

Warszawa, dn. 16 listopada 2020 roku

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Grąt

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. ANNY ĆWIERZ-PIEŃKOWSKIEJ PT.
„EFEKTYWNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA, POWIKŁANIA I OGRANICZENIA BIOPSI
CIENKOIGŁOWEJ, GRUBOIGŁOWEJ I CHIRURGICZNEJ U CHORYCH ZE ZMIANAMI
OGNISKOWYMI WĄTROBY”

Uzyskanie właściwego rozpoznania powinno być celem procesu diagnostycznego u każdego chorego z rozpoznanymi zmianami ogniskowymi w obrębie wątroby, jeśli warunkuje to wybór odpowiedniej metody leczenia lub możliwość podjęcia decyzji o odstąpieniu od dalszego postępowania. Rozwój metod diagnostyki obrazowej w zdecydowanej większości przypadków umożliwia osiągnięcie tego celu bez bezpośredniej oceny mikroskopowej tkanki guza. Dotyczy to szczególnie populacji chorych z wtórnymi nowotworami złośliwymi, u których pojawienie się nowych zmian ogniskowych w miąższu wątroby jest często równoznaczne z rozpoznaniem ognisk przerzutowych. Najczęstszy pierwotny nowotwór złośliwy wątroby, rak wątrobowokomórkowy, może natomiast zostać rozpoznany na podstawie charakterystycznego wzorca wzmocnienia kontrastowego i wypłukiwania kontrastu w badaniu dynamicznym. Istnieje jednak grupa chorych, u których wobec wątpliwości klinicznych i pomimo wyczerpania możliwości, jakie daje nowoczesna diagnostyka obrazowa, ustalenie charakteru guza jest możliwe jedynie na podstawie badania mikroskopowego. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Ćwierz-Pieńkowskiej podejmuje temat roli biopsji cienkoigłowych, gruboigłowych i chirurgicznych w procesie diagnostyczno-leczniczym chorych z guzami wątroby.

Praca doktorska została mi przedstawiona w formie 160-stronicowej, oprawionej publikacji o typowym układzie z wyróżnionym wstępem, opisem materiału i metod, wynikami oraz dyskusją. Spis piśmiennictwa obejmuje 250 pozycji. W pracy znajdują się ponadto streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel, diagramów i rycin oraz dwa

załączniki – formularze świadomych zgód chorych na wykonanie biopsji cienkoigłowej i gruboigłowej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Faktycznym wstępem do pracy jest 9 rozdziałów, w których Doktorantka na blisko 70 stronach przedstawiła rys historyczny biopsji wątroby, anatomię radiologiczną wątroby, epidemiologię, poszczególne rodzaje nowotworów wątroby i ich aktualną diagnostykę, skalę oceny wydolności wątroby u chorych z marskością, ograniczenia oraz aktualne zasady kwalifikacji do tego zabiegu. Ta część pracy doktorskiej dowodzi dobrego przygotowania merytorycznego Doktorantki. Na szczególną uwagę zasługuje ciekawe przedstawienie blisko 200-letniego rysu historycznego biopsji z odwołaniami do oryginalnych pozycji piśmiennictwa.

W podrozdziale opisującym diagnostykę przerzutów do wątroby jako metodę z wyboru Doktorantka proponuje rezonans magnetyczny z kontrastem hepatotropowym. Uwzględniając wszystkie zalety MR należy zwrócić uwagę, że to tomografia komputerowa jest podstawową metodą oceny chorych z przerzutami do wątroby. Zdecydowanie gorsza dostępność MR i jego wyższe koszty powodują, że jest to metoda stosowana w przypadku wątpliwości, np. u chorych z granicznie resekcyjnymi przerzutami. Spośród metod diagnostycznych nie można również zapominać o ultrasonografii śródoperacyjnej, która może wpłynąć na zmianę decyzji dotyczących leczenia chirurgicznego podczas laparoskopii lub laparotomii.

