatego środowisko medycyny nuklearnej z dużym zainteresowaniem przyjęło możliwość pomiaru SUV również w badaniach SPECT-CT. Jest to technologia nowa, a więc z uznaniem należy przyjąć pomysł zbadania przydatności tego parametru w badaniach układu kostnego w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Uważam zatem, że temat podjęty przez mgr Marcina K. Hładuńskiego jest bardzo aktualny i ważny dla właściwego określenia miejsca parametru SUV w diagnostyce scyntygraficznej układu kostnego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest retrospektywną pracą kliniczną, w której oceniono scyntyografię kości u 109 pacjentów, dokonując pomiaru parametrów związanych z SUV w 594 wytypowanych objętościach. Na podstawie przeprowadzonych badań Autor stwierdził, że najwyższe wartości SUVmax występują w złamaniach, nieco niższe w ogniskach przerzutowych, a w zmianach zwyrodnieniowych wartości te są nieznacznie wyższe od zmierzonych w prawidłowej tkance kostnej.

Oceniana przeze mnie praca jest zredagowana w sposób typowy i logiczny. Praca jest przejrzysta i czytelna, została zredagowana na 72 stronach maszynopisu. Układ pracy wzbogaca 32 estetyczne tabele i 41 rycin.

We wstępie obejmującym 13 stron maszynopisu Autor omówił epidemiologię zmian w układzie kostnym, budowę gammakamery, wskazania i przeciwwskazania do badań scyntygraficznych oraz sposób wykonywania badania scyntygraficznego kości. Na koniec Doktorant omawia zastosowanie parametru SUV w badaniach PET-CT. W rozdziale tym brakuje informacji podstawowych o mechanizmie gromadzenia znacznika osteotropowego w zmianach kostnych oraz dotychczasowej wiedzy na temat roli parametru SUV i jego pochodnych w technice SPECT-CT. Przedstawienie tych zagadnień ułatwiłoby zrozumienie sensu podjętych badań i logiczne wyprowadzenie celu pracy.

Cel pracy został przedstawiony w sposób zwięzły w postaci jednego celu głównego i czterech celów szczegółowych. Nie mogę zgodzić się z czwartym celem szczegółowym „ocena przydatności scyntygrafii w różnicowaniu zmian ogniskowych kośćca”, ponieważ cel ten nie jest

szczegółowy, a bardzo ogólny i ponieważ w toku dość jednak wycinkowych badań nie było możliwe zrealizowanie tak ogólnego celu. Raczej proponowałbym umieszczenie celu głównego: „ocena przydatności parametru SUV w różnicowaniu zmian ogniskowych kośćca”, a jako cele szczegółowe wymieniłbym określenie zakresów referencyjnych w zdrowej tkance kostnej i w poszczególnych ogniskach patologicznych.

Materiał i metody w sposób rekordowy omówiono łącznie na 2 stronach maszynopisu, z czego połowę zajmują trzy wykresy kołowe w barwach tęczy, co jednak pozostawia czytelnika z pewnym niedosytem. Na przykład opis statystyki zajmuje tylko jedno zdanie. W mojej ocenie, w rozdziale tym powinny się znaleźć m.in. następujące informacje:

1. Sposób przeprowadzania badania z podaniem nazwy, producenta radiofarmaceutyku, stosowanych aktywności, czasu akwizycji, nazwy i producenta używanego sprzętu, kolimatorów i używanych w Zakładzie parametrów akwizycji SPECT-CT.

2. Na jakiej zasadzie wybierano objętości „normy”/ zmian zwyrodnieniowych/ przerzutów / złamań? Kto decydował o takiej kwalifikacji poszczególnych ognisk?

3. Jak ustawiano VOI i w jaki sposób wybierano zmianę lub „normę”, w jakich kościach? Czy możliwe było zmierzenie zmian z różnych kategorii u tego samego pacjenta, np. przerzut i zmiany zwyrodnieniowe?

4. Co to jest SUVmin? SUVavg? SUVsd? Nie są to parametry powszechnie stosowane.

Na kolejnych 28 stronach Autor przedstawia uzyskane wyniki, które są ułożone w sposób uporządkowany i jasny, w dużej mierze w formie tabel i wykresów. Autor porównywał wartości SUVmax, SUVmin, SUVavg i SUVsd w czterech wyłonionych podgrupach, które nazwano: „norma”, „zwyrodnienie”, „przerzut” i „złamanie”. W przedstawionej statystyce Autor operuje głównie wartościami średnimi i odchyleniem standardowym, nie podając takich danych jak mediana i zakres wartości (min – max) zmierzonych w poszczególnych kategoriach. Wprawdzie w tabeli 32 Doktorant prezentuje wartości referencyjne wynikające z uzyskanych odchyleń standardowych. W mojej ocenie wartości te mogą być tylko traktowane orientacyjnie. Trudno bowiem wyobrazić sobie, że SUVmax wszystkich zmian zwyrodnieniowych mieścił się w stosunkowo wąskim zakresie od 10 do 15, a przerzuty w zakresie od 16 do 30. Jako praktyk oceniający scyntyografię kości od lat wiem, że w niektórych drobnych przerzutach do kości wychwyty $^{99m}\text{Tc-MDP}$ jest mniej intensywny niż w zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych np. kręgosłupa lędźwiowego. Ponadto wychwyty znacznika w przerzutach ewoluują wraz ze stosowanym leczeniem – niektóre zanikają, a pojawiają się nowe. Z kolei w złamaniach gromadzenie znacznika stopniowo się obniża wraz z wygasaniem procesów naprawczych, więc trudno wskazać jakąś jednoznaczną „dolną granicę normy” dla SUVmax w złamaniach.

