

Gdańsk 10.07.2019r.

Prof. dr hab. med. Michał Studniarek
Kierownik Zakładu Radiologii
Wydziału Lekarskiego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja pracy doktorskiej

lek. med. Mieszka Kozikowskiego pt.: "Badanie nad przydatnością obrazowania metodą wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego do oceny klinicznego stopnia zaawansowania raka stercza u chorych poddanych prostatektomii radykalnej"

Pracę wykonano w Klinice Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego pod kierunkiem dr hab. med. Jakuba Dobrucha, Profesora CMKP.

Ocenę wykonałem na wniosek Przewodniczącego Rady Naukowej CMPK Profesora dr hab. med. Ryszarda Gellerta przesłany mi dnia 19.06.2019r (pismo AD-523 -D743/19)

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska ma postać zszywki trzech publikacji, zgodnej z wymogami i zasadami akademickimi publikowania i prezentowania tego typu dysertacji.

W jej skład wchodzi następujące publikacje:

1. Kozikowski M, Powroźnik J, Malewski W, Kawecki S, Piotrowicz S, Michalak W, Nyk Ł, Gola M, Dobruch J. „3.0T multiparametric MRI modifies the template of endoscopic, conventional radical prostatectomy in all cancer risk categories”, Archives of Medical Science 2018; 14(6):1381-1386 (IF 2,344; 30 punktów MNiSW)
2. Kozikowski M, Zagożdżon B, Gola M, Dobruch J. „Prostate Imaging Reporting and Data System in prostate cancer staging and planning for radical prostatectomy”, Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques 2019, 14(2): 262-270 (IF 0,852, 15 punktów MNiSW)
3. Kozikowski M, Malewski W, Michalak W, Dobruch J. „Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy. Systematic review and meta-analysis”, Public Library of Science ONE 2019; 14(1), e0210194 (IF 2,766, 35 punktów MNiSW)

W zszywce umieszczono zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej uchwałą nr. 13/PB-A/2017 z dnia 8 lutego 2017 roku oraz trzy oświadczenia współautorów o zakresie ich udziału w opublikowanych pracach.

Prace połączono tekstem omówienia z załączonymi streszczeniami w języku polskim i angielskim. W omówieniu scharakteryzowano w znakomitym skrócie problematykę epidemiologii raka stercza oraz zasady rozpoznawania choroby. Następnie Doktorant omawia technikę wieloparametrycznego badania MRI stercza (mpMRI) z aktualnymi zasadami interpretacji uzyskanego wyniku.

W kolejnych rozdziałach Autor przedstawia aktualne problemy związane z planowanym leczeniem operacyjnym i pytania, na które musi odpowiedzieć urolog aby podjąć optymalną decyzję o zakresie operacji. Od tej decyzji zależy nie tylko skuteczne uwolnienie pacjenta od choroby, ale i jakość jego dalszego życia. Zakres tematyczny dysertacji wpisuje się w najbardziej aktualną tematykę światowych badań. Ostatnie 15 lat w nauce to okres intensywnego zgłębiania sposobów wykrywania i oceny rozległości raka stercza, choroby która jest rozpoznawana coraz częściej. W starzejących się społeczeństwach niektóre nowotwory stają się wręcz powszechne. Rak prostaty w niektórych badaniach jest przedstawiany jako stan stwierdzany u ponad połowy populacji męskiej w wieku ponad 65 lat. W Polsce wg danych demograficznych z 2010 roku żyje obecnie ponad 2 miliony mężczyzn w wieku ponad 64 lata. A więc można założyć, że ok. milion z nich ma raka stercza.

Spśród znanych nowotworów złośliwych rak prostaty ma jedną z najmniejszych śmiertelności w stosunku do hipotetycznej liczby zachorowań. Niemniej w 2015 roku liczba zgonów mężczyzn na raka prostaty osiągnęła prawie 5 000 przekraczając liczbę zgonów na raka jelita grubego i wychodząc na drugie miejsce za rakiem płuc wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Problemem współczesnej urologii jest wykrycie tzw. istotnych nowotworów stercza, tzn. tych potencjalnie śmiertelnych.

Klasyczny schemat zakłada pomiar stężenia PSA we krwi i badanie palcem przez odbytnicę (DRE). W świecie obie metody są powszechnie krytykowane z powodu ich niskiej czułości i niedoskonałej oceny stopnia zaawansowania raka, co przesądza o słabych wynikach skutecznego leczenia. Nie wnikając w doskonale znane urologom ograniczenia tego schematu zwracam uwagę na wagę problemu.

Doktorant przedstawia własne doświadczenia w tej dziedzinie analizując przydatność wieloparametrycznego badania MRI prostaty w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania procesu w kontekście planowanego radykalnego leczenia operacyjnego. Uważam, że tematyka prezentowanych badań wpisuje się w najbardziej aktualny kierunek badań światowych. Autor skupia się na możliwości wykorzystania MRI do zaplanowania w możliwie obiektywny sposób zakresu resekcji stercza sposobem endoskopowym z zamysłem oszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych.

Celem pierwszej pracy „3.0T multiparametric MRI modifies the template of endoscopic, conventional radical prostatectomy in all cancer risk categories”, opublikowanej w Archives of Medical

Science w 2018 roku, była analiza przydatności mpMRI w kontekście wpływu uzyskanych danych obrazowych na zaplanowane postępowanie operacyjne.

Celem drugiej pracy „Prostate Imaging Reporting and Data System in prostate cancer staging and planning for radical prostatectomy”, opublikowanej w *Videosurgery and Other Minimally Invasive Techniques* w 2019 roku, była analiza przydatności systemu oceny mpMRI stosowanego do wykrywania raka (PI-RADS v.2) do planowania zakresu radykalnej prostatektomii. Mimo, że stosowany schemat oceny dedykowany jest wykrywaniu obecności istotnych raków stercza, Autor wykazuje, że może on być przydatny w planowaniu zakresu resekcji, a zwłaszcza możliwości oszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych.

W wyniku przeprowadzonych oryginalnych badań Autor wykazał, że wynik mpMRI analizowany bezpośrednio oraz prawdopodobieństwo obecności istotnego raka prostaty w oparciu o system PI-RADS spowodował zmianę zakresu planowanej operacji u 1/3 chorych, przy czym u części zmieniono plan resekcji na bardziej rozległy, a u części na mniej rozległy. Nie spowodowało to istotnej statystycznie zmiany częstości nieradykalnych zabiegów (R1), co dowodzi praktycznej przydatności metody. Zauważono także zależność odsetka podejmowanych decyzji modyfikujących RP od szacowanego ryzyka: częste rozszerzenie zakresu resekcji u chorych z grup niskiego i umiarkowanego ryzyka, oraz dość częste zmniejszenie zakresu resekcji u chorych z grupy wysokiego ryzyka, co nie wpłynęło na odsetek dodatnich marginesów resekcji.

Warto zauważyć, że Autor starannie wskazuje słabe strony swoich badań, co niewątpliwie dowodzi jego osobistej rzetelności.

Jako radiolog z przyjemnością zauważyłem stwierdzenie kończące pierwszą publikację „*Close cooperation between radiologists and urologists is necessary...*”, a zwłaszcza kolejność wymienionych specjalności medycznych (choć może jest to porządek wyłącznie alfabetyczny).

Celem trzeciej, poglądowej pracy „*Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy. Systematic review and meta-analysis*”, opublikowanej w *Public Library of Science ONE* w 2019 roku jest pełnowartościowa analiza danych w dostępnych publikacjach anglojęzycznych dotyczących tego zagadnienia, tzn. planowania zakresu radykalnej endoskopowej prostatektomii.

W analizowanych pracach potwierdzono rosnący wpływ mpMRI na proces podejmowania decyzji wraz ze wzrostem kategorii ryzyka. Modyfikacja dotyczy 28% chorych z grupy niskiego ryzyka, 33% chorych z grupy średniego ryzyka i aż 52% chorych z grupy wysokiego ryzyka, bez istotnego wpływu na odsetek pozytywnych marginesów resekcji.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na pewne niejasności i niedociągnięcia, które znalazłam w tekście pracy:

Z komentarzem [m1]:

1. Sekwencja DWI, czyli tzw. sekwencja dyfuzyjna pozwala uwidocznć miejsca ograniczenia szybkości dyfuzji (głównie w przestrzeni międzykomórkowej) i została nieprawidłowo opisana po angielsku na stronie 8 pracy. Powinno być „*diffusion weighted imaging*”
2. Mapa ADC przedstawia ilościowe wartości wypadkowego współczynnika dyfuzji wyrażone w jednostkach powierzchni/czas (obraz jest dwuwymiarowy), np. mm²/s.
3. W badaniach obrazowych z rekonstrukcją cyfrową nie używamy określenia „środek cieniujący” tylko **środek kontrastujący**, tzn. wpływający na widoczny kontrast obrazowanych struktur.
4. Sekwencja T2WI jest sekwencją morfologiczną, a nie czynnościową.
5. Autor nie może się zdecydować czy stercz ma torebkę, czy też nie (a więc EPE czy ECE). Jako przyszły Doktor powinien się dokończyć, mimo że w wielu poważnych pracach używa się obu tych założeń.
6. W drugiej pracy Autor przytacza z włoskiej publikacji opinię Ottavio de Cobelli i wsp. „*Radiologic findings, when converted into PIRADS scoring system, can have a role as a surrogate marker for pathological features after RP or even biochemical recurrence*”, co jest niemożliwe, ponieważ system PIADS nie może być wykorzystany do tego celu. Sprawdziłem i rzeczywiście, w tej pracy tego stwierdzenia nie ma.
7. Na stronie 25 Autor przytacza nomogram Briganti’ego do stratyfikacji chorych kwalifikowanych do rozszerzonej limfadenektomii. Proponuję skorzystać z ostatnich modyfikacji tego nomogramu, np. z 2017 roku z wynikami podnoszącymi próg do 7%.
8. Na stronie 27 Autor prezentuje na Ryc 2 krzywe ROC porównujące skuteczność mpMRI w porównaniu do analizy PIRADS. Skala PIRADS składa się z pięciu punktów, a więc wartości granicznych może być max 4. Tak więc z pewnością prezentowane krzywe ROC dotyczą innego zagadnienia.
9. Na stronie 38 w Tabeli 3 Doktorant przytoczył nielogiczne (prawdopodobnie błędne) dane cytując wyniki pracy o numerze 16 (Schiavina R et al.) w kolumnach „More aggressive (more preserving) NVB resection”
10. Na stronie 49 Doktorant przedstawił nazbyt liczne wnioski. Z pewnością wniosek II i III można połączyć, podobnie wnioski IV i VI. Wniosek I powinien być umieszczony w omówieniu.
11. W podsumowaniu na stronie 50 Doktorant często podkreśla „Moje badanie...moja praca...moje obserwacje... moja ocena.. etc. Z dystansu różnicy wieku proszę, aby częściej podkreślał rolę współautorów.

Są to oczywiście niedociągnięcia nie mające cech obniżających wartość pracy, a więc nie mogą mieć wpływu na moją końcową ocenę. Przeciwnie, przedstawiona mi do recenzji praca potwierdza, że Doktorant posiada systematyczną wiedzę z zakresu tematyki pracy doktorskiej, potrafi analizować swoje wyniki, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa lek. med. Mieszka Kozikowskiego pt.: "Badanie nad przydatnością obrazowania metodą wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego do oceny klinicznego stopnia zaawansowania raka stercza u chorych poddanych prostatektomii radykalnej" w pełni odpowiada warunkom określonym a art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie o dopuszczenie lek. Med. Mieszka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy – zgodnie z przesłanymi mi kryteriami obowiązującymi w CMPK, wartość przedstawionych prac wg punktacji MNiSW wynosi 80 (IF- 5,962) i wypełnia je z nadwyżką. Serdecznie gratuluję tak wartościowego Doktoranta.

Michał Studniarek