



Recenzja pracy doktorskiej pana Krzysztofa Bartnika zatytułowanej:

„System LI-RADS w małoinwazyjnym leczeniu raka wątrobowokomórkowego”

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby, a zachorowalność na niego wciąż wzrasta, tak samo jak niestety wciąż wzrasta śmiertelność z tego powodu. Na tle innych chorób nowotworowych, w tym głównie układu pokarmowego, stanowi on istotne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. Większość raków o typie HCC rozwija się w wątrobie marskiej, co biorąc pod uwagę różnorodność czynników przyczynowych marskości wątroby, w tym nadużywania alkoholu czy też niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, tłumaczy niestety zwiększającą się częstość tego nowotworu.

Diagnostyka raka wątrobowo-komórkowego bazuje głównie na badaniach obrazowych, przy charakterystycznych cechach w tych badaniach, w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych nie zawsze jest konieczne wykonywanie biopsji. To wskazuje na bardzo dużą rolę nie tylko gastroenterologa czy chirurga, ale przede wszystkim radiologa zarówno w diagnostyce jak i w leczeniu HCC.

Wykorzystywane w leczeniu HCC metody obejmują leczenie chirurgiczne, włącznie z transplantacją wątroby, a także chemioterapię i immunoterapię, łącznie z leczeniem lokoregionalnym, w którym po raz kolejny istotną rolę odgrywa radiologia zabiegowa.

Leczenie lokoregionalne jest alternatywną opcją terapeutyczną u pacjentów, którzy nie są dobrymi kandydatami do leczenia operacyjnego, a najczęściej stosowane metody to terapia ablacyjna oraz zabiegi przeztętnicze. Metody te rzadko są leczeniem radykalnym choroby, natomiast wydłużają przeżycie chorych i/lub zmniejszając zaawansowanie procesu nowotworowego zwiększają szansę na leczenie radykalne.

W celu standaryzacji postępowania diagnostycznego, a obecnie także terapeutycznego w radiologii zabiegowej stosowane są systemy służące do oceny badania, jednym z algorytmów oceny stosowanych w tej grupie pacjentów jest system Liver Imaging Reporting and Data Systems (LI-RADS), szeroko używany zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych. System LI-RADS to wystandaryzowany algorytm oceny badań obrazowych, takich jak obrazowanie rezonansu magnetycznego (MRI), tomografia komputerowa (TK), czy ultrasonografia z zastosowaniem środków kontrastowych, u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju HCC, którego celem jest standaryzacja jakości i powtarzalności charakterystyki zmian w wątrobie, co prowadzi do podnoszenia jakości diagnostyki i w rezultacie poprawy wyników leczenia HCC. Stosunkowo nowym algorytmem, wypracowanym na bazie LI-RADS jest algorytm oceny odpowiedzi na leczenie lokoregionalne (LR-TR), który powstał jako rozszerzenie systemu LI-RADS i został szybko wdrożony zarówno w praktyce klinicznej jak i w badaniach naukowych.

Pomimo znaczącej liczby publikacji na ten temat brakuje wciąż danych odnośnie zgodności między obserwatorami przy opisywaniu badań obrazowych wykorzystując ten system oceny a także badań naukowych, określających

powtarzalność wykorzystania LR-TR do oceny obrazów tomografii komputerowej pacjentów poddawanych zabiegom embolizacji prześwietniczej.

Dlatego też zrozumiałe jest zainteresowanie Autora tym istotnym w codziennej praktyce problemem, wyrażające się w celu cyklu publikacji, w których zbadano czy wstępna odpowiedź na leczenie prześwietnicze, wyrażona w kryteriach LT-TR koreluje z całkowitym czasem przeżycia w grupie pacjentów z HCC poddawanych chemoembolizacji. Zbadano również w kolejnej pracy zgodność między niezależnymi obserwatorami w ocenie badań tomografii komputerowej przy użyciu LR-TR w tej grupie pacjentów.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska to właściwie opublikowany już jednorodny materiał, stanowiący 2 publikacje oryginalne, opublikowane w pismach o wysokim współczynniku oddziaływania (odpowiednio 4,322 oraz 2,886) i łącznej punktacji MNI 170. W obu pracach lekarz Krzysztof Bartnik jest pierwszym autorem, do pracy doktorskiej dołączone są też oświadczenie współautorów, wskazujące na wystarczającą samodzielność pierwszego autora w przedstawionych publikacjach. W żadnej z prezentowanych jako składowe pracy doktorskiej publikacjach wśród autorów nie znajduje się pani Promotor, co nie jest oczywiście warunkiem wymaganym do prowadzenia rozprawy doktorskiej, ale nie jest też typowe w zespole doktorant/promotor.

Pierwsza publikacja oryginalna, stanowiąca podstawę pracy doktorskiej opublikowana została w Journal of Cancer Research and Clinical Oncology w 2021 roku i zatytułowana jest **„Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single- center cohort study”**.

W pracy zbadano wstępną odpowiedź na prowadzoną terapię metodą chemoembolizacji przełtętnicznej (TACE), za pomocą założonego predyktora wyników odległych, jakim był algorytm LR-TR. W tym retrospektywnym badaniu kohortowym analizowano dane 302 pacjentów z HCC leczonych TACE, aczkolwiek do ostatecznej analizy włączono 99 pacjentów. Głównym ocenianym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (OS).

W pracy wykazano, że początkowa kategoria odpowiedzi LR- viable nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów z HCC leczonych TACE, a gorsze wyniki odległe w tej grupie pacjentów mogą być spowodowane niekorzystną charakterystyką wyjściową (tj. stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i funkcją wątroby). Praca, pomimo iż retrospektywna i obciążona pewnymi niedociągnięciami, szczegółowo przedyskutowanymi przez autorów, została wysoko oceniona przez recenzentów, skoro opublikowano ją w czasopiśmie z wysokim współczynnikiem oddziaływania (IF 4,322, punkty MNiE 100) i wskazuje na celowość prowadzenia dalszych badań stosowanych w leczeniu i monitorowaniu odpowiedzi algorytmów diagnostycznych.

Kolejna praca, opublikowana w następnym roku w *Abdominal Radiology*, zatytułowana jest „**Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization**”.

Ranking pisma jest również bardzo dobry, jest to współczynnik oddziaływania IF 2,886 oraz 70 punktów MNiE. W tej publikacji po raz pierwszy w literaturze, określono zgodność między niezależnymi radiologami stosującymi LR-TR w kategoryzacji tomografii komputerowej w grupie pacjentów z HCC. Obserwację przeprowadzono w grupie 112 pacjentów leczonych przy pomocy chemoembolizacji przełtętnicznej. Retrospektywną ocenę przy pomocy algorytmu

LR-TR wykonało 2 niezależnych obserwatorów. Zbadano została zgodność pomiędzy ocenami w wielu zakresach, wskazując na jej wysoki stopień w zakresie oceny wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej oraz obecności wypłukiwania kontrastu, co skutkowało wysoce powtarzalną kategoryzacją odpowiedzi LR-viable i LR-nonviable. W przypadku kategorii LR- equivocal, zgodność między obserwatorami była natomiast stosunkowo niska, co sugeruje konieczność udoskonalenia tych kryteriów w celu poprawy powtarzalności oceny.

Dodatkowo przedstawiona mi do oceny praca, poza przedstawionymi publikacjami zawiera wstęp, w którym Autor omawia na podstawie bieżącej literatury, rolę badań radiologicznych i oceny radiologicznej w diagnostyce i terapii HCC, na różnych etapach rozwoju guza. Wstęp pokazuje dobrą znajomość aktualnej literatury światowej w danej dziedzinie i wskazuje także na dużą swobodę Autora w poruszaniu się w tych trudnych o nowych zagadnieniach.

W podsumowaniu danych uzyskanych w przedstawionym cyklu prac Autor stwierdza, że:

1. U pacjentów z HCC leczonych TACE początkowa kategoria odpowiedzi LR-TR jest mniej skuteczna od najlepszej ogólnej radiologicznej odpowiedzi na leczenie w predykcji całkowitego czasu przeżycia, przy czym odległe wyniki leczenia zależą głównie od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej oraz upośledzenia funkcji wątroby.
2. Dodatkowo analiza wskazała na niekorzystne rokowanie pacjentów z odpowiedzią niejednoznaczną oraz niską zgodność między obserwatorami w klasyfikowaniu badań TK tej grupy pacjentów.

3. Dalsze usprawnienie algorytmu LR-TR może być możliwe przez udoskonalenie definicji i kryteriów oceny kategorii LR-equivocal, tym samym prowadząc do poprawy kategoryzacji niejednoznacznych obserwacji.
4. Celowe są dalsze analizy dotyczące pacjentów z odpowiedzią LR-equivocal oraz być może poświęcenie im szczególnej uwagi podczas postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.
5. Niniejsza praca wykazała, że LR-TR zapewnia wysoki stopień zgodności między obserwatorami w kategoryzacji obecności wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej i ocenie wypłukiwania kontrastu w badaniach TK, co w konsekwencji prowadzi do wysoce powtarzalnej oceny odpowiedzi LR-viable i LR-nonviable.

Pomimo retrospektywnego charakteru badań, uzyskane wyniki można określić jako nowatorskie i przydatne w pracy klinicznej, wpisują się one znakomicie w prowadzoną od lat dyskusję na temat algorytmów przydatnych w monitorowaniu leczenia HCC, co do dzisiaj jest ogromnym wyzwaniem klinicznym.

Przedstawione publikacje mają **łącznie IF 7,208 oraz 170 punktów MNiE**, co jest wystarczającą oceną wagi i jakości przedstawionych wyników.

Z obowiązku recenzenta powinnam zgłosić także swoje uwagi do rozprawy doktorskiej, co w przypadku dobrze opublikowanego cyklu prac nie ma większego znaczenia, ponieważ wielu recenzentów wcześniej prace również oceniło. Tym niemniej wstęp, streszczenie oraz podsumowanie wyników nie jest wolne od błędów literowych i nielicznych stylistycznych, jak np. badanie „na

grupie” a nie „w grupie”. Dodatkowo wydaje się, że podsumowanie i wnioski byłyby bardziej czytywne dla osoby czytającej, gdyby ujęte były w punktach.

Oczywiście drobne uwagi stylistyczne w niczym nie umniejszają wartości tej interesującej pracy, która została wielokrotnie pozytywnie oceniona i może przyczynić się do poprawy codziennej praktyki klinicznej w monitorowaniu lokoregionalnego leczenia HCC.

W podsumowaniu chciałam podkreślić, iż rozprawa jest bardzo ciekawa, dobrze udokumentowana, przedstawiająca ciekawe i nowatorskie wyniki o niewątpliwym aspekcie poznawczym, z ewentualną możliwością znaczenia praktycznego w przyszłości.

Pracę oceniam wysoko, zarówno ze względu na interesujący problem badawczy, prawidłową metodykę zastosowanych badań jak też i umiejętność samodzielnego rozwiązania postawionego problemu przez Autora.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

20.07.2023

2000