

Prof.dr hab.n.med. Jerzy Walecki
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego, Warszawa

Warszawa, dnia 30 kwietnia 2021 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Justyny Filipowskiej
"Uwarunkowania skuteczności leczenia mięśniaków macicy metodą
termoablacji ultradźwiękowej HIFU w obrazie rezonansu
magnetycznego"**

Przedstawiona mi do oceny praca zawiera 116 stron tekstu łącznie ze spisem treści, podzielonego w sposób klasyczny na rozdziały główne i podrozdziały; ustrukturyzowana jest typowo, zawiera wstęp, założenia i cele pracy, metody badań, materiał, opracowanie statystyczne, wyniki analiz statystycznych, omówienie wyników, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia pracy w języku polskim jak i angielskim.

Bibliografia obejmuje 83 pozycje.

Mięśniaki macicy są najczęściej występującymi guzami łagodnymi u kobiet w przedziale wieku 35 -50 rż . Większość z nich jest objawowa, powoduje m.in. nieprawidłowe krwawienia miesięczne, ból i objawy uciskowe ze strony układu moczowego i jelit, zaburzenia płodności, ryzyko transformacji nowotworowej. W diagnostyce mięśniaków macicy najszersze zastosowanie ma ultrasonografia (USG), szczególnie

dopochwowa. Badanie rezonansu magnetycznego (MR) nie jest rutynowo stosowane w diagnostyce mięśniaków macicy, są one często rozpoznawane podczas badania kręgosłupa lędźwiowego lub układu moczowego.

Głównym wskazaniem do wykonywania MR u pacjentek z mięśniakami jest kwalifikacja do mało inwazyjnych metod leczenia (embolizacja, termoablacja). Rolą badania MR w tej kwalifikacji jest określenie morfologii mięśniaka na podstawie obrazów T2-zależnych (skala Funaki'ego).

Termoablacja ultradźwiękowa jest nowoczesną bezpieczną metodą mało inwazyjnego leczenia mięśniaków macicy w warunkach ambulatoryjnych, polega ona na skierowaniu wysokoenergetycznej wąskiej wiązki fali ultradźwiękowej w obręb mięśniaka, co powoduje lokalny wzrost temperatury i martwicę. Proces ablacji monitorowany jest w czasie rzeczywistym za pomocą map temperatury uzyskiwanych w MR. Skuteczność zabiegu zależy od zakresu uzyskanej martwicy tkanek guza i monitorowana jest poprzez współczynnik NPV (non-perfused volume), czyli stosunek objętości strefy martwicy do całkowitej objętości mięśniaka.

Temat pracy badawczej stanowiącej podstawę dysertacji jest nowatorski i nadal niszowy w naukowych publikacjach światowych.

Wstęp: jest zwięźle napisanym rozdziałem omawiającym aspekty kliniczne, terapeutyczne i diagnostykę obrazową w rozpoznawaniu, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii mięśniaków macicy. Na szczególną uwagę zasługują podrozdziały dotyczące nowoczesnych (bądź względnie nowych) aplikacji w obrazowaniu MR – badania dynamicznego (DCE), obrazowania (DWI) i elastografii MR.

Recenzent sugeruje stosowanie i szersze omówienie w przyszłych publikacjach możliwości DCE, takich jak np. ocena przenikania z wykorzystaniem K-trans; podobna sugestia dotyczy także elastografii MR

która powinna być w przyszłej pracy jednym z narzędzi w ocenie mięśniaka oraz metodą predykcyjną odpowiedzi na termoablację.

Cel pracy: celem pracy była ocena skuteczności nowej metody nieinwazyjnego leczenia mięśniaków macicy - termoablacji ultradźwiękowej (high intensity focused ultrasound, HIFU) u pacjentek zakwalifikowanych na podstawie badania MR i badanych tą metodą po 6 miesiącach po leczeniu. Autorka przyjęła dwie hipotezy badawcze:

1. Badanie MR jest niezbędnym elementem kwalifikacji do leczenia mięśniaków metodą HIFU, przeprowadzenia tego leczenia i oceny jego skuteczności.
2. Przyjęty w dostępnym dotychczas piśmiennictwie próg skuteczności leczenia w postaci NPV > 70% może być zawyżony i wymaga weryfikacji.

Z 6 celów szczegółowych moją wątpliwość budzi jedynie sformułowanie **celu E** – „ocena liczby ciąży” – wydaje się że „ocena liczby” nie może być celem, celem może być natomiast wykazanie korelacji ciąży – NPV.

Metoda jest obszernym rozdziałem, zawierającym wszystkie niezbędne informacje, w tym także omówienie zastosowanych narzędzi statystycznych.

Opis metodyki i ryciny nie budzą zastrzeżeń.

Materiał: jest duży i pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników i wniosków. Ginekolodzy zbadali grupę 856 kobiet z których w oparciu o wywiad, badanie ginekologiczne i badanie USG skierowali do

kwalifikacyjnego badania MR 677 kobiet. Radiolog po analizie mięśniaków w badaniu MR do terapii HIFU zakwalifikował 300 pacjentek (44 %). W okresie od stycznia 2015 do grudnia 2017 wykonano 208 zabiegów. Rozdział napisany jest przejrzysty, zilustrowany czytelnymi tabelami i grafiką. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż **część kliniczna jest niezwykle dokładna** i stanowi bardzo ważny fragment dysertacji.

