

**II ZAKŁAD RADIOLOGII
GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**

Kierownik : dr hab. med. Edyta Szurowska, prof. nadzw.

80-211 Gdańsk, ul Smoluchowskiego 17

tel. +48 58 349 36 80

fax. +48 58 349 36 90

e-mail: eszurowska@gumed.edu.pl

Gdańsk, 22 stycznia 2019 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Grzegorza Rosiaka

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

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. n. med. Andrzeja Cieszanowskiego.

Podstawę prawną wykonania recenzji stanowi pismo Prodziekana I Wydziału Lekarskiego dr hab. Przemysława Kunerta zgodnie z uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego podjętą w dniu 24.10.2018.

Rak pierwotny wątroby stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej na świecie. Prognozy dotyczące zachorowalności na raka wątrobowokomórkowego (HCC) w Europie i innych regionach świata są niekorzystne i przewidują jego stały wzrost. Także zdecydowanie niezadawalający jest obecny średni wskaźnik umieralności do zachorowalności, który wynosi 0,95. Rak wątrobowo-komórkowy w ok. 90% przypadków rozwija się na podłożu przewlekłej choroby wątroby.

Prawdopodobieństwo rozwoju HCC rośnie wraz z czasem trwania marskości wątroby, a w trakcie życia u 1/3 pacjentów ze stwierdzoną marskością wątroby dojdzie do jego rozwoju. HCC jest nowotworem, który może być rozpoznany i leczony u chorych z marskością wątroby jedynie na podstawie charakterystycznego obrazu TK lub MRI. Wytyczne dotyczące diagnostyki obrazowej i rozpoznania raka wątrobowokomórkowego są elementem strategii mającej na celu wdrożenie skutecznego leczenia i ograniczenie umieralności w grupie pacjentów dotkniętych tą chorobą nowotworową. Obecnie w Europie obowiązują szeroko

stosowane wytyczne *European Association for the Study of the Liver* (EASL) opublikowane w 2012 roku, których aktualizacja ukazała się w lipcu 2018 roku oraz wytyczne *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology* (ESGAR) skierowane głównie do radiologów.

Przedstawiona do oceny dysertacja stanowi spójny tematycznie cykl dwóch publikacji, opatrzonych tytułem: „Ocena skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego według aktualnych wytycznych”. Wybór tematu pracy doktorskiej lekarza Grzegorza Rosiaka uważam za bardzo aktualny i interesujący, zarówno z naukowego jak też praktycznego punktu widzenia, a także rozpowszechniania wiedzy o HCC w szerszym gronie lekarzy.

Tytuł pracy doktorskiej jak najbardziej odpowiada zagadnieniom poruszonym w publikacjach, a tytuł i głównym cel brzmią identycznie.

W skład cyklu prac, tworzących rozprawę dokorską lek. Grzegorza Rosiaka wchodzi dwie publikacje, z czego pierwsza stanowi jest zaliczana do kategorii oryginalnych, a druga poglądowych; w obydwu pracach Kandydat jest pierwszym autorem:

1. Rosiak G, Podgórska J, Rosiak E, Cieszanowski A. Comparison of LI-RADS v.2017 and ESGAR Guidelines Imaging Criteria in HCC Diagnosis Using MRI with Hepatobiliary Contrast Agents. *Biomed Res Int.* 2018 Jul 15;2018:7465126. doi: 10.1155/2018/7465126. Impact Factor: 2,583. MNiSW: 25.
2. Rosiak G, Podgórska J, Rosiak E, Cieszanowski A. CT/MRI LI-RADS v2017 - review of the guidelines. *Pol J Radiol.* 2018 Jul 16;83:e355-e365. doi: 10.5114/pjr.2018.78391. MNiSW: 15.

Na stronach I WL Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego sprawdziłam „Regulamin przewodów doktorskich w I Wydziale Lekarskim WUM”, dotyczący rozpraw doktorskich w ramach opublikowanego cyklu prac i mogę stwierdzić, że Doktorant spełnia minimalne formalne wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora nauk medycznych w sensie liczby prac i posiadania publikacji pierwszoautorskich oraz opublikowanych w czasopiśmie z listy IF. Rada I Wydziału Lekarskiego WUM dopuszcza dwie prace jako liczbę minimalną do ujęcia w rozprawie, także w układzie praca oryginalna i poglądowa. Recenzowana praca oryginalna jest pracą retrospektywną, ale opartą na reprezentatywnej liczbie (70) zmian ogniskowych, podejrzanych o HCC, które uzyskały potwierdzenie histopatologiczne u 32 chorych. W 50 ogniskach rozpoznano histopatologicznie HCC, a 20

zmian miało cechy guzków regeneracyjnych.

