



Lublin 2023-07-18

Prof. dr hab. Tomasz Jargiełło
Kierownik
Zakładu Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ
LEK. KRZYSZTOFA BARTNIKA

pt.

**„System LI-RADS w małoinwazyjnym leczeniu
raka wątrobowokomórkowego”**

Tematem rozprawy doktorskiej Lek. Krzysztofa Bartnika jest bardzo aktualna i bliska mi problematyka małoinwazyjnego leczenia raka wątroby (HCC – *Hepato-Cellular Carcinoma*) metodą przestętniczej chemoembolizacji. Choć w ostatnich latach jesteśmy świadkami licznych dyskusji na temat poprawy leczenia chorób nowotworowych, popartych nawet zwiększeniem nakładów finansowych na szeroko pojętą onkologię, to w dalszym ciągu rak wątroby stanowi poważny problem diagnostyczno-leczniczy i znajduje się na czele przyczyn zgonów z powodu nowotworów. Aby poprawić wykrywalność HCC i zwiększyć możliwość leczenia radykalnego, wprowadzono w grupach zwiększonego ryzyka (chorzy z marskością i zapaleniami wątroby) system LI-RADS (*Liver Imaging Reporting & Data Systems*), czyli algorytm badań obrazowych opartych na technikach MR, TK i USG. Pomimo to, jedynie ok. 1/5 wszystkich chorych z rozpoznanym HCC może być kwalifikowana do resekcji chirurgicznej lub przeszczepu wątroby. To z kolei oznacza, że duża grupa chorych wymaga alternatywnych metod leczenia, wśród których przestętnicza chemoembolizacja (TACE – *Trans Arterial ChemoEmbolization*) odgrywa istotną rolę. Choć sama metoda znana jest od wielu lat, to dopiero ostatnio zyskała szersze zastosowanie, gdy zwrócono uwagę na jej wysoką skuteczność przy niewielkim ryzyku powikłań. Popularyzacja małoinwazyjnej chemoembolizacji i możliwość powtarzania zabiegów sprawiły, że większą uwagę zwrócono również na potrzebę dokładnych ocen obrazowych odpowiedzi na terapię, czyli optymalizację leczenia. W tym celu stworzono w ramach systemu LI-RADS algorytm odpowiedzi na leczenie (LR-TR) chorych z HCC poddanych przestętniczej terapii lokoregionalnej.

W związku z powyższym, podjęcie przez doktoranta badań nad algorytmem LR-TR obrazowania wątroby w tomografii komputerowej w ocenie wyników małoinwazyjnego leczenia przestętniczego raka wątrobowo komórkowego, uważam za w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji rozprawa jest to cykl dwóch pełnotekstowych prac opublikowanych w znanych publikatorach medycznych. Obie prace dotyczą jednego zagadnienia zawartego w tytule osiągnięcia naukowego, a doktorant jest ich pierwszym autorem. Cykl zawiera tylko prace oryginalne – o łącznym współczynniku **Impact Factor - 7.208**, w punktacji **MEIN - 170**:

Recenzowana rozprawa doktorska jest to plik danych w edycji tekstowej, co odpowiada zasadom przyjętym w prezentowaniu osiągnięcia naukowego złożonego z wybranych publikacji. Układ części merytorycznej jest typowy ze wstępem, celem pracy, kopiami obu prac oraz omówieniem wyników i wnioskami. Całość uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, indeks zastosowanych skrótów oraz właściwie dobrane piśmiennictwo, oparte o najnowsze, głównie zagraniczne doniesienia naukowe, które liczy 38 pozycji. Na końcu zamieszczona jest także opinia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i oświadczenia współautorów publikacji.

We **Wstępie** autor omawia aspekty epidemiologiczne oraz rolę badań obrazowych w wykrywaniu i ustalaniu strategii postępowania leczniczego u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Następnie, po krótkim wyszczególnieniu radykalnych metod leczenia chirurgicznego, możliwych do zastosowania u chorych z wczesnym rozpoznaniem raka, omawia małoinwazyjne metody przezciętniczej embolizacji plasując je słusznie na pierwszym miejscu u chorych, którzy nie mogą być zakwalifikowani do pierwotnego leczenia chirurgicznego. Opis poszczególnych technik przezciętniczej embolizacji jest poprawny. Wskazania kliniczne i obrazowe do zastosowania embolizacji omówione zostały zgodnie z danymi z piśmiennictwa światowego. Również akapit o zastosowaniu ablacji znalazł się we właściwym miejscu rozdziału.

Znacząca część wstępu została poświęcona algorytmowi oceny badań obrazowych wykonywanych u pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju HCC. System o nazwie LI-RADS od angielskiego *Liver Imaging Reporting & Data Systems* był początkowo stosowany w badaniach naukowych, a obecnie używa się go w codziennej praktyce klinicznej. Ten wystandaryzowany algorytm oceny badań obrazowych TK, MR i ultrasonografii z zastosowaniem środków kontrastujących umożliwił nie tylko rzetelne porównywanie wyników badań obrazowych i ujednolicenie terminologii, ale też komunikację między ośrodkami onkologicznymi, co w rezultacie przełożyło się na poprawę wyników leczenia. Logicznym następstwem wprowadzenia LI-RADS było zatem rozszerzenie systemu o obrazowy algorytm odpowiedzi na leczenie nieoperacyjnego HCC przy użyciu terapii lokoregionalnych – w skrócie LR-TR (*LiRads-TreatmentResponse*). W praktyce stworzono narzędzie do oceny „żywołności” ognisk HCC po zastosowanym leczeniu, polegającej na ocenie wzmocnienia kontrastowego w wielofazowym badaniu TK lub MR. Jeśli zatem weźmiemy pod uwagę, że celem przezskórnej, przezcewnikowej chemoembolizacji jest zamknięcie dopływu krwi do guza i lokalne dostarczenie chemioterapeutyku, a algorytm LR-TR pozawala na ocenę unaczynienia ognisk HCC to takie połączenie jest ze wszech miar uzasadnione. Jeśli dodamy do tego

łatwość techniczną, niewielką ilość powikłań i możliwość powtarzania chembolizacji to możliwość obiektywnego monitorowania takiej terapii wydaje się kluczowa.

Cel pracy doktorskiej został sformułowany prosto i logicznie jako ocena przydatności systemu LR-TR w monitorowaniu wyników leczenia HCC metodą przestętniczej chemoembolizacji (TACE) dodatkowo porównując zgodność wyników w oparciu o niezależnych obserwatorów.

Praca nr. 1:

Bartnik K, Podgórska J, Rosiak G, Korzeniowski K, Giziński J, Sajdek M, Wróblewski T, Zieniewicz K, Nyckowski P, Rowiński O. Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2021; 147(12): 3673-3683.

Celem pierwszej pracy była ocena wstępnej odpowiedzi na leczenie HCC metodą konwencjonalnej przestętniczej chemoembolizacji (TACE) z użyciem lipiodolu i doxorubicyny. Badanie przeprowadzono retrospektywnie poddając analizie dokumentację 302 pacjentów. Oceny LR-TR po pierwszym cyklu TACE dokonywali dwaj niezależni, doświadczeni radiolodzy, a gdy wyniki ich obserwacji nie były zbieżne dodawano ocenę trzeciego specjalisty. W ostatecznej grupie badanej znalazło się 99 chorych, nie kwalifikowanych do innego typu leczenia, a poddanych jedynie przestętniczej embolizacji. Ocena LR-TR miała służyć jak czynnik prognostyczny dla odległych wyników leczenia, czyli całkowitego czasu przeżycia. Po porównaniu uzyskanych wyników, średni czas przeżycia chorych, u których stwierdzono odpowiedź na TACE jako *LR-viable* wyniósł 27 miesięcy, tyle samo w grupie chorych, gdzie odpowiedź oceniono jako *LR-equivocal*, a najdłuższy czas przeżycia – 73 miesiące osiągnęła grupa z odpowiedzią *LR-nonviable*. Analiza ta wykazała oczekiwaną korelację pomiędzy dobrą odpowiedzią na TACE i długim okresem przeżycia. Oceniono, że dobra odpowiedź *LR-nonviable* jest istotnym czynnikiem rokowniczym dla wydłużenia życia chorych poddanych TACE. Stwierdzono również wstępnie, że słaba odpowiedź na TACE jest prognozą krótkiego okresu przeżycia. Jednak pogłębiona analiza wieloczynnikowa, po uwzględnieniu wyjściowego stopnia zaawansowania choroby, wydolności wątroby, poziomu albumin i innych czynników nie potwierdziła pełnej zależności pomiędzy mierną odpowiedzią na TACE i krótkim okresem przeżycia, zatem kategoria *LR-viable* nie może być traktowana jako niezależny czynnik rokowniczy. Dlatego zasugerowano, że gorsze wyniki odległe w tej grupie chorych są spowodowane raczej niekorzystnym klinicznym stanem wyjściowym pacjenta niż słabą skutecznością TACE. Grupa chorych u których wstępną odpowiedź na TACE oceniono jako niejednoznaczną okazała się zbyt mała, aby można sformułować jednoznaczny wniosek.

Praca nr. 2:

Bartnik K, Podgórska J, Rosiak G, Korzeniowski K, Rowiński O. Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization. *Abdominal Radiology* 2022; 47(1): 115-122.

Pracę drugą można z powodzeniem potraktować jako uzupełnienie pracy pierwszej – jej celem było określenie stopnia zgodności kategoryzacji LR-TR pomiędzy niezależnymi obserwatorami. Dwóch radiologów z dużym doświadczeniem w opisywaniu wielofazowych badań wątroby w tomografii komputerowej oceniło retrospektywnie skany badań TK stosując algorytm LR-TR u 112 chorych z HCC leczonych przy użyciu TACE. Ocenie podlegały trzy podstawowe kategorie czyli analiza wzmocnienia kontrastowego ognisk raka wątrobowokomórkowego po leczeniu TACE - *LR-viable*, *LR-nonviable* oraz *LR-equivocal*, a także inne cechy kategoryzacji LR-TR. Po przeprowadzonej analizie stwierdzono, że LR-TR jest skutecznym narzędziem pozwalającym na uzyskanie wysokiego stopnia zgodności pomiędzy obserwatorami w zakresie oceny wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej badania TK jak i w zakresie oceny wypłukiwania środka cieniującego w fazie miąższowej i żylniej. Kategoryzacja odpowiedzi *LR-viable* i *LR-nonviable* okazała się wysoce powtarzalna, przeciwnie w przypadku kategoryzacji *LR-equivocal*, poziom zgodności pomiędzy oboma obserwatorami był niski. Potwierdza się zatem stare spostrzeżenie, że w medycynie najtrudniejsza jest ocena stanów i sytuacji pośrednich. Wartym podkreślenia jest również to, że wiarygodność uzyskanych wyników istotnie zwiększyła jednorodna charakterystyka badanej grupy chorych oraz, że zdaniem autorów tego typu dane nie występowały wcześniej w piśmiennictwie.

W podsumowaniu autor formułuje ostateczne wnioski z przeprowadzonych badań:

- stwierdza, że u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, poddanym leczeniu metodą konwencjonalnej przełtętnicznej chemoembolizacji rokowanie co do długości przeżycia na podstawie początkowej kategoryzacji LR-TR jest mało skuteczne, a odległe wyniki leczenia TACE zależą głównie od czynników klinicznych, przede wszystkim od zaawansowania nowotworu i stopnia uszkodzenia wątroby;
- ponadto, na podstawie przeprowadzonych analiz wykazuje, że w grupie chorych z odpowiedzią *LR-equivocal* kategoryzacji LR-TR oraz z niską zgodnością pomiędzy niezależnymi obserwatorami rokowanie dłuższego czasu przeżycia jest niekorzystne;
- potwierdza natomiast wysoką powtarzalność ocen niezależnych obserwatorów w zakresie odpowiedzi *LR-viable* i *LR-nonviable*, zarówno w fazie wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej jak i w ocenie wypłukiwania środka cieniującego, co wskazuje na skuteczność stosowania algorytmu LR-TR w leczeniu HCC metodą przełtętnicznej chemoembolizacji.

Przywilejem recenzenta jest przekazanie Doktorantowi uwag i sugestii, które mogą być pomocne w dalszej działalności naukowej i praktyce zawodowej nie tylko w podjętym temacie. W zasadzie nie mam uwag merytorycznych do przedstawionej rozprawy, chciałbym jedynie podkreślić, co dotyczy obu prac, że większą wartość mają zawsze badania prospektywne, co Doktorant wraz z zespołem powinien uwzględnić przy planowaniu kolejnych badań w tym pasjonującym temacie. Wypada jeszcze zwrócić uwagę na zbyt częste używanie zwrotów obcojęzycznych. Choć

wiem, że jest to nie uniknione, powinno jednak być ograniczane, zwłaszcza gdy łatwo jest znaleźć polski odnośnik. Przykładem niech będzie czynnik rokowniczy zamiast predyktora, czy też prognozowanie lub po prostu przewidywanie zamiast predykcji. Również jednorodna grupa pacjentów brzmi znacznie lepiej niż homogenna grupa pacjentów.

Powyższe uwagi i sugestie nie obniżają wartości ocenianej pracy, którą w całości uważam za dwie ważne pozycje piśmiennictwa medycznego nie tylko dla radiologów i radiologów zabiegowych, lecz także specjalistów onkologii, chirurgii i gastroenterologii. Szczegółowe omówienie i analiza algorytmu LR-TR do obrazowania wątroby u chorych z HCC poddawanych małoinwazyjnemu leczeniu metodą przestętniczej chemoembolizacji posłuży do skuteczniejszego przedłużania czasu przeżycia tej wciąż nieuleczalnej choroby.

Uważam, że rozprawa doktorska Lek. Krzysztofa Bartnika została dobrze zaplanowana i wykonana, jest oryginalnym osiągnięciem doktoranta i świadczy o jego dużej wiedzy w zakresie podjętego tematu badawczego.

Przedstawiam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Lek. KRZYSZTOFA BARTNIKA do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Jargiełło