

Białystok, 14.10.2021

Prof. dr hab. med. Urszula Lebkowska
Zakład Radiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Wojciecha Rudnickiego
„Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym jako metoda
alternatywna do rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka piersi”

Zgodnie z danymi WHO w 2020 roku odnotowano 2.261,419 nowych przypadków zachorowań, co stanowi 11,7% wszystkich nowych rozpoznań chorób nowotworowych. Zgodnie z tymi danymi w 2018 roku zarejestrowano w Polsce 167,5 tysiąca nowych zachorowań na nowotwory. Wśród kobiet najczęstszy był rak piersi, który stanowił 22,5% wszystkich rozpoznań chorób nowotworowych. Biorąc pod uwagę jak duży procent wszystkich zdiagnozowanych chorób nowotworowych stanowią nowotwory piersi, należy zwrócić uwagę na czynniki mające wpływ na ilość wykrytych przypadków i zmniejszenie umieralności. Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na ograniczenie śmiertelności z powodu nowotworowych chorób piersi są prowadzone w krajach rozwiniętych mammograficzne badania przesiewowe. Badania te ograniczyły śmiertelność z powodu raka piersi o 13-17%. Mammografia (MG) jest obecnie podstawową metodą używaną w diagnostyce raka piersi, ale ma ona swoje ograniczenia. Z tego powodu powstały nowe metody diagnostyczne, które pozwalają na wykrycie większej ilości podejrzanych zmian w piersiach, na wcześniejszym ich etapie oraz na poprawne określenie stadium zaawansowania choroby. Dlatego wybór tematu pracy jest interesujący, a sama praca próbuje sprostać powyższym problemom.

W pracy Doktorant poddał analizie różne mierzalne parametry badania MR piersi w odniesieniu do mammografii spektralnej ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM).

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. med. Wojciecha Rudnickiego składa się z pięciu publikacji. Dotyczyły one różnych parametrów badań CESM i 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.

Praca zawarta jest na 125 stronach druku, w tym 27 stron zajmują oświadczenia współautorów publikacji. Pozostałe strony zawierają wstęp, cel pracy, materiał i metody, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel. Praca posiada 9 tabel i 15 rycin.

We „Wstępie” doktorant omawia epidemiologię oraz wyczerpująco opisuje metody diagnostyki obrazowej raka piersi. Na szczególną uwagę zasługuje część dotycząca porównania CESM z MR.

Ogólnym celem pracy zawartym w tytule rozprawy jest wykazanie przydatności klinicznej mammografii spektralnej ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM) jako metody alternatywnej do rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka piersi.

1. Głównym celem pracy z praktycznego punktu widzenia 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 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. Ocena skuteczności CESM i MRI w diagnostyce piersi o gęstej gruczołowo-włóknistej budowie.

Badania prowadzone były w latach 2017-2018 i miały charakter retrospektywny. Liczebność grup znacząco różniła się w zależności od specyficzności kryteriów doboru próby dla danego tematu badawczego i wahała się od 60 do 167 pacjentek. Wiek badanych kobiet wynosił od 26 do 82 lat, z średnią wieku 56 ± 10 lat. U wszystkich opisano zmiany w mammografii lub USG piersi lub w 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.

Doktorant badał następujące parametry:

1. 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 ocenających.
2. ilościową ocenę wzmocnienia kontrastowego jako parametru pomocnego w ocenie i kategoryzacji zmian obserwowanych w piersi jako łagodnych lub podejrzanych. Porównano stopień wzmocnienia kontrastowego w CESM z rodzajami krzywych kinetycznych w MR.
3. analiza podścieliska piersi (BPE), po podaniu środka kontrastującego widocznego 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. Badano skuteczność CESM i MRI w diagnostyce piersi o gęstej gruczołowo-włóknistej budowie.

W badaniach doktorant poddał 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 cechy wzmocnienia kontrastowego w CESM, jego margines i struktura. Margines wzmocnienia kontrastowego charakteryzowany był jako wyraźny lub nieostry, a strukturę określano jako jednorodną lub niejednorodną.

Ostatnim parametrem subiektywnie określanym 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. Wszystkie zmiany widoczne w badaniach obrazowych zostały poddane analizie histopatologicznej.

Analizy danych ilościowych i ich korelację z danymi jakościowymi wykonywano przy pomocy programu Statistica. Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych testów, a tabele i ryciny ułatwiają ich prześledzenie.

Wyniki Badania wykazały, że

- istnieje korelacja pomiędzy stopniem wzmocnienia kontrastowego w CESM, a złośliwością obserwowanej zmiany nowotworowej.
- Różnica między parametrami %RS i SDNR w przypadku raka naciekającego i nienaciekającego była istotna statystycznie ($p < 0.008$). Dla wszystkich zaobserwowanych w badaniu CESM zmian patologicznych sprawdzono względne parametry wzmocnienia %RS i SDNR zmierzone przy użyciu ROI oraz ich rozkład łagodnych zmian ($p < 0.0001$).
- 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 ($p = 0.96$, $p = 0.93$).
- W oparciu o analizę ROC ustalono, że parametry wzmocnienia %RS i SDNR umożliwiają istotny podział badanych zmian na złośliwe i łagodne
- Nie zaobserwowano znaczącej różnicy pomiędzy AUC w zależności od parametru

wzmocnienia (%RS, SDNR), projekcji (CC, MLO) ani średnich wartości.

- Ocena BPE jest standardowo wykonywana podczas opisywania badania MRI. Analizy wykazały, że parametr ten warto oceniać również w CESM.
- 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 złośliwych, w szczególności naciekających. Wartości parametrów wzmocnień dla zmian złośliwych nienaciekających i łagodnych były na podobnym poziomie
- 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%).
- W badaniu porównywano subiektywne oceny jakościowe wydawane równolegle i niezależnie przez dwóch badaczy z numerycznymi wartościami mierzonymi za pomocą ROI.

Wnioski

1. Przeprowadzone badania wykazały, że ilościowa analiza wzmocnienia zmiany patologicznej w CESM jest przydatna, 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. CESM i MRI 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.

Oceniając pracę stwierdzam, że poświęcona jest istotnemu problemowi. Wstęp i dyskusja świadczą o odczycie Doktoranta i dużej znajomości zagadnienia przedstawionego w pracy a metody pracy i wyniki świadczą o dobrze opanowanym warsztacie pracy. Wyniki mogą stanowić podstawę do dalszych badań, których celem będzie poszukiwanie nowych narzędzi pomocnych w diagnostyce pacjentek z gęstą gruczołową budową piersi. 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. Istotne wnioski wynikają z przeprowadzonych badań. Uważam, że na szczególną uwagę zasługuje wniosek dotyczący badania CESM, które może być z powodzeniem stosowane jako alternatywa dla badania MRI u pacjentów z gęstą, gruczołowo-włóknistą budową piersi. Praca posiada bardzo duże wartości praktyczne i dydaktyczne. Pracę doktorską lek. med. Wojciecha Rudnickiego uważam za wartościową i wnoszącą nowe dane do praktyki lekarskiej.

Podsumowując uważam, że praca odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim i 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.) oraz wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Rudnickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Urszula Lebkowska

Urszula Lebkowska

Prof. dr hab. med. Urszula M. Lebkowska
choroby wewnętrzne
onkolog radiologiczny