

Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska
Zakład Neuroradiologii
Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
UM w Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. med. Grzegorza Rosiaka

pt. „Ocena skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu raka
wątrobowokomórkowego według aktualnych wytycznych”

Rak wątrobowokomórkowy (HCC-hepatocellular carcinoma) jest nowotworem złośliwym, który może być rozpoznany na podstawie badań obrazowych bez konieczności wykonywania biopsji. Cechy obrazowe guza wątroby mogą determinować postępowanie terapeutyczne. Obraz zmiany ogniskowej w wątrobie jest ściśle związany z jego obrazem histologicznym. Ogromne znaczenie w rozpoznaniu ma technika badania wątroby w Rezonansie Magnetycznym i/lub Tomografii Komputerowej, która pozwala w obrazowaniu dynamicznym kontrastowym w fazie tętniczej na ocenę zaopatrzenia naczyniowego zmiany a co za tym idzie na ocenę dysplazji komórkowej.

Ostatnie lata przyniosły ogromne postępy w leczeniu interwencyjnym raka wątrobowokomórkowego (HCC), które spowodowały znaczną poprawę rokowania pacjentom z HCC. Tak więc, wczesne wykrywanie guzków wątroby, dokładna diagnoza HCC i stopniowania guza w planowaniu leczenia stają się coraz ważniejsze. Kilka towarzystw (w tym Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby [AASLD], Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą [EASL], Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne [JSH] i inne) opracowało wytyczne dotyczące wykorzystania testów obrazowania do diagnozy HCC.

Stosowane szeroko wytyczne zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Radiologii Brzuszej i Gastroenterologicznej opierające się na kryteriach głównych takich jak: rozmiar zmiany, wzmocnieniu w fazie tętnicznej, wypłukiwaniu kontrastu w fazie żylny i opóźnionej oraz cech dodatkowych takich jak: hipointensywność w fazie wątrobowokomórkowej po podaniu środka hepatropowego, zaburzenia dyfuzji. Kryteria te są pomocne w diagnozowaniu HCC z dużą pewnością u niektórych pacjentów, ale nie obejmują one szerokiego spektrum zmian obrazowych, które można napotkać u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i ogniskowymi guzkami wątroby. Tak więc Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (American College of Radiology - ACR) zwołał zespół ekspertów radiologów, aby opracować nowy i kompleksowy system interpretacji i raportowania badań CT i MR wątroby u pacjentów zagrożonych HCC. LI-RADS (system obrazowania wątroby i raportowania danych) został uruchomiony w 2011 r., a najnowsze aktualizacje powstały w 2014 r. i 2017 r. Ważne jest, aby wszyscy radiolodzy znali ten system, aby umiejętnie kategoryzować zmiany u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Głównym celem tej klasyfikacji jest poprawa komunikacji między lekarzami różnych specjalności zajmujących się tą chorobą. W LI-RADS zmiany ogniskowe są przypisywane do kategorii w zależności od poziomu ryzyka HCC na podstawie cech radiologicznych. Wśród radiologów istnieje jednak niechęć do szerokiego stosowania tej klasyfikacji ze względu na dość skomplikowaną technikę jej stosowania. W codziennej praktyce lekarze radiolodzy chętniej wykorzystują wytyczne ESGAR, które charakteryzują się prostotą i nie wymagają stosowania tabel i odwołań do źródła w czasie przygotowania opisu. Mimo to istnieją przykłady wprowadzenia do codziennej praktyki systemu klasyfikacji w raku piersi jakim jest BI-RADS obecnie stosowany powszechnie.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lekarz medycyny Grzegorza Rosiaka. Praca ta powstała w II Zakładzie Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem promotora o ogromnym doświadczeniu klinicznym i naukowym jakim niewątpliwie jest Prof. dr hab. Andrzej Cieszanowski.

Autor podjął badania, które mają znacznie praktyczne dla wykazania skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznaniu HCC według aktualnych wytycznych.