Z obowiązku Recenzenta pozwolę sobie zwrócić uwagę na pewne skróty myślowe i mniej precyzyjne określenia, które znalazły się w tej części rozprawy. Dla przykładu na str. 8 Doktorantka wspomina o „perforacji nerki”, w licznych miejscach „poziomie AFP w osoczu” zamiast stężenia AFP w surowicy, na str. 50 o „poziomie prób wątrobowych”, a na str. 57 o „kondycji wątroby”. Ponadto należy zaznaczyć, że prawa gałąź żyły wrotnej dzieli się na gałęzie sektorowe, a następnie na gałęzie segmentarne (str. 19). Na stronie 31 znalazło się stwierdzenie, że „jedynie 3-5% guzów wątroby stanowią nowotwory pierwotne”, które jest prawdziwe, ale w odniesieniu do nowotworów złośliwych a nie nowotworów wątroby ogółem.

Badanie będące podstawą rozprawy doktorskiej zostało wykonane w oparciu o dane z 253 biopsji wątroby przeprowadzonych u 179 chorych. Wiarygodne wyniki, pozwalające na ustalenie rozpoznania na podstawie obrazu histopatologicznego biopiatów uzyskano w 66% badań, przy czym dla biopsji chirurgicznych było to 100%. Do innych czynników istotnie

związanych z wiarygodnością badania należało wykonanie TK, wzrost stężenia CA 19-9 oraz położenie zmian ogniskowych. Jak słusznie zauważa Doktorantka, niższy wskaźnik wiarygodności u chorych z wcześniej wykonanym badaniem TK wynika najpewniej z odrębności charakterystycznych dla subpopulacji chorych zakwalifikowanych do biopsji jedynie na podstawie badania USG. Pewną wątpliwość wzbudza jednak stosunkowo duża liczba wykonanych biopsji wobec niskiej liczby chorych, u których przed decyzją o jej przeprowadzeniu wykonano MR.

Skuteczność biopsji, zdefiniowana przez Doktorantkę jako zmiana sposobu postępowania na podstawie wyniku badania histopatologicznego, stwierdzono w poniżej 40% przypadków. Tak określona skuteczność była niższa u starszych chorych i tych z niższą liczbą czerwonych krwinek. W przypadku biopsji cienkoigłowej zaobserwowano rzadszą zmianę postępowania w przypadku większych guzów oraz wyższej wartości INR. Na podstawie zaobserwowanych zależności Doktorantka zaproponowała dwa algorytmy, prosty i złożony, mające wspomóc proces podejmowania decyzji o kwalifikacji do biopsji. Wydaje się jednak, że oba algorytmy mogą mieć jedynie funkcję pomocniczą w procesie kwalifikacji do biopsji. Należy zaznaczyć, iż decyzja o konieczności pobrania materiału do badania histopatologicznego powinna być zawsze podejmowana, jeśli jego wynik będzie wpływał na dalsze postępowanie. Wobec tego trudno rozważać rezygnację z biopsji jedynie na podstawie wieku chorego czy niższej liczby krwinek czerwonych i średnicy pojedynczej zmiany ogniskowej przekraczającej 7 cm. Nie mniej jednak przedstawione algorytmy stanowią cenny aspekt pracy i interesującą formę odniesienia uzyskanych wyników do sytuacji klinicznej.

Rozpatrując łącznie wiarygodność i skuteczność wykonanych biopsji zwraca uwagę stosunkowo duża liczba chorych z mnogimi guzami wątroby o charakterze przerzutowym. W tej populacji chorych do rozpoznania najczęściej wystarczy analiza badań obrazowych w odniesieniu do obrazu klinicznego, a badanie histopatologiczne nie wpływa na zmianę sposobu postępowania. Pojawienie się nowych zmian ogniskowych, mogących odpowiadać przerzutom w badaniach obrazowych u chorych z potwierdzonym histopatologicznie nowotworem w innej lokalizacji jest najczęściej wystarczające do kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, systemowego lub podjęcia decyzji o braku dalszych możliwości leczenia. W przypadku zmian pierwotnych decyzja o wykonaniu biopsji wydaje się być najwłaściwsza po wyczerpaniu możliwości diagnostyki obrazowej i powinna być to biopsja gruboigłowa. Szersze stosowanie biopsji może doprowadzić do sytuacji, w której większość wyników badań histopatologicznych nie zmienia dalszego postępowania. Nie jest to w żadnej mierze

zarzut w stosunku do ocenianej pracy, ale wydaje się, że charakterystyka chorych poddanych analizie oraz duża liczba biopsji cienkoigłowych mogła mieć wpływ na stosunkowo niskie wskaźniki skuteczności i wiarygodności biopsji. Z drugiej strony, podjęcie tej tematyki przez Doktorantkę wydaje się wobec takich wartości badanych wskaźników ze wszech miar słuszne.

W ostatniej części wyników przedstawiono powikłania biopsji, które zostały słusznie podzielone na łagodne i ciężkie zgodnie ze stopniem w klasyfikacji Clavien-Dindo. Zgodnie z oczekiwaniami, ryzyko powikłań było najmniejsze dla biopsji cienkoigłowych, pośrednie dla biopsji gruboigłowych i najwyższe dla biopsji chirurgicznych.

Rozprawę kończy sprawnie przeprowadzona dyskusja, w której można odnaleźć liczne odniesienia uzyskanych wyników do danych dostępnych w aktualnym piśmiennictwie. Ta część pracy doktorskiej świadczy o dobrej znajomości badanej tematyki przez Doktorantkę oraz umiejętności krytycznej oceny wyników przeprowadzonych analiz.

Z obowiązku Recenzenta wskazuję kilka zagadnień, które zwróciły moją uwagę przy ocenie rozprawy. Jakkolwiek w metodach podana jest informacja o retrospektywnym zebraniu danych, wydaje się, że jasne określenie rodzaju badania jako retrospektywne badanie obserwacyjne byłoby wartościowe. Porównania grup w odniesieniu do zmiennych o charakterze ilościowym zostało przeprowadzone z wykorzystaniem testu χ^2 po podziale chorych na odpowiednie podgrupy, często liczne. Nie jest dla mnie w pełni jasne, dlaczego test nieparametryczny do porównań zmiennych ilościowych został wykorzystany jedynie w przypadku wieku chorych. W przypadku kontynuowania badań przez Doktorantkę nad wiarygodnością biopsji proponuję przedstawienie samych wyników badań histopatologicznych, szczególnie w odniesieniu do rodzaju biopsji. Ponadto, z punktu widzenia skuteczności biopsji ciekawym aspektem byłoby przedstawienie rodzaju dalszego postępowania, podjętego po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego. Biorąc również pod uwagę, że celem biopsji może być odstępianie od agresywnego leczenia w przypadku ustalenia rozpoznania łagodnego charakteru zmiany, czy takie postępowanie również było rozpatrywane jako biopsja skuteczna? W części dotyczącej opisu powikłań Doktorantka użyła stwierdzenia o „zastosowaniu skutecznego drenażu treści krwistej” w przypadku krwawienia po biopsji laparoskopowej, co odczytuję jako śródoperacyjnie niestwierdzenie krwawienia i zakończeniu operacji na drenażu. Przedstawione uwagi nie umniejszają wartości pracy i należy je traktować jako sugestię przy planowaniu dalszych badań i przygotowywaniu tekstów do publikacji.

Podsumowując, badanie będące podstawą pracy doktorskiej zostało odpowiednio zaplanowane i wykonane, praca została przygotowana starannie i dowodzi dobrego przygotowania klinicznego i naukowego Doktorantki. Nieliczne uwagi zawarte w niniejszej recenzji nie umniejszają wartości rozprawy, którą oceniam wysoko. Przedstawiona mi do oceny rozprawa lek. Anny Ćwierz-Pieńkowskiej pt. „Efektywność diagnostyczna, powikłania i ograniczenia biopsji cienkoigłowej, gruboigłowej i chirurgicznej u chorych ze zmianami ogniskowymi wątroby” spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) zgodnie z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1669 z późn. zm.). Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Anny Ćwierz-Pieńkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Michał Grąt
specjalista chirurgii ogólnej
PWZ 2863398