Jestem jedynie nie do końca przekonany czy końcowe podrozdziały rozdziału „Materiał”, od 4.1-4.3 nie powinny być elementem wyników, należą bowiem do działu VI „Wyniki analiz statystycznych”.

Chciałbym jednocześnie podkreślić, iż analizy statystyczne są bardzo dobrze przygotowane i stanowią (co ważne) integralną część wyników; moja uwaga przedstawiona powyżej nie wpływa na bardzo wysoką całościową ocenę analizy statystycznej zastosowanej w pracy.

Wyniki: Przedstawione są w profesjonalnej grafice pudełkowej (box plot) i porównują w pierwszej części wartość badania USG z badaniem MR w kwalifikacji do zabiegu termoablacji.

Autorka zestawiała parametry skali szarości z obrazami T2-zależnymi w badaniu MR oraz indeksy naczyniowe (VI, FI i VFI) z dynamicznym badaniem MR po podaniu środka kontrastującego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy zmiennymi ultrasonograficznymi a obrazem MR.

U kobiet po przeprowadzonej terapii HIFU uzyskano zaskakująco niską wartość średniej NPV = 59%. Wyższe wartości NPV osiągnięto u osób z mięśniakami typu I wg Funaki'ego. Autorka wykazała najwyższe wartości NPV w mięśniakach podśluzówkowych (66%), zaś najniższe

w podsurowicówkowych (44%). Oryginalnym spostrzeżeniem wynikającym z pracy jest fakt, iż większa odległość tylnego brzegu mięśniaka od powierzchni skóry, pogarsza rokowanie po zabiegu. Zaobserwowano także tendencję do spadku skuteczności zabiegu wraz ze wzrostem grubości podskórnej tkanki tłuszczowej.

W opracowanej przez Autorkę ankiecie subiektywnej oceny poprawy jakości życia 6 miesięcy po zabiegu, zabieg nie przyniósł pożądanych efektów u 28% kobiet, natomiast 72% pacjentek wskazało na poprawę komfortu życia. Oceniając jakość życia po 6 miesiącach w zależności od osiągniętej NPV określono punkt odcięcia wartości NPV na poziomie 64%.

21 analizowanych pacjentek zaszło w ciążę (11%) – 2 poroniły, 19 urodziło zdrowe dzieci. Pacjentki, u których osiągnięto wartość NPV mniejszą niż 70% również zachodziły w ciążę (5 kobiet z NPV = 50% i 4 z NPV = 60%).

Jest to bardzo ważne klinicznie spostrzeżenie

Kluczowym wynikiem potwierdzającym skuteczność HIFU jest wykazanie, iż u pacjentek, które uzyskały w trakcie zabiegu poziom NPV 70% i więcej (77 kobiet) stwierdzono po 6 miesiącach średnie zmniejszenie objętości mięśniaka o 46%.

Wnioski:

Wnioski są jasne, korespondują z celami i wynikami pracy:

1. Parametry badania USG nie korelują z obrazami MR, USG nie stanowi alternatywy dla badania MR i rezonans magnetyczny jest niezbędnym narzędziem prawidłowej kwalifikacji do leczenia mięśniaków macicy metodą HIFU, przeprowadzenia tego leczenia oraz oceny jego skuteczności na podstawie odsetka uzyskanej martwicy (NPV).

2. Wyższe wartości NPV osiągnięto u osób z mięśniakami typu I wg Funaki'ego, mniejszą grubością podskórnej tkanki tłuszczowej oraz mniejszą odległością pomiędzy skórą a tylnym brzegiem mięśniaka.
3. Wyjściowa objętość mięśniaka nie ma wpływu na skuteczność leczenia wyrażoną NPV.
4. Podśluzówkowa lokalizacja mięśniaka jest związana z najlepszymi wynikami leczenia, zaś podsurowicówkowa z najsłabszymi.
5. Poprawę jakości życia pacjentek poddanych termoablacji uzyskano przy niższym niż przyjęty w dostępnym dotychczas piśmiennictwie progu skuteczności leczenia w postaci NPV powyżej 70% - w analizowanym materiale wyniósł on 64% i powyżej.
6. W ciążę zaszły pacjentki, u których uzyskano NPV powyżej 50%.
7. Po 6 miesiącach od zabiegu zaobserwowano u pacjentek zmniejszenie objętości mięśniaka średnio o 46%.

Szczególnie interesujący jest wniosek 3, zaś wszystkie pozostałe mają duże znaczenie kliniczne.

W oparciu o ocenę rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, prawidłowego doboru metody badawczej i opracowywania wyników badań oraz trafnego doboru piśmiennictwa do tematu rozprawy.

Jednocześnie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Justyny Filipowskiej "Uwarunkowania skuteczności leczenia mięśniaków macicy metodą termoablacji ultradźwiękowej HIFU w obrazie rezonansu magnetycznego" spełnia wymagania stawiane pracom

doktorskim zgodnie z Ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki wraz z jej późniejszymi zmianami.

W związku z tym przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Justyny Filipowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na bardzo wysoki poziom merytoryczny dysertacji, która jest niezwykle wartościową monografią kliniczno-radiologiczną i dotyczy aplikacji nowej technologii medycznej wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy

Jerzy Walecki

KIEROWNIK
ZAKŁADU DIAGNOSTYKI RADIOLOGICZNEJ
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki