

Szczecin, 04.10.2021

Prof. dr hab. med. Anna Walecka
Emeryt PUM Zakładu Diagnostyki Obrazowej
i Radiologii Interwencyjnej SPSK1
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Wojciecha Rudnickiego

Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym jako metoda alternatywna do rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka piersi

Promotor : dr hab. n. med. Elżbieta Łuczyńska, prof. UR

Przedstawiona mi do oceny praca lek. med. Wojciecha Rudnickiego oparta na 5 publikacjach stanowiących rozprawę doktorską. Praca zawarta jest na 125 stronach druku, w tym 27 stron to oświadczenia współautorów publikacji będących podstawą pracy doktorskiej. Dalej, układ typowy; Wstęp, cel pracy, materiał i metody badawcze, streszczenie, abstrakt, piśmiennictwo, spis tabel

Wstęp

doktorant omawia; raka piersi w statystykach ,metody diagnostyki obrazowej raka piersi:

Mammografia (MG) Ultrasonografia (USG), Rezonans magnetyczny (MRI), Cyfrowa tomosynteza piersi (DBT) 2.5 Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM)

Cele pracy;

Celem publikacji doktoranta i przedstawionej pracy jest wykazanie przydatności klinicznej mammografii spektralnej ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM) jako metody alternatywnej do rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka piersi

1./ Szczególnym celem pracy było; wskazanie ilościowej oceny wzmocnienia kontrastowego jako parametru pomocnego w ocenie i kategoryzacji zmian obserwowanych w piersi jako łagodnych lub podejrzanych. Z tego powodu postanowiono porównać stopień wzmocnienia kontrastowego w CESM z rodzajami krzywych kinetycznych w MR

2./ porównanie dwóch subiektywnych ocen wzmocnienia w CESM z wartościami liczbowymi mierzonymi za pomocą ROI. .

3/ analiza podścieliska piersi (BPE), po podania środka kontrastującego widoczne zarówno w MRI, jak i w CESM. a także sprawdzenie czy ma ona wpływ na dokładność oceny zmian nowotworowych lub wykluczenia ewentualnego procesu nowotworowego przez radiologa.

3./ Ocena skuteczności CESM i MRI w diagnostyce piersi o gęstej gruczołowo-włóknistej budowie

Material i metody badawcze

1. Materiał

Badania naukowe, na podstawie których powstały artykuły składające się na tą pracę, dotyczyły różnych parametrów badań mammografii spektralnej ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM) i rezonansu magnetycznego (MRI). Każdy artykuł powstał na podstawie innego badania, skupiającego się na innym aspekcie cech łączących obie metody obrazowania.

1. Correlation between quantitative assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology – preliminary results

2. Quantitative Assessment of Contrast Enhancement on Contrast Enhancement Spectral Mammography (CESM) and Comparison With Qualitative Assessment

3. Correlation Between Enhancement Intensity in Contrast Enhancement Spectral Mammography and Types of Kinetic Curves in Magnetic Resonance Imaging

4. Analysis of background parenchymal enhancement (BPE) on contrast enhanced spectral mammography compared with magnetic resonance imaging

5. The effectiveness of contrast-enhanced spectral mammography and magnetic resonance imaging in dense breasts

Wszystkie badania służące powstaniu artykułów składających się na niniejszą pracę miały charakter retrospektywny. Badania prowadzone były w latach 2017-2018. Do prowadzonych analiz wybierano największą możliwą grupę pacjentek spełniającą kryteria dla danego badania. Rozmiar grup znacząco różnił się w zależności od specyficzności kryteriów doboru próby dla danego tematu badawczego. Badane kobiety były w wieku od 26 do 82 lat, z średnią wieku 56 ± 10 lat. U wszystkich podejrzewano zmiany stwierdzone wcześniej w mammografii, USG piersi, lub obu tych badaniach. Ze względu na trudności w postawieniu jednoznacznej diagnozy kobiety te miały wykonywaną mammografię spektralną ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM), rezonans magnetyczny piersi (MRI) lub oba te badania. Trudności w diagnozowaniu tych pacjentek miały różne podłoże – gęsta lub niejednorodna budowa piersi, podejrzenie wielośrodkowości lub wieloogniskowości zmian w MG lub USG piersi, wyczuwalny palpacyjnie guz niewidoczny w MG lub USG piersi. CESM lub MRI wykonywano także u pacjentek z potwierdzonym rakiem piersi w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.

Największą, 167-osobową grupę analizowano w pierwszej opisywanej pracy dotyczącej możliwości ilościowej oceny wzmocnienia kontrastowego w badaniu CESM.

Do drugiego badania, porównującego jakościową i ilościową ocenę wartości wzmocnienia kontrastowego zmian podejrzanych w CESM analizowano grupę 151 pacjentek z wynikiem w badaniu obrazowym (MG lub USG) kategorii BI-RADS System) 4, 5 lub 0.

Kolejne badanie, przeprowadzono na próbie 94 pacjentek, u których wykonano badanie CESM jak i MRI piersi, w którym porównywano stopień wzmocnienia kontrastowego

W analizie wzmocnienia podścieliska piersi (BPE) w CESM w porównaniu do tego zjawiska w MRI to grupa 64 kobiet.

Ostatnie badanie dotyczące skuteczności CESM przy gęstej, gruczołowej budowie piersi przeprowadzono na grupie 121 pacjentek, u których wykryto nieprawidłowości w podstawowych badaniach diagnostycznych (MG lub USG piersi), a następnie wykonano CESM lub MRI piersi w celu dokładniejszej diagnozy. Zastosowano te dwie metody obrazowania, gdy jedna z nich nie dostarczyła wystarczających informacji diagnostycznych, a kliniczne ryzyko raka było wysokie.

Metody;

1./Pierwszym badanym parametrem była cecha łącząca obie opisywane metody obrazowania, czyli wzmocnienie kontrastowe, badano czy możliwa jest ilościowa ocena stopnia wzmocnienia kontrastowego w CESM. jako czynnika zwiększającego czułość badania. W badaniu porównywano subiektywne oceny jakościowe wydawane równolegle i niezależnie przez dwóch badaczy z numerycznymi wartościami mierzonymi za pomocą ROI. Do tej pory wzmocnienie w CESM było oceniane jedynie jakościowo, co mogło prowadzić do rozbieżności w ocenie tego samego badania przez kilku oceniających.

2/ Drugim, było wykazanie ilościowej oceny wzmocnienia kontrastowego jako parametru pomocnego w ocenie i kategoryzacji zmian obserwowanych w piersi jako łagodnych lub podejrzanych. Z tego powodu postanowiono porównać stopień wzmocnienia kontrastowego w CESM z rodzajami krzywych kinetycznych w MR

3/ trzecim analiza podścieliska piersi (BPE), po podaniu środka kontrastującego widoczne zarówno w MRI, jak i w CESM. a także sprawdzenie czy ma ona wpływ na dokładność oceny zmian nowotworowych lub wykluczenia ewentualnego procesu nowotworowego przez radiologa.

4./ Ostatnim analizowanym parametrem była skuteczność CESM i MRI w diagnostyce piersi o gęstej gruczołowo-włóknistej budowie

W badaniach doktoranta podawano analizie różne parametry badań obrazowych CESM i MRI. CESM i MRI wykonywano celem oceny obecności zmian ogniskowych, ich wielkości, oraz oceny stopnia zaawansowania nowotworu. W pracach oceniano dane jakościowe i ilościowe, a także ich korelacje z badaniami histopatologicznymi.

Dane jakościowe do badań uzyskano za pomocą subiektywnych ocen różnych parametrów badań obrazowych CESM i MRI dokonywanych przez radiologów z różnym doświadczeniem w opisie danego badania. Najważniejszym ocenianym w ten sposób parametrem było wzmocnienie kontrastowe w CESM. Wzmocnienie to było oceniane na zdjęciach subtrakcyjnych i klasyfikowane subiektywnie przez oceniającego badanie radiologa jako słabe, średnie lub silne.

W prowadzonych badaniach jakościowej ocenie podlegały też takie cechy wzmocnienia kontrastowego w CESM jak jego margines i struktura. Granica (margines) wzmocnienia kontrastowego charakteryzowana była jako wyraźna lub nieostra, a strukturę określano jako jednorodną lub niejednorodną.

Ostatnim parametrem subiektywnie określaniem przez radiologa opisującego dane badanie była budowa badanych piersi, którą klasyfikowano jako tłuszczową, gruczołową lub mieszaną.

Wzmocnienie kontrastowe było parametrem, który został poddany także analizie ilościowej. Aby taka analiza była możliwa skorzystano z narzędzia pomiarowego ROI (Region of Interest). Przy pomocy ROI umieszczanego w obrębie wzmacniającej zmiany oraz poza nią, w najbardziej jednorodnym fragmencie tła, zmierzono procentową różnicę pomiędzy wzmacniającą zmianą, a jej tłem (%RS) oraz stosunek sygnału do szumu (SDNR).

Badania histopatologiczne

Wszystkie zmiany widoczne w badaniach obrazowych zostały poddane analizie histopatologicznej.; po biopsji gruboigłowej, jeśli zmiany widoczne były w Ultrasonografii , po biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią w przypadku mikrozwapnień widocznych w mammografii lub gdy widoczne było wzmocnienie kontrastowe w Rezonansie Magnetycznym, lumpektomię, jeśli wynik biopsji przezskórnych nie korelował z wynikami badań obrazowych.

Analizy statystyczne

Analizy danych ilościowych i ich korelację z danymi jakościowymi wykonywano przy pomocy Statistica software i przy użyciu takich metod, jak: test Kruskala-Wallisa ▪ krzywa ROC ▪ współczynnik Kappa Cohena ▪ test Pearsona chi-kwadrat ▪ test ANOVA ▪ test Manna-Whitneya.

WYNIKI

1.prowadzone badania wykazały, że ilościowa analiza wzmocnienia zmiany patologicznej w CESM jest przydatna. W przypadku raków naciekających obserwowano najwyższe wartości Wzmocnienie kontrastowe w CESM i typ krzywej kinetycznej w MRI są powiązane z rodzajem wzmacniającej zmiany, a także ze sobą nawzajem. Obydwa parametry wzmocnień okazały się korelować z subiektywnymi ocenami dokonywanymi przez dwóch lekarzy oceniających jakościowo wzmocnienie w CESM. Im wyższa była ocena radiologa tym wyższe były wartości parametrów wzmocnienia. Badania udowodniły, że istnieje korelacja pomiędzy stopniem wzmocnienia kontrastowego w CESM, a złośliwością obserwowanej zmiany nowotworowej.

2. Różnica między parametrami %RS i SDNR w przypadku raka naciekającego i nienaciekającego była istotna statystycznie ($p < 0.008$) podobnie w przypadku raka naciekającego i zmian łagodnych. Dla wszystkich zaobserwowanych w badaniu CESM zmian patologicznych sprawdzono względne parametry wzmocnienia %RS i SDNR zmierzone przy użyciu ROI oraz ich rozkład. łagodnych zmian ($p < 0.0001$).

3. Różnice pomiędzy %RS i SDNR dla zmian łagodnych i raka nienaciekającego nie były istotne statystycznie ($p > 0.8$). Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami %RS i SDNR a typem naciekającego raka ($p = 0.96$, $p = 0.93$).

4. W oparciu o analizę ROC ustalono, że parametry wzmocnienia %RS i SDNR umożliwiają istotny podział badanych zmian na rakowe i łagodne

5. W omawianym badaniu nie zaobserwowano znaczącej różnicy pomiędzy AUC w zależności od parametru wzmocnienia (%RS, SDNR), projekcji (CC, MLO) ani średnich wartości.

6. Ocena BPE jest standardowo wykonywana podczas opisywania badania MRI. Analizy wykazały, że parametr ten warto oceniać również w CESM. Dla wszystkich badanych zmian dokonano jakościowej oceny wzmocnienia w CESM: wzmocnienie słabe zostało określone dla 12 (18%) zmian, średnie dla 21 (32%), a silne dla 33 (50%) zmian. Wzmocnienie silne występowało częściej wśród zmian rakowych niż łagodnych (56% vs 18%) i było stosowane tym częściej, im bardziej złośliwa była opisywana zmiana. Jednocześnie im łagodniejsza zmiana, tym częściej wzmocnienie w CESM było określone jako słabe.

7. Dla wszystkich zaobserwowanych w badaniu CESM zmian patologicznych sprawdzono względne parametry wzmocnienia %RS i SDNR zmierzone przy użyciu ROI oraz ich rozkład. Zaobserwowano wyższe wartości parametrów wzmocnień w przypadku zmian rakowych, w szczególności naciekających. Wartości parametrów wzmocnień dla zmian rakowych nienaciekających i łagodnych były na podobnym poziomie

8. Przebadano 151 pacjentek, u których zdiagnozowano 195 zmian w piersiach. U 133 chorych zdiagnozowano jedną zmianę, u 17 z nich zdiagnozowano 2 lub więcej zmian. W badanej grupie chorych 53 (26%) zmiany były łagodne natomiast 142 (73%) było rakowych. Wśród zdiagnozowanych większość stanowiły raki naciekające 122 (63%).