Praca pogładowa stanowi doskonały przewodnik dla lekarzy radiologów i innych specjalności, umożliwiający zapoznanie się z wytycznymi wersji 2017 systemu LI-RADS.

Rozprawa doktorska lek. Grzegorza Rosiaka obejmuje 47 stron, podzielonych w sposób typowy dla rozpraw na tytuł naukowy, zawierając następujące rozdziały: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, publikacje, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinie Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie doktorant zwięźle przedstawił tematykę publikacji wchodzących w skład dysertacji, podkreślił również dużą rolę obu prac w zrozumieniu obecnych systemów klasyfikacyjnych (porównanie skuteczności). W tym rozdziale przedstawiono również epidemiologię raka wątrobowokomórkowego, metody jego rozpoznania, a także sposoby leczenia. W punkcie dotyczącym epidemiologii można zauważyć niespójność ze streszczeniem pracy. We wstępie Doktorant podaje: „Rak wątrobowokomórkowy to [...] trzeci co do częstości powód śmierci u pacjentów nowotworowych”, natomiast w streszczeniu: „Rak wątrobowokomórkowy [...] jest drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu nowotworu na świecie”. Pozostałe informacje są poprawne i ujęte sumarycznie.

Następnym punktem dysertacji są założenia i cele pracy. Jako cel główny rozprawy Doktorant podał: „Celem pracy jest ocena skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego według aktualnych wytycznych”. Proponowałabym uściślenie celu i zamianę stwierdzenia „aktualnych” na „wybranych”, gdyż najbardziej aktualnych zaleceń wg EASL 2018 nie wzięto pod uwagę do tej analizy. Zdają sobie sprawę, że zostały one opublikowane w *Journal of Hepatology* w lipcu 2018, prawdopodobnie po zakończeniu przygotowania tej pracy. Tym bardziej słowo „wybranych” jest zdecydowanie bardziej bezpieczne.

Doktorant nie sformułował żadnych celów szczegółowych. Według recenzentki za tokowe mogłyby posłużyć cele podane w opublikowanych pracach, co by uporządkowało ten paragraf, czyli:

1. Porównanie czułości, swoistości i trafności klasyfikacji LI-RADS v. 2017 i wytycznych ESGAR w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego w rezonansie magnetycznym z wykorzystaniem hepatotropowych środków kontrastujących.

2. Przybliżenie wytycznych LI-RADS radiologom i lekarzom innych specjalności zajmującym się rakiem wątrobowokomórkowym

W obecnej formie mam wrażenie bałaganu, czytając ten rozdział. Autor przytoczył cel pracy poglądowej i oryginalnej w odwrotnej kolejności. Brakuje mi w tej sekcji także ujęcia hipotezy badawczej.

Kolejny rozdział zawiera dwie przytoczone powyżej publikacje, które wchodzą w skład cyklu. Wszystkie prace są opracowaniami zbiorowymi, opublikowanymi w języku angielskim w roku 2018. Doktorant jest pierwszym autorem obydwu prac. Sumaryczny IF dla tego cyklu wynosi 2,583 (IF dotyczy jedynie pracy oryginalnej), a łączna liczba punktów według MNiSW – 40.

W pierwszej pracy z cyklu pt. “Comparison of LI-RADS v.2017 and ESGAR Guidelines Imaging Criteria in HCC Diagnosis Using MRI with Hepatobiliary Contrast Agents” zamieszczono po raz pierwszy, nie opublikowane nigdzie wcześniej, porównanie wytycznych LI-RADS i ESGAR pod kątem ich skuteczności w nieinwazyjnym rozpoznaniu (jedynie na podstawie badań obrazowych TK i MRI) raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby. Jak wcześniej wspominałam, było to badanie retrospektywne, wykorzystujące badanie MRI z podaniem środków kontrastujących hepatotropowych. Biorąc pod uwagę, że środki kontrastujące hepatotropowe nie są refundowane przez NFZ, zebraną grupę uważam za dość znaczącą. Autor przeprowadził rzetelną analizę statystyczną m.in. przy użyciu krzywych ROC, która wykazała wysoką skuteczność diagnostyczną obu systemów. Porównywał kryteria diagnostyczne systemu LI-RADS v.2017 vs ESGAR. Kryteria LI-RADS mimo, że zapewniają dobrą komunikację pomiędzy lekarzami nie są idealne ze względu na stopień skomplikowania oceny: LI-RADS 5 świadczy o obecności zmiany złośliwej (podobnie jak guzki spełniające główne cechy wg ESGAR), a LI-RADS-4 – najprawdopodobniej złośliwej odpowiednio do spełniania cech dodatkowych ESGAR+. W pracy tej stwierdzono nieco wyższą skuteczność systemu LI-RADS, ale różnica nie była znamienna statystycznie. Praca ta stanowi dobre opracowanie zagadnienia i porównanie obu systemów. Także celna jest w niej dyskusja.

