

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek med. Tomasza Pawlika pt.

„Ocena użyteczności obrazowania dyfuzyjnego MRI w diagnostyce chorych na raka piersi”.

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy diagnostyki raka piersi (RP) który jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet, stanowiąc ok. 20% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i będąc przyczyną ok. 1/8 zgonów z tego powodu. Przewiduje się, że do roku 2025 nastąpi wzrost zachorowalności na RP o ok. 50%. Równocześnie pozostaje bezspornym faktem, że im wcześniej RP zostanie rozpoznany i zdiagnozowany tym jest większa szansa na jego pełne wyleczenie. Niestety wydolność stosowanych do tej pory klasycznych diagnostycznych metod obrazowych tj. mammografii i USG pozostawia dużo do życzenia. Wprowadzenie przed kilku laty do diagnostyki piersi metody MR rozbudziło nadzieje na znaczną poprawę w tym zakresie. Mammografia MR charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością sięgającą w zależności od ośrodka nawet 100%, równocześnie pozostając ze swoistością na dużo mniejszym poziomie nierzadko zaczynającą się poniżej 70 %.

Dlatego przedstawiona do oceny praca oceniająca skuteczność dodatkowych technik MR poprawiających jego swoistość, porusza istotny problem kliniczny. Biorąc powyższe pod uwagę, uważam wybór tematu pracy za bardzo trafny.

Układ pracy jest typowy: obejmuje 9 rozdziałów, liczy 106 stron, zawiera 135 pozycji piśmiennictwa, 38 tabel oraz 26 rycin. Osobno autor wydzielił 12 histogramów.

W Rozdziale 1 Autor opisuje szczegółowo epidemiologię RP, przechodzi po kolei od sytuacji na świecie, w Polsce i na końcu w Małopolsce. Wykazuje, że schorzenie to jest istotnym problemem społecznym i klinicznym.

Rozdział 2 dotyczy roli badań obrazowych we wczesnym wykrywaniu RP. Doktorant skupia się słusznie na technice MR, która jest tematem jego pracy doktorskiej. Dokładnie

tłumaczy jego podstawy fizyczne, przechodząc płynnie do zastosowania techniki MR w badaniach profilaktycznych i we wczesnym wykrywaniu RP.

Z tym rozdziałem ściśle wiąże się Rozdział 3, gdzie autor w kolejności wymienia jakie są wskazania do wykonania badania MR piersi. I tak na pierwszym miejscu wymienia ocenę zmian objawowych klinicznie, twierdząc że w niektórych przypadkach tylko mammografia MR może pozwolić na postawienie prawidłowego rozpoznania. Trochę trudno w tym miejscu się zgodzić z Doktorantem, ponieważ zmiany objawowe klinicznie są łatwo dostępne do weryfikacji histopatologicznej, która jednoznacznie i ostatecznie rozstrzyga o charakterze zmiany. W takich wypadkach stosowanie stosunkowo trudno dostępnej i kosztownej metody jaką jest mammografia MR wydaje się nieuzasadniona.

Na drugim miejscu Doktorant wymienia jako wskazanie ocenę stopnia zaawansowania zmian nowotworowych, dając jako przykład raka zrazikowego i równocześnie podkreślając ryzyko jego występowania wielośrodkowego. Na trzecim miejscu wymienia tzw. carcinoma occultum, czyli sytuację kiedy mając zdiagnozowane przerzuty odległe poszukuje się ogniska pierwotnego nowotworu.

Kolejnym wskazaniem jest ocena skuteczności chemioterapii zwłaszcza neoadiuwantowej, wykonywanej wg kryteriów RECIST.

MR sprawdza się także w przypadkach kiedy podejrzewamy wznowę miejscową po terapiach oszczędzających. MR charakteryzuje się największą czułością i ma najwyższy wskaźnik negatywnej predykcji, co pozwala na unikanie nie potrzebnych biopsji.

Mamografia MR pozostaje także metodą z wyboru w ocenie implantów i tu żadna inna metoda nie może dorównać MR w skuteczności rozpoznania zwłaszcza niewielkich uszkodzeń protezy.

Nie ulega natomiast wątpliwości, że jedną z najważniejszych wskazań do badania MR piersi jest przynależność do jednej z grup wysokiego ryzyka zachorowania na RP. Badanie powinno być regularnie wykonywane zwłaszcza u kobiet bezobjawowych z negatywnymi wynikami klasycznych badań obrazowych tj. mammografii i USG.

W Rozdziale 4 Doktorant formułuje trzy cele główne pracy:

1. Określenie wartości DWI MR w diagnostyce RP
2. Określenie wartości DWI MR jako techniki wspomagającej inne metody MR piersi w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian w piersiach
3. Ocena korelacji pomiędzy wartością współczynnika ADC, a stopniem złośliwości zmian nowotworowych stwierdzanych w MR piersi

Rozdział 5 omawia materiał oraz metody badawcze jakie zostały zastosowane przez Autora w przedstawionej dysertacji. Do badania zostało zakwalifikowanych 160 pacjentek u których wykonane zostały badania USG i mammografia. Następnie u pacjentek przeprowadzono badanie MR z podaniem środka kontrastowego, zastosowano sekwencje klasyczne, dynamiczne oraz sekwencje DWI łącznie z mapą ADC. Wszystkie wykryte w badaniach obrazowych zmiany patologiczne weryfikowane były histopatologicznie.

W Rozdziale 6 Autor prezentuje Wyniki badania, których podsumowanie znajduje się w kolejnym Rozdziale 7. Koreluje je z rezultatami badania histopatologicznego w którym to spośród wszystkich pacjentek poddanych mammografii MR u 120 (75%) z nich rozpoznano RP, natomiast u 40 (25%) zmianę łagodną.

Wśród najważniejszych rezultatów analizy uzyskanych danych, należy wymienić:

- a) W sekwencjach klasycznych TSE-T1 i TSE-T2 prawie wszystkie RP (z wyjątkiem tych z komponentą śluzową) posiadały hipointensywny sygnał. Dodatkowo biorąc pod uwagę kryterium zatartych obrysów sekwencje te charakteryzowały się 86% czułością oraz 93% swoistością w wykrywaniu RP
- b) Po dożylnym podaniu środka kontrastowego w sekwencjach dynamicznych ogniska RP charakteryzował przeważnie typ 2 lub 3 wzmocnienia sygnału. Pozwoliło to Doktorantowi na określenie czułości tych sekwencji na poziomie 81%, a swoistości na 85%
- c) Ocena obrazowania dyfuzyjnego polegała na subiektywnej ocenie radiologicznej opartej na porównaniu stopnia jasności zmiany w sekwencji DWI i odpowiadającej jej mapie ADC w relacji do tła obrazu oraz na oznaczeniu współczynnika dyfuzji (ADC). Czułość tej metody wyniosła 93%, swoistość 100%, a dokładność 95%.

Oryginalnym pomysłem Autora było stworzenie algorytmu diagnostycznego z zastosowaniem kolejno wszystkich tych 3 metod badania w MR. Przy stosowaniu takiej oceny parametry czułości, swoistości i dokładności w wykrywaniu RP osiągnęły poziomy odpowiednio 98%, 100% i 99%.

Rozdział 8 – Dyskusja. Dział ten liczy 8 stron bez podziału na podrozdziały, jedynie z zaznaczonymi akapitami rozdzielającymi omówienia poszczególnych wyników pracy. Autor dokonał analizy uzyskanych wyników oraz skonfrontował je z ważnymi publikacjami w tym zakresie. Zwrócił zwłaszcza uwagę na rozbieżności występujące pomiędzy Jego wynikami, a tymi publikowanymi w piśmiennictwie. Uporządkował z powodzeniem poglądy dotyczące tematyki związanej z pracą, wykazując się przy tym dobrym opanowaniem piśmiennictwa i umiejętnym korzystaniem z niego.

Wrażenie budzi zwłaszcza liczebność materiału zebranego przez Doktoranta, która w porównaniu do innych cytowanych badań jest jedną z największych, co dodatkowo podnosi wiarygodność osiągniętych wyników. Jednym z najważniejszych rezultatów pracy, wielokrotnie zresztą podkreślanych przez samego autora należy stwierdzenie, że na podstawie takich parametrów jak rodzaj obrysu zmiany, typ wzmocnienia kontrastowego czy fakt występowania restrykcji dyfuzji cząsteczek wody, można zdiagnozować w sposób jednoznaczny, prawie w 100%, charakter zmian patologicznych występujących w piersiach.

Rozdział 9 - WNIOSKI obejmuje 3 punkty odpowiadające sformułowanym wcześniej przez Autora celom szczegółowym. Potwierdza On konieczność uzupełnienia schematu diagnostycznego mammografii MR dodatkowo o technikę DWI oraz konieczność wyznaczania współczynnika ADC dla każdej podejrzanej zmiany patologicznej uwidocznionej w badaniu. Dodatkowo stwierdza, że średnia wartość współczynnika ADC guzów piersi ściśle koreluje z histologicznym utkaniem zmiany, malejąc wraz ze wzrostem stopnia jej histologicznej złośliwości.

Praca zawiera Streszczenie (tylko w języku angielskim) oraz przydatne w zapoznawaniu się z pracą wykaz użytych skrótów oraz spis tabel i rycin.

Oceniając ogólnie przedstawioną rozprawę doktorską chciałbym zwrócić uwagę na kilka aspektów:

1. Praca dotyczy ważnego problemu klinicznego, zwłaszcza w sensie praktycznym.
2. Praca napisana jest poprawnie i zrozumiałym językiem, co świadczy o dojrzałości doktoranta
3. Wszechstronna analiza danych nie budzi zastrzeżeń.
4. W toku przeprowadzonych badań Autor zrealizował cele pracy i przedstawił słuszne wnioski
5. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanego tematu.

Z obowiązku Recenzenta pragnę przedstawić nieliczne uwagi krytyczne:

1. Kontrowersyjne pozostaje według mnie wymienione na pierwszym miejscu wskazanie do badania MR, omówione już w pierwszej części recenzji
2. Biorąc pod uwagę średnią wielkość wykrytych zmian patologicznych piersi, która wynosiła 22.35mm, interesujące byłoby podanie parametrów czułości i swoistości

dla wykonanych wcześniej u tych chorych klasycznych badań obrazowych tj. mammografii i USG.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy bowiem w całości otrzymujemy opracowanie spełniające wszystkie wymagania stawiane przed rozprawą doktorską.

Oceniając pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym pracę doktorską lek. med. Tomasza Pawlika pt. „Ocena użyteczności obrazowania dyfuzyjnego MRI w diagnostyce chorych na raka piersi” mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o przyjęcie pracy i dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Jacek J. Popiela
SPECJALISTA RADIOLOGII
8477405 980601703
tel 601-423-581