Cel pracy doktorskiej zrealizowano poprzez przeprowadzenie dwóch prac badawczych: części przeglądowej oraz pracy oryginalnej. Do obrony przedstawiono cykl publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej. Wynikiem pracy jest cykl dwóch publikacji, które ukazały się w druku w 2018 roku:

1. Rosiak G., Podgórska J., Rosiak E., Cieszanowski A CT/MRI LI-RADSv.2017 – review of guidelines Polish Journal of Radiology 2018
2. Rosiak G., Podgórska J., Rosiak E., Cieszanowski A. Comparision of LI-RADS v.2017 and ESGAR Guidelines Imaging Criteria in HCC Diagnosis Using MRI with Heptobiliary Contrast Agents BioMed Research International 2018

Łączny Impact Factor prac wynosi: 2,58

Cykl prac jest zwartą całością dotyczącą jednej metody diagnostycznej i grupy klasyfikacji dotyczącej konkretnej choroby co jednoznacznie spełnia kryterium pracy doktorskiej. We wszystkich artykułach Doktorant jest pierwszym Autorem.

Zwraca uwagę konkretność i zwartość wytyczonych celów, są one jednocześnie bardzo ważne pod względem dalszego postępowania diagnostycznego i są podstawą do zwięzłego podsumowania.

Przedstawiona do oceny praca liczy 40 stron, jest podzielona na 9 rozdziałów.

We wstępie Autor omawia epidemiologię, podstawy rozpoznania, cechy charakterystyczne dla HCC w poszczególnych metodach obrazowych oraz stopień zaawansowania miejscowego choroby z rekomendowanym w klasyfikacji BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) rodzajem leczenia.

Autor przedstawił zwięzłe i merytorycznie cele pracy rozwinięte w obu publikacjach.

W załączonych artykułach źródłowych zwracają uwagę liczne tabele i ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują wyniki uzyskane przez Doktoranta. Pracę uzupełnia streszczenie napisane w języku polskim i angielskim zamieszczone na początku opracowania.

Artykuł oryginalny pt. „*Comparision of LI-RADS v.2017 and ESGAR Guidelines Imaging Criteria in HCC Diagnosis Using MRI with Heptobiliary Contrast Agents*” zamieszczony w Agents BioMed Research International (2018) obejmuje materiał kliniczny 32 pacjentów z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowym wątroby u

których wykonano badanie MR z hepatotropowym środkiem kontrastowym. Analizie poddano 70 zmian ogniskowych w wątrobie z oceną specyficznych cech dla HCC.

Analiza statystyczna została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi zasadami publikacji naukowych. Uważam, że liczba chorych i zmian poddanych badaniu jest reprezentatywna i przydatna do założonego opracowania kliniczno-statystycznego.

Autor ocenił wszystkie zmiany ogniskowe w klasyfikacji LI-RADS v.2017 oraz według rekomendacji ESGAR. Za pomocą analizy statystycznej przy użyciu krzywych ROC Autor ocenił czułość swoistość, trafność i ogólna skuteczność diagnostyczna obu systemów. W pracy zostały także szczegółowo omówione różnice w poziomie skomplikowania obu systemów. Klasyfikacja LI-RADS uwzględnia badania KT i MR, na podstawie których można wskazać zmiany łagodne i złośliwe. Autor zwraca na wysoką szczegółowość oceny zmian i wymagania czasowe dotyczące sprawdzenia wszystkich wskazywanych cech.

Wytyczne ESGAR dotyczą badań MR z hepatotropowym środkiem kontrastowym i nie koncentrują się tylko na HCC, omawiają także cechy innych zmian ogniskowych w wątrobie. Autor wskazuje na istotne różnice w obu systemach.

W pracy Autor wykazał wysoka skuteczność diagnostyczną obu systemów. Ważnym wynikiem badania jest bardzo wysoka swoistość (95%0) dla zmian kategorii LI-RADS 5 oznaczającej rozpoznanie HCC, w tej samej kategorii wytyczne ESGAR mają wyraźnie niższą czułość 80%, ale różnice w ogólnej skuteczności diagnostycznej nie były znamienne statystycznie. Autor podkreśla przydatność obu klasyfikacji: ESGAR w placówkach mniejszych, w których radiolodzy zajmują się ogólna diagnostyką natomiast LI-RADS ma ogromne szanse na wykorzystanie w ośrodkach specjalizujących się w diagnostyce i leczeniu guzów wątroby, a zwłaszcza HCC.

Rozszerzeniem powyższego tematu jest drugi artykuł cyklu pt. „*A CT/MRI LI-RADS v.2017 – review of guidelines*”, który ukazał się w 2018 roku w Polish Journal of Radiology. W przedstawionej pracy Autor z ogromną wnikliwością przedstawił klasyfikację LI-RADS v. 2017 ze szczególnym uwzględnieniem praktycznych aspektów jej stosowania. Autor przedstawił klasyfikację w starannych rycinach i tabelach. Zwracają uwagę bardzo dobrej jakości zdjęcia z poszczególnych technik obrazowych, które bardzo dokładnie obrazują szczególne aspekty tej klasyfikacji. W pracy została

omówiona zalecana technika wykonania badań, stosowanych środków kontrastujących oraz zalecenia dotyczące opisu badania. Autor przedstawił 3-etapowy schemat oceny zmiany ogniskowej w wątrobie oraz zalecenia w przypadkach wątpliwych. Przy zastosowaniu powyższych zasad można uzyskać wysoką swoistość oceny jednak kosztem czułości.

W przedstawionym opracowaniu omówienie wyników oraz dyskusje przeprowadzono rzeczowo i wyczerpująco. Sposób przedstawienia rezultatów badań z innych ośrodków naukowych oraz umiejętne porównanie ich z własnymi wynikami świadczy o biegłej znajomości Autora zasad korzystania z piśmiennictwa i przygotowywania artykułów do renomowanych czasopism krajowych i zagranicznych.

Zachęcałabym Autora do dalszych badań w tym zakresie.

Pracę kończy rozdział „Podsumowanie i wnioski”, w którym Autor przedstawił potwierdzenie założonego celu zawartego także w tytule pracy tj. ocena skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznaniu raka wątrobowokomórkowego według aktualnych wytycznych.

Czytając pracę nie dostrzegłam, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, błędów merytorycznych.

Z obowiązku recenzenta pragnę przekazać Autorowi pracy kilka uwag, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

1. Zbyt mało uwagi w omówieniu Autor poświęcił stosowanym środkom kontrastującym w patologjach wątroby i zaleceniom dotyczącym środkom hepatotropowym. Czy Autor uważa, że zastosowanie środków hepatotropowych jest techniką uzupełniającą w przypadku wątpliwości radiologa w ocenie zmiany? Czy w każdym przypadku podejrzenia HCC taka technika powinna być zastosowana?
2. Niewielki chaos wprowadza, krótki wstęp przed zamieszczonymi artykułami łączące omówienie, w moim przekonaniu niezbyt obszernie, poszczególnych klasyfikacji (jednak jest ono zawarte w poszczególnych artykułach).
3. Rozdział łączący podsumowanie i wnioski w mojej ocenie powinien być rozdzielony.
4. Zamieszczenie numeracji poszczególnych rozdziałów mogłoby ułatwić

czytelnikowi odnalezienie ich w tekście

5. Zamieszczony spis piśmiennictwa, jest wybranymi przez Autora wybiórczo z poszczególnych artykułów.
6. Nie wszystkie stosowane przez Autora skróty zostały zamieszczone w spisie skrótów.

Chciałabym zaznaczyć, że żadne z powyższych uwag nie obniżają wartości pracy, którą uważam za znaczącą i wartą szczegółowego zapoznania się z jej treścią przez zespół wielodyscyplinarny ustalający postępowanie w przypadku HCC, do których należą hepatolodzy, chirurdzy, onkolodzy kliniczni, radiolodzy i patomorfolodzy. Mam nadzieję, że Autor będzie kontynuował badania nad prezentowanym zagadnieniem.

Reasumując, uważam że rozprawa doktorska lek. med. Grzegorza Rosiaka świadczy o dużej wiedzy Autora w zakresie podjętego problemu i spełnia wszystkie wymogi stawiane do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie lek. med. Grzegorza Rosiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska