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych tabel od 1-9 i rycin 1- 15

Wnioski

1/. Przeprowadzone badania wykazały, że ilościowa analiza wzmocnienia zmiany patologicznej w CESM jest przydatna. Posługując się ilościową ewaluacją wzmocnienia w CESM, w połączeniu z subiektywną jego oceną, można dokładniej określić charakter ocenianej zmiany. To pozwoli na postawienie bardziej dokładnej i pewnej diagnozy nawet radiologom z mniejszym doświadczeniem lub początkującym w opisywaniu badań CESM. Może to także wpłynąć na zredukowanie liczby niepotrzebnie wykonywanych biopsji i, co za tym idzie, zmniejszenie kosztów diagnostycznych.

2/ Wzmocnienie kontrastowe w CESM i typ krzywej kinetycznej w MRI są powiązane z rodzajem wzmacniającej zmiany, a także ze sobą nawzajem. Ta korelacja między wzmocnieniem a zmianą oraz ustalona wcześniej w innych badaniach zbliżona czułość i specyficzność CESM i MRI udowadniają, że badania te mogą być stosowane alternatywnie do siebie. Gdy pacjent ma przeciwwskazania do zastosowania jednej z tych metod, można z powodzeniem użyć drugiej i uzyskać zbliżone rezultaty.

3/. Ocena BPE jest standardowo wykonywana podczas opisywania badania MRI. Analizy wykazały, że parametr ten warto oceniać również w CESM. Jego ewaluacja może pomóc radiologowi oceniającemu badanie na zdefiniowanie opisywanej zmiany jako rakowej z większym prawdopodobieństwem niż jedynie na podstawie jakościowej oceny poziomu wzmocnienia kontrastowego.

4. Badanie CESM może być z powodzeniem stosowane jako alternatywa dla badania MRI u pacjentów z gęstą, gruczołowo-włóknistą budową piersi, jeśli MRI nie jest dostępne lub u pacjenta występują przeciwwskazania do jego wykonania.

5. Gęsta, gruczołowa budowa piersi jest najtrudniejsza do oceny w każdym z badań obrazowych, dlatego celowym wydaje się poszukiwanie nowych narzędzi pomocnych w diagnostyce pacjentek z taką budową piersi.

Ocena merytoryczna pracy

Oceniając pracę należy stwierdzić, że poświęcona jest istotnemu problemowi.

Wybór tematu pracy jest bardzo interesujący a doktorant próbuje sprostać powyższemu wyzwaniu

W badaniach doktoranta podawano analizie różne parametry badań obrazowych CESM i MRI. CESM i MRI wykonywano celem oceny obecności zmian ogniskowych, ich wielkości, oraz oceny stopnia zaawansowania nowotworu. W pracach oceniano dane jakościowe i ilościowe, a także ich korelacje z badaniami histopatologicznymi.

Dane jakościowe do badań uzyskano za pomocą subiektywnych ocen różnych parametrów badań obrazowych CESM i MRI dokonywanych przez radiologów z różnym doświadczeniem w opisie danego badania.

Wstęp i dyskusja świadczą o odczycie Doktoranta i dużej znajomości zagadnienia przedstawionego w pracy a metody i wyniki świadczą o dobrze opanowanym warsztacie. Badanie CESM może być z powodzeniem stosowane jako alternatywa dla badania MRI u pacjentów z gęstą, gruczołowo-włóknistą budową piersi, jeśli MRI nie jest dostępne lub u pacjenta występują przeciwwskazania do jego wykonania.

Na uwagę zasługuje również „Dyskusja”. Doktorant konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów na tle dobrze dobranych i cytowanych 43 pozycji piśmiennictwa.

Pracę doktorską lek. med. Wojciecha Rudnickiego uważam za wartościową i wnoszącą nowe dane do praktyki lekarskiej. Szczególnie dla lekarzy radiologów wykonujących badania jak i klinicystów otrzymujących opisy. Praca posiada bardzo duże wartości dydaktyczne nie tylko dla lekarzy zajmujących się pacjentami, jak również dla specjalizujących się w diagnostyce obrazowej ale także dla studentów.

Uwagi;

brak wyjaśnienia opisów skrótów, uwaga nie umniejsza wartości pracy

Podsumowanie, uważam, że rozprawa doktorska lek. med. Wojciecha Rudnickiego spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz & 6. Rozporządzenia Ministra i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018r. (**Dz. U. Nr.65, poz.595, z późn.zm.**) i dlatego przedstawiam Szanownej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im.M. Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie doktoranta lek. med. Wojciecha Rudnickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego

*Prof. dr hab. n. med. Anna **Walecka***

Szczecin, 04.10.21

