

Łódź, dn. 10.11.2018r

*Prof. dr hab. n. med. Agata Majos*

*Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej*

*Katedra Diagnostyki Obrazowej*

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

### Ocena

**pracy na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. med. Małgorzaty Neskiej - Matuszewskiej**

**„Znaczenie sekwencji dyfuzyjnej (DWI) i perfuzyjnej (PWI) rezonansu magnetycznego w diagnostyce przedoperacyjnej wybranych guzów wewnątrzczaszkowych.”**

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są przyczyną aż 3% zgonów chorych onkologicznych w Polsce. Ponadto, w ciągu ostatnich dekad obserwuje się powolny, ale stały wzrost zachorowań na pierwotne guzy mózgu. Stanowi to o ważkości społecznej powyższego problemu zdrowotnego, a tym samym o znaczeniu stosowania skutecznych sposobów terapii, z którymi nierozzerwalnie związana jest potrzeba jak najwcześniejszej, swoistej i wiarygodnej diagnostyki. W rozpoznaniu schorzeń OUN kluczową rolę odgrywają od lat metody diagnostyki obrazowej, a w przypadku nowotworów mózgu niewątpliwie technika rezonansu magnetycznego (RM). Dziś metoda ta oferuje - poza sekwencjami dostarczającymi informacji morfologicznych, akwizycje pozwalające na wgląd w patofizjologię guzów czy ich skład chemiczny. Należą tu sekwencje dyfuzyjne (*diffusion weighted imaging, DWI*), perfuzyjne (*perfusion weighted imaging, PWI*), czynnościowe czy spektroskopia. Te nowatorskie techniki podlegają ciągłemu, dynamicznemu rozwojowi stanowiąc z jednej strony niebywałą perspektywę badawczą, a z drugiej istotne wyzwanie dla fizyków i lekarzy, dla których szczególnym zadaniem jest określenie użyteczności klinicznej proponowanych rozwiązań. To przecież najbardziej pasjonujący cel dociekań naukowych - także w dziedzinie neuroradiologii - stworzenie narzędzi, które w codziennej praktyce lekarskiej pozwolą na przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki różnicowej i postawienie rzeczywistego rozpoznania.

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

92-213 Łódź | ul. Pomorska 251  
tel. (042) 201 42 02 | fax. (042) 201 41 11  
e-mail: agata.majosi@umed.lodz.pl  
www.umed.pl | www. http://zdo.umed.pl/



Przedstawiona mi do recenzji dysertacja jest cyklem trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach. Wszystkie prace są publikacjami oryginalnymi.

Rozprawę otwiera wprowadzenie przedstawiające zwięzłą charakterystykę podstaw fizycznych sekwencji DWI i PWI. Dalej Doktorantka uzasadnia wybór określonych typów nowotworów, które stały się przedmiotem jej dociekań badawczych i co podsumowuje w czterech założeniach pracy.

Autorka postawiła jako główny cel określenie znaczenia sekwencji DWI i PWI rezonansu magnetycznego w diagnostyce przedoperacyjnej wybranych guzów wewnątrzczaszkowych, a cele szczegółowe określiła jako:

1. Szczegółowa analiza sekwencji DWI i PWI w różnych chłoniakach OUN, tj. pierwotnych i wtórnych, zarówno u pacjentów z prawidłowym, jak i z obniżonym poziomem odporności
2. Ocena użyteczności sekwencji DWI i PWI w przedoperacyjnej diagnostyce różnicowej guzów wewnątrzczaszkowych o podobnym obrazie w konwencjonalnym badaniu RM, tj. glejaka wielopostaciowego, przerzutu i pierwotnego chłoniaka OUN oraz gwiazdziaka włosowatokomórkowego i naczyniaka krwionośnego zarodkowego.

Cykl obejmuje dwie prace z IF, a łączna wartość cyklu to: IF - 4,028; pkt. MNiSW - 65,00.

Składowe cyklu:

1. **Neska-Matuszewska M**, Zimny A, Bładowska J, Sąsiadek M: Diffusion and perfusion MR patterns of central nervous system lymphomas. *Adv Clin Exp Med*. 2018. doi: 10.17219/acem/73894
2. **Neska-Matuszewska M**, Bładowska J, Sąsiadek M, Zimny A: Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone — Searching for a practical approach. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191341, doi: 10.1371/journal.pone.0191341.
3. **Neska-Matuszewska M**, Zimny A, Bładowska J, Czarnecka A, Sąsiadek M: Role of diffusion and perfusion MR imaging in differentiation of hemangioblastomas and pilocytic astrocytomas. *Pol J Radiol*. 2018; 83: 197-203.

Wspólny materiał dla cyklu prac stanowiła baza 1200 badań RM wykonanych u chorych z guzami mózgu w czasie 10 lat (2008-2017) w macierzystym Zakładzie Radiologii Doktorantki. Wszystkie badania przeprowadzono z wykorzystaniem skanera RM 1,5T, w których zastosowano zarówno standardowe sekwencje do badań OUN, jak również DWI i PWI. Analiza badań DWI polegała na pomiarach wartości - średniej i minimalnej ADC w obrębie masy guza, jak i w strefie wokół niego.

Część pomiarów była normalizowana do wartości ADC prawidłowo wyglądającej istoty białej zdrowej półkuli mózgu. Analiza badań PWI opierała się na ocenie wartości perfuzyjnych i analizie krzywych perfuzyjnych, a dokładnie parametrów PH i PSR dla całej objętości guza, jak i dla strefy wokół niego. Wartości CBV, PH i PSR normalizowano jak powyżej.

Pierwszy z cyklu publikacji to artykuł określający charakterystykę obrazową w grupie chłoniaków OUN. Przeanalizowanych zostało 16 chorych z pierwotnymi i wtórnymi guzami, przy czym wśród pacjentów z pierwotnymi chłoniakami znaleźli się chorzy z prawidłowymi oraz obniżonym poziomem odporności. Pomimo bardzo zróżnicowanego obrazu morfologicznego u 94% guzów stwierdzono przynajmniej małe obszary z restrykcją dyfuzji, a u 79% wartości max rCBV poniżej 1,75. U żadnego z analizowanych przypadków nie zaobserwowano by max rCBV przekroczył wartość 2,2, która została uznana za graniczną. Ponadto stwierdzono, że zastosowanie techniki prebolusa istotnie podniosło wartość wskaźników rCBV, rPH, a obniżyło rPSR.

Drugi artykuł cyklu koncentruje się na określeniu różnic w parametrach DWI i PWI pomiędzy następującymi nowotworami: glejakiem wielopostaciowym, przerzutem i pierwotnym chłoniakiem. Wybrane typy histopatologiczne guzów charakteryzowały się podobnym obrazem morfologicznym w standardowym badaniu RM. Z grupy 74 zakwalifikowanych chorych wyodrębniono 56 pacjentów, których zanalizowano pod kątem określenia parametrów o najwyższej wartości w różnicowaniu poszczególnych rodzajów nowotworów. Stwierdzono, że takim parametrem dla pierwotnego chłoniaka jest max rCBV mierzony w obrębie guza przy wartości odcięcia 2,18, a dla różnicowania glejaka wielopostaciowego i przerzutu znów max rCBV, ale mierzony w strefie wokół guza przy wartości odcięcia 0,98. Druga grupa guzów w liczbie 18 posłużyła Autorce do walidacji przyjętych wskaźników.

Celem trzeciej pracy cyklu było określenie parametrów, które pozwoliłyby na jednoznaczne różnicowanie w kolejnej grupie guzów, tym razem pomiędzy gwiaździakiem włosowatokomórkowym a naczyniakiem krwionośnym zarodkowym. Zaobserwowano różnice we wszystkich parametrach perfuzyjnych, przy ich braku dla wskaźników dyfuzyjnych.

Dysertację zamyka 7 wniosków szczegółowych, ściśle odnoszących się do celów szczegółowych, zawartych w kolejnych artykułach składających się na rozprawę. Dalej następują wnioski ogólne, tj.

1. Chłoniaki OUN wykazują bardzo charakterystyczny obraz w badaniu dyfuzyjnym i perfuzyjnym, niezależnie od ich podtypu i stanu układu odpornościowego pacjenta.
2. Zastosowanie sekwencji perfuzyjnej pozwala na różnicowanie guzów o podobnym obrazie morfologicznym w konwencjonalnym badaniu MR takich jak GBM, przerzuty i PCNSL oraz HABL i PA.

3. Zastosowanie sekwencji dyfuzyjnej i perfuzyjnej znacznie zwiększa specyficzność oraz dokładność badania MR w różnicowaniu guzów mózgu i powinno stać się standardem przy identyfikacji wewnątrzczaszkowych zmian ogniskowych w przedoperacyjnym badaniu MR.

4. Dokładniejsza przedoperacyjna nieinwazyjna ocena radiologiczna guzów wewnątrzczaszkowych ma istotne znaczenie kliniczne; w przyszłości może zmienić postępowanie z pacjentami np. doprowadzić do zmniejszenia liczby wykonywanych biopsji mózgu i do wdrażania leczenia jedynie na podstawie radiologicznego obrazu guza.

Pracę zamyka wykaz najważniejszych pozycji piśmiennictwa, wykaz skrótów oraz artykuły w pełnej treści składające się na dysertację. Całość uzupełniają streszczenia w językach polskim i angielskim.

Recenzowana rozprawa jest dobrze zaplanowanym, spójnym cyklem trzech artykułów oryginalnych. Doktorantka dokonuje gruntownej analizy parametrów dyfuzji i perfuzji dla różnych typów histopatologicznych guzów mózgu pod kątem rzeczywistego poniesienia swoistości badań RM, a co szczególnie ważne - możliwości ich wykorzystania w praktyce klinicznej. Należy koniecznie podkreślić, iż sekwencje DWI i PWI od kilku już lat są dostępne w większości skanerów rezonansu magnetycznego. Nadal jednak nie znajdują szerokiego zastosowania, przede wszystkim ze względu na brak określenia metody analizy wielu, możliwych do uzyskania danych. Metody możliwej do zastosowania w codziennej, rutynowej pracy klinicznej, relatywnie prostej, a jednocześnie jednoznacznie użytecznej praktycznie. Co ważne, Autorka dokonuje łącznej analizy wskaźników DWI i PWI. Stanowi to o unikalności podejścia do podejmowanych zagadnień i wzmacnia znaczenie kliniczne uzyskanych wyników. Zatem Doktorantka w swych dociekaniach badawczych doskonale wpisuje się w potrzeby środowiska radiologicznego, co określa trafność podjętej problematyki.

Za szczególnie interesującą uważam drugi z przedłożonych artykułów. Autorka zajmuje się tu szczególnie istotnym problemem różnicowania tych rodzajów guzów mózgu, które zdecydowanie najczęściej stanowią dylemat diagnostyczny dla neuroradiologa. Poddając analizie aż 6 wskaźników DWI i PWI, jednoznacznie wskazuje ich wartość. Proponuje wartości odcięcia, a na ich podstawie buduje precyzyjny algorytm dla przeprowadzenia diagnostyki różnicowej. Wyśmienita jest także konstrukcja planu badawczego. Zaproponowanie grupy testowej dla praktycznej walidacji wnioskowanych wskaźników jest doskonałym zwieńczeniem projektu, co dobitnie świadczy o niezwyklej kompetencji Doktorantki. Dowodzi tego także akceptacja artykułu do publikacji w prestiżowym periodyku PLoS One o IF=2.766. Omawiany artykuł stanowi w opinii Recenzentki unikalną pozycję w światowym piśmiennictwie.

Wątpliwości Recenzentki budzi natomiast mała liczebność chorych z pierwotnymi chłoniakami mózgu z obniżonym poziomem odporności oraz chorych z wtórnymi chłoniakami OUN - artykuł nr 1. Oczywiście nieistotna jest tu sama liczba pacjentów, ale zasadność zbyt pewnie stawianych na tej podstawie wniosków. W odczuciu Recenzentki spostrzeżenie, iż zróżnicowanej charakterystyce morfologicznej chłoniaków towarzyszy ten sam wzór parametrów DWI i PWI jest bezdyskusyjny, natomiast pozostałe obserwacje powinny być raczej zauważonymi tendencjami lub sugestiami wymagającymi dalszej weryfikacji i potwierdzenia.

Podobnie, w opracowaniu dysertacji wydaje się nieprecyzyjny wniosek ogólny nr 4. Powinien on raczej brzmieć - *"wprowadzenie parametrów DWI i PWI podnosi specyficzność badania RM w diagnostyce przedoperacyjnej guzów mózgu"*. W przedstawionej formie nie jest odniesieniem do celu ogólnego nr 4, a raczej komentarzem, który powinien być zawarty w omówieniu wyników.

Z aspektów formalnych zabrakło mi załączenia oświadczenia współautorów prac. A zupełnym drobiazgiem, który jednak ułatwiłby poruszanie się w dysertacji numerów stron, jako integralnej części spisu treści.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. med. Małgorzaty Neskiej - Matuszewskiej bardzo wysoko. Uzyskane wyniki niewątpliwie posiadają istotną wartość dla rozwoju dyscypliny naukowej oraz z pewnością mogą być wykorzystane w praktyce klinicznej. Stąd też stwierdzam, że praca spełnia wszystkie wymagania stawiane przez odpowiednią Ustawę i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Neskiej - Matuszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie stawiam wniosek o ocenę pracy jako wyróżniającej.

Agata Majos