

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

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Jaromira Kargola

**„Ocena stopnia zaawansowania oraz próba określenia stopnia złośliwości raka
endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego”**

Rak endometrium jest najczęściej występującym ginekologicznym nowotworem złośliwym w Europie. Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego (RM) jest najlepszą metodą oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium oraz preferowaną metodą obrazowania w planowaniu leczenia. RM jest badaniem, które oprócz możliwości zobrazowania tkanek morfologicznie, pozwala na ocenę ich funkcjonalności i metabolizmu. Dzięki dodatkowym sekwencjom wieloparametryczne badanie RM ma największy potencjał w poszukiwaniu i opracowaniu radiologicznych biomarkerów zarówno w chorobach neurologicznych, metabolicznych oraz nowotworowych. Radiologiczne biomarkery pozwalają na nieinwazyjne prognozowanie przebiegu klinicznego choroby, przeżywalności, ryzyka wznowy, jak również określenie cech histopatologicznych. Do biomarkerów radiologicznych zaliczamy: wielkość i objętość zmiany, intensywność sygnału nacieku w obrazach T1-zależnych i T2-zależnych, restrykcja dyfuzji wody, parametry wzmocnienia kontrastowego. Jakie znaczenie mają powyższe biomarkery w przedoperacyjnej ocenie ryzyka raka endometrium zajmuje się przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska. Jej wybór jest niezwykle trafny i innowacyjny.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. med. Jaromira Kargola ma układ typowy dla pracy doktorskiej. Praca zawarta jest na 127 stronach druku, posiada 30 tabel, 6 wykresów, 13 rycin. We „Wstępie” doktorant omawia patogenezę, epidemiologię i czynniki ryzyka, objawy kliniczne, diagnostykę i rozpoznanie oraz czynniki prognostyczne raka endometrium. Omawia także leczenie chorych z rakiem endometrium a także diagnostykę obrazową w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium. Na szczególną uwagę zasługuje wyczerpujące omówienie wykorzystania metod rezonansu magnetycznego.

Na uwagę zasługuje wykorzystanie RM do oceny cech nacieku raka endometrium za pomocą radiologicznych biomarkerów, które mogą korelować z cechami histologicznymi.

Ze Wstępu jasno wynika cel pracy.

Za **cel główny pracy** lek. Jaromir Kargol postawił sobie:

Określenie przydatności badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie raka endometrium.

Cele szczegółowe:

1. Określenie minimalnych parametrów diagnostycznych badania z wykorzystaniem metod RM w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium.
2. Wskazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu RM jako biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.
3. Wskazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu badania z wykorzystaniem metod RM, jako biomarkerów obecności niekorzystnych rokowniczo cech raka trzonu macicy: głębokiego nacieku myometrium, istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

Po uzyskaniu pozytywnej oceny Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie badania objęły 150 kobiet w wieku 36-90 lat z potwierdzonym histopatologicznie rakiem endometrium, leczonych operacyjnie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Fryderyka Szopena w Rzeszowie w latach 2021-2022. U wszystkich kobiet wykonano przedoperacyjne badanie rezonansu magnetycznego.

Dokonano próby określenia radiologicznych biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych na podstawie oceny cech macicy oraz nacieku w obrazach T2-zależnych, mapach względnego współczynnika ograniczenia dyfuzji oraz na obrazach przed i po podaniu środka kontrastującego. Oceniano krzywe wzmocnienia kontrastowego nacieku w badaniu dynamicznym. Parametry diagnostyczne badania rezonansu magnetycznego w ocenie poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium ustalono na podstawie porównania statystycznego wyników oceny radiologicznej obrazów z wynikami badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Chore podzielono na podgrupy na podstawie wyników badania histopatologicznego biorąc pod uwagę obecność lub brak poszczególnych cech.

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych testów a tabele, wykresy i ryciny ułatwiają ich prześledzenie. Wśród 150 (w wieku 36-90 lat) chorych zakwalifikowanych do analizy, po menopauzie było 136 chorych. W badaniu histopatologicznym raka endometrioidnego rozpoznano u 123 kobiet, raki nieendometrioidne u 17 chorych. Rak ograniczony do endometrium występował u 11 chorych, głęboki naciek myometrium u 74 chorych. Istotną inwazję przestrzeni limfatyczno-naczyniowych potwierdzono u 45 chorych, u 12 przerzuty w węzłach chłonnych.

Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego charakteryzowało się dobrą i bardzo dobrą dokładnością, wysoką swoistością i ujemną wartością predykcyjną w ocenie poszczególnych cech zaawansowania raka endometrium. Cechy mierzone w badaniu rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.

Doktorant wykazał wysoką swoistość 93% w rozpoznaniu nacieku podścieliska szyjki. Minimalna zmierzona wartość ADC (względny współczynnik dyfuzji) nacieku była niższa w rakach high-grade niż w low-grade ($p=0,04$)

Dobrymi predyktorami obecności głębokiego nacieku myometrium były najmniejszy wymiar nacieku (AUC 0,81) (AUC- pole pod krzywą), objętość nacieku (AUC 0,81) i stosunek objętości nacieku do objętości macicy (AUC 0,83).

U chorych z potwierdzoną istotną inwazją przestrzeni limfatyczno-naczyniowych wszystkie parametry wielkości nacieku były wyższe ($p < 0,01$)

Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych częściej występowały w przypadku większych nacieków ($p < 0,01$) oraz jeżeli objętość macicy była większa ($p = 0,04$).

Obecność krzywej wzmocnienia typu wash-out ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną jako biomarker mniej agresywnych raków. Częściej występuje w rakach endometrioidnych low-grade niż high-grade ($p < 0,01$).

Na uwagę zasługuje „Dyskusja”. Doktorant konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów na tle dobrze dobranych i cytowanych 163 pozycji piśmiennictwa.

Z przeprowadzonych badań Doktorant wyciągnął istotne wnioski:

Wniosek główny

Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego jest przydatnym narzędziem w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium.

Wnioski szczegółowe

1. Badanie z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego charakteryzuje się wysoką dokładnością i ujemną wartością prognostyczną w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka endometrium, natomiast czułość w rozpoznawaniu cech miejscowo rozpoznawanego raka endometrium jest niska. Parametry diagnostyczne badań wykonywanych w naszym ośrodku są zbliżone do opisywanych w literaturze.
2. Przeanalizowane cechy obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.
3. Cechy obrazu badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego mogą potencjalnie być biomarkerami obecności niekorzystnych rokowniczo cech raka trzonu macicy: głębokiego nacieku myometrium, istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

Oceniając pracę stwierdzam, że poświęcona jest istotnemu problemowi. Wstęp i dyskusja świadczą o odczytaniu 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 nad zagadnieniem radiologicznych biomarkerów, szczególnie z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej raka endometrium oraz metod analizy obrazów radiologicznych wspomaganych komputerowo.

Na uwagę zasługuje również „Dyskusja”. Doktorant konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów na tle dobrze dobranych i cytowanych 163 pozycji piśmiennictwa. Cenną uwagą zachęcającą do dalszych badań jest wskazanie na ograniczenia w wynikach pracy, które wymagają weryfikacji na większej populacji badanych oraz dokładniejszej weryfikacji otrzymanych zależności.

Praca ma jednak wielką wartość praktyczną. Mocną stroną tej pracy jest prospektywne prowadzenie badań, co dało możliwość pomiaru analizowanych w pracy parametrów przy rutynowej ocenie badań rezonansu magnetycznego, ujednolicenie protokołu badań oraz zminimalizowanie upływu czasu pomiędzy badaniem RM a zabiegiem operacyjnym. Ocenę zaawansowania zmian w badaniu RM przeprowadzono zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych. Analizie poddano cechy związane z wielkością zmiany, parametrami ADC (względny współczynnik dyfuzji) oraz wzmocnienia kontrastowego. Należy podkreślić że ocena krzywej wzmocnienia nie była stosowana wcześniej w ocenie raka endometrium.

Badania zostały zaplanowane i wykonane na wysokim poziomie z dużą znajomością warsztatu, mogą być pomocne w poprawie diagnostyki radiologicznej chorych z rakiem endometrium.

Praca została napisana bardzo starannie. Ryciny wysokiej jakości, wykresy i tabele bardzo przejrzyste są pomocne w zrozumieniu tekstu.

Do pracy nie mam uwag.

Podsumowując uważam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr.65, poz.595,z późn.zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)” oraz wnoszę do Rady Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie lek. med. Jaromira Kargola do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawę doktorską uznaję za wybitną i wnioskuję o jej wyróżnienie.

Urszula Łebkowska