Drugą pracą jest praca poglądowa pt. „CT/MRI LI-RADS v2017 - review of the guidelines” analizującą system LI-RADS pod kątem kryteriów oraz cech głównych i dodatkowych cech radiologicznych w badaniach TK i MR. Ponadto w tej pracy autor

proceeds the reader step by step through a complex system of LI-RADS, enabling its understanding and application in daily clinical work. An additional commendation is deserved by the excellent visualization of individual radiological features with examples from „life of a radiologist”. The work carries not only the characteristics of a well-written review, but also of a „pictorial essay”, which has a great practical significance. Moreover, it contains a detailed description of the MR examination protocol with the use of hepatotropic contrast agents and CT examination with a description of the stages, as well as the evaluation of the response to the treatment of hepatocellular carcinoma.

Next, in the further part of the thesis, a chapter titled „Summary and conclusions” is included, in which the candidate presented the most important observations regarding the publications included in the thesis. Competently organizes the views on primary liver cancer and at the same time shows a very good familiarity not only with the radiological aspects, but also with clinical issues. Moreover, the candidate discusses in this section the main merits of his work and the results obtained in the original work (publication no. 1), but I lack a concrete statement, which would be named as a conclusion and a final statement. For such a statement, one can accept the statement: „The diagnostic accuracy calculated on the basis of ROC curves and the area under the curve AUC in the case of both classifications is high. A high degree of complexity of the LI-RADS classification and its detailed approach to the evaluation of focal changes in the liver parenchyma allowed for achieving a higher accuracy (84.5 – 85.5) in comparison with the significantly simpler ESGAR (79-81.5)”. Moreover, in this paragraph (and not in the next, as the candidate presented in the work of the Candidate) there should be information that the differences between the areas under the ROC curves were not statistically significant.

The reviewed thesis contains bibliography covering 23 positions of current English literature, which is not much. Nevertheless, the bibliography positions are appropriately selected and cited and it is worth to emphasize that more than 60% of the positions are publications from the last 5 years.

The last two points of the thesis are appendices in the form of „Statement of the Competent Bioethical Commission”, which does not declare the consent to the study, and also „Declaration of the co-authors of the work” confirming the significant contribution of the author to its creation.

The work is written in correct Polish, only a few individual words can be found.

literówki.

Mocne strony pracy:

1. Praca po raz pierwszy porównuje skuteczność kryteriów ESGAR i LI-RADS v. 2017 na reprezentatywnej grupie zmian ogniskowych w wątrobie marskiej (także z zastosowaniem analizy przez niezależnych obserwatorów)
2. Bardzo szeroko analizuje cechy morfologiczne raka wątrobowokomórkowego
3. Doskonale porównuje nieinwazyjny sposobu oceny HCC z oceną patomorfologiczną
4. Przedstawia wysokie walory edukacyjne

Można mieć niewielkie uwagi, co do retrospektywnego charakteru pracy oraz dość zawilego przedstawienia celów i wyników pracy.

Powyższe zastrzeżenie nie wpływają na ogólną wysoką ocenę pracy, a podsumowując ocenianą rozprawę doktorską chciałabym podkreślić jej kilka aspektów:

1. Praca dotyczy niezmiernie istotnego problemu klinicznego, z którym wiele pracowni radiologicznych ma ciągłe kłopoty; posiada także wymierny aspekt praktyczny
2. Napisana jest w sposób przejrzysty, poprawną polszczyzną i starannie wykonana została analiza statystyczna
3. Ujęcie tematu wskazuje na dobrą znajomość i zrozumieniu poruszanych problemów
4. Dysertacja stanowi oryginalne osiągnięcie badawcze i świadczy o dojrzałości naukowej doktoranta, a także jego zaangażowaniu w opracowywane zagadnienie

Oceniając pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym rozprawę doktorską lek. Grzegorza Rosiaka p.t. „Ocena skuteczności rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego według aktualnych wytycznych”, która spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016, poz. 882 z późn. zm.), zwracam się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie pracy i dopuszczenie jej autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk, 23.01.2019

Edyta Szulowska
II Zakład Radiologii
Edyta Szulowska
dr hab. med. Edyta Szulowska