Za najważniejszy wynik pracy należy bez wątpienia uznać dobór zakresów parametru SUVmax dla poszczególnych zmian. Pomimo moich wątpliwości co do sposobu opracowania tych „norm”, należy stwierdzić, że jest to bardzo ważny z praktycznego punktu widzenia wynik, ponieważ pokazuje, że zmiany przerzutowe wykazują z reguły bardziej intensywny wychwyt znacznika niż zmiany zwyrodnieniowe, a w złamaniach znacznik osteotropowy jest wychwytywany najsilniej. Przepuszczalnie gdyby wśród badanych znaleźli się pacjenci z ostrym zapaleniem kości, uzyskane wartości byłyby jeszcze wyższe niż w złamaniach.

Na kolejnych 5 stronach Autor omawia uzyskane wyniki. Część dyskusji poświęcona jest parametrowi SUVmax w badaniu PET-CT, który został bardzo dokładnie przebadany w niezliczonych jednostkach chorobowych. Autor zdaje sobie sprawę z tej dysproporcji i przestrzega przed porównywaniem tych parametrów w badaniach PET-CT i SPECT-CT. Należy jednak pamiętać, że jeżeli istnieją jakiegokolwiek wartości referencyjne parametru SUVmax, to są one nie tylko zależne od techniki obrazowania, ale przede wszystkim od zastosowanego radiofarmaceutyku. Ponadto są to parametry bardzo labilne, na które wpływ ma czas akwizycji, zastosowany sprzęt, dobrane parametry akwizycji, więc przedstawione w niniejszym badaniu zakresy referencyjne nie powinny być bezkrytycznie przyjmowane w innych zakładach, przy zastosowaniu innych procedur i urządzeń.

Uzyskane przez Autora dane można uznać za nowatorskie, przynajmniej w polskim środowisku medycyny nuklearnej. W związku z tym można je było porównać jedynie z niewielką liczbą publikacji zagranicznych na ten temat. Jak Doktorant wskazuje w dyskusji, wyniki uzyskane przez innych autorów były podobne do przedstawionych w niniejszej pracy. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w cytowanych pracach przedstawiono wartości prawidłowe SUVmax, które były różne w poszczególnych okolicach kośćca. Szkoda, że Doktorant nie pokusił się o opracowanie swoich wyników w podobny sposób, w zależności od okolicy kośćca.

W dyskusji Autor nie odnosi się do znaczenia parametrów SUVmin, SUVavg i SUVsd. Doświadczenie zdobyte w technice PET-CT uczy, że parametry takie jak SUVmin, SUVmean są mało powtarzalne, zależą od wielu czynników, a przede wszystkim od sposobu ustawienia objętości VOI w ognisku. Tylko parametr SUVmax, reprezentujący woksel o najwyższej wartości SUV w danej objętości jest pozbawiony wpływu tych subiektywnych czynników. Dlatego analiza innych parametrów poza SUVmax mogła być jedynie przeprowadzona z ciekawości badawczej.

Na zakończenie Autor prezentuje wnioski, które są spójne z uzyskanymi wynikami i odpowiadają w przybliżeniu celom zarysowanym w początkowych partiach dysertacji.

W rozdziale 11 zebrano piśmiennictwo, które zostało przedstawione w sposób typowy, zgodnie z kolejnością cytowania. W pracy powołano się na 106 pozycji piśmiennictwa, z czego aż 69 w języku polskim, większość z ostatnich kilku lat. Zwraca uwagę dość częste odwoływanie się Autora do materiałów prezentowanych na różnych stronach internetowych, których wiarygodność trudno jest ocenić. Jestem zdania, że autorzy prac naukowych powinni sięgać przede wszystkim do recenzowanych czasopism naukowych, których przy powszechnym dostępie online nie brakuje.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest ciekawa i nowatorska i została dobrze zaplanowana, Doktorant podjął istotny temat, a z pracy wynika jej praktyczny charakter. Autor nie ustrzegł się błędów metodologicznych i interpretacyjnych, które jednak nie dyskwalifikują pracy.

Praca mgr Marcina Krzysztofa Hładuńskiego „*Przydatność parametru SUV w badaniu SPECT/CT z wykorzystaniem protokołu xBONE w diagnostyce zmian ogniskowych kości*” stanowi oryginalny dorobek Doktoranta i spełnia wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć rozprawę Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. med. Rafał Czepczyński