

Białystok, 2017-08-14

Prof. dr hab. n. med. Anatol Panasiuk
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Jacka Kowalskiego

pt. „Porównanie zgodności wyników pomiaru włóknienia wątroby ocenianego przy pomocy biopsji wątroby oraz jednowymiarowej elastografii impulsowej u dorosłych pacjentów przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C”

Włóknienie w wątrobie jest następstwem przewlekłej ekspozycji na czynniki uszkadzające zarówno biologiczne, środowiskowego oraz endogenne. W Polsce obok czynników toksycznych (najczęściej alkohol) duże znaczenie mają wirusowe zapalenia wątroby. Przewlekle wirusowe zapalenie wątroby spowodowane zakażeniem HCV stwarza ryzyko postępującego włóknienia narządu, marskości, rozwoju raka pierwotnego, co powoduje, że ta grupa chorych jest najczęstszą wśród kandydatów do przeszczepienia wątroby. Jedną z cech patogenetycznych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest aktywacja procesów fibrogenezy z odkładaniem się włókien tkanki łącznej w podścielisku wątroby. Długo trwające procesy zapalne w konsekwencji mogą powodować przebudowę struktury wątroby prowadząc do marskości wątroby, która może być nieodwracalna. W ślad za włóknieniem wątroby postępuje upośledzenie jej różnorodnych funkcji w tym detoksykacyjnej. Z natury, choroba wątroby jest skąpoobjawowa dlatego rozpoznanie jej jest zwykle odległe w czasie. Wielkim wyzwaniem dla hepatologów jest trafne postawienie diagnozy co do stopnia uszkodzenia morfologicznego wątroby. Pomimo dostępności wielu nieinwazyjnych metod oceny włóknienia, nadal złotym standardem w diagnostyce pozostaje biopsja wątroby. Jednakże ze względu na inwazyjność badania istnieje potrzeba poszukiwania alternatywnych metod.

Jednym z najważniejszych elementów które powinny być monitorowane u chorych z pzw C jest stopień włóknienia wątroby. Skuteczna terapia przeciwwirusowa prowadzi do uruchomienia procesów regeneracji z pobudzeniem fibrolizy i odtworzenia prawidłowej struktury wątroby. Duże zainteresowanie budzi wprowadzenie do codziennej praktyki

klinicznej testów nieinwazyjnych mogących zastąpić biopsję wątroby. Od testów nieinwazyjnych oczekuje się dużej swoistości i czułości diagnostycznej, łatwości w wykonaniu oraz powtarzalności wyników badania.

Rozprawa doktorska lek. med. Jacka Kowalskiego stawia za cel analizę przydatności jednowymiarowej elastografii impulsowej w ocenie włóknienia wątroby u przewlekle zakażonych HCV. Doktorant poszukuje zgodności w ocenie włóknienia wątroby uzyskaną w elastografii i w biopsji wątroby. Podjęta problematyka pracy jest niezwykle ważna z klinicznego punktu widzenia, ma walory poznawcze oraz ważne znaczenie praktyczne. Na przeprowadzone badania autor uzyskał akceptację Komisji Biotetycznej WUM.

Rozprawa doktorska ma typowy układ, we wstępie zawiera wyczerpująco opisane wirusowe zapalenie wątroby typu C, jego leczenie, patomechanizmy włóknienia wątroby oraz metody oceny włóknienia, w tym bardzo szczegółowo opisana jest biopsja wątroby jako złoty standard w diagnostyce włóknienia. Autor przedstawia różne nieinwazyjne metody oceny włóknienia w tym pośrednie proste i bezpośrednie zaawansowane wskaźniki włóknienia. Szczegółowo opisane są metody obrazowe oceniające włóknienie w wątrobie w tym jednowymiarowa elastografia impulsowa (FibroScan), elastografia punktowa (SWE) oraz elastografia rezonansu magnetycznego.

Cele pracy są precyzyjnie sformułowane i stanowią logiczną całość prowadzącą do kompleksowego opracowania podjętego problemu. Autor przeprowadził badania dotyczące dużej populacji osób dorosłych zakażonych HCV, będących w różnym okresie choroby, wykluczył chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby, współistniejącym stłuszczeniem wątroby, niewydolnością krążenia, cholestazą.

Lek. Jacek Kowalski w swojej pracy doktorskiej wykorzystuje dane kliniczne, biochemiczne oraz wyniki biopsji wątroby 238 chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, dotychczas nie leczonych przeciwwirusowo. Doktorant z założenia kwalifikował do grupy badawczej chorych, u których bioptat wątroby spełniał określone kryteria: miał długość powyżej 10 mm oraz nie mniej niż 8 przestrzeni wrotnych. Analiza morfologiczna bioptatu z użyciem skali Sheuera była przeprowadzona przez jednego histopatologa.

Każdy z chorych miał wykonane badanie nieinwazyjne włóknienia wątroby – jednowymiarową elastografię impulsową przy pomocy urządzenia FibroScan 502 Toch firmy Echosens. Badania były wykonywane u większości chorych w okresie czasowym zbliżonym do biopsji wątroby, głównie przy użyciu głowicy M wg standardowej procedury zalecanej przez producenta urządzenia. Autor zastosował wytyczne Castera i wsp (2005r) w odniesieniu

wartości punktów odcięcia sztywności wątroby uzyskanej w badaniu FibroScan do poszczególnych stopni włóknienia w skali METAVIR dla chorych z pzwz C.

Należy podkreślić, że do osiągnięcia założonego celu pracy lek. med. Jacek Kowalski zastosował szeroki panel dobrze dobranych metod badawczych, a do opracowania wyników badań doktorant wykorzystał duży panel analiz statystycznych (czułość, swoistość, wartości predycyjne dodatnie oraz ujemne, ilorazy wiarygodności wyników, testy wiarygodności, krzywe ROCs i inne) które pozwoliły na należytą i wszechstronną ocenę danych porównujących dwie metody włóknienia wątroby.

Wskaźniki włóknienia były analizowane w starannie dobranych grupach chorych z podziałem na określone stopnie włóknienia (F0/1, F2, F3, F4) co pozwoliło precyzyjnie porównać zgodność nieinwazyjnej metody diagnostyki (FibroScan) z biopsją wątroby w określonych przedziałach włóknienia. Praca cechuje się bogatą szatą graficzną wyników statystycznych, m.in. autor przedstawia wykresy ROC dla grup chorych z określonym stopniem włóknienia.

Doktorant w analizie jednoczynnikowej wykazał, że brak zgodności wyników FibroScan z biopsją wątroby dotyczył osób starszych oraz z nadwagą. Nie potwierdził jednak tego w analizie wieloczynnikowej. Autor wykorzystał zaproponowane przez Bousiera i wsp (2013) nowe kryteria wiarygodnego wyniku badania elastograficznego i wykazał, że wyniki FibroScan o bardzo wysokiej wiarygodności uzyskano u 41% chorych, wysokiej wiarygodności u 56,7% a niskiej jedynie u 2,3% chorych.

Autor ponadto przeprowadził unikalną analizę potencjalnego wpływu doświadczenia operatora wykonującego badanie FibroScan na zgodność wyników z oceną histologiczną bioptatu. Wykazał, że na przestrzeni 3 lat odsetek zgodności wyników pozostawał na tym samym poziomie.

W interesująco napisanej dyskusji doktorant wyczerpująco konfrontuje uzyskane własne wyniki badań z doniesieniami innych autorów. Autor z dużym krytycyzmem podchodzi do uzyskanych wyników.

Doktorant kończy pracę dwunastoma wnioskami. Wnioski od 1 do 10 są ogólnymi stwierdzeniami uwzględniającymi standardy prawidłowego przeprowadzenia badania FibroScan. We wniosku nr 11 autor podkreśla przydatność FibroScan głównie w ocenie włóknienia F0/1 oraz F4. Najbardziej interesującym wynikiem badania jest propozycja nowych punktów odcięcia wartości sztywności wątroby (FibroScan) wobec poszczególnych poziomów włóknienia wg skali METAVIR. Zaproponowane punkty odcięcia nie mają potwierdzenia w dotychczasowych publikacjach tego typu, jednak duża grupa badanych oraz

zastosowanie trafnych testów statystycznych każą przyjąć te wyniki za wiarygodne w odniesieniu do populacji polskich pacjentów.

Pomimo entuzjazmu doktoranta dla metody nieinwazyjnej pomiaru włóknienia w wątrobie, sugeruje on że w przypadkach wątpliwych przy dużej rozbieżności wyników badań należy powtórzyć biopsję wątroby jako badania o charakterze „gold standard”. Doktorant udowodnił, że badaniem FibroScan jesteśmy w stanie jedynie orientacyjnie określić stopień włóknienia w wątrobie, jednak jest to metoda najbardziej optymalna do długoterminowego monitorowania chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby.

Podsumowując należy podkreślić, że praca doktorska lek. Jacka Kowalskiego jest doskonałą monografią problemu i należałoby upowszechnić wyniki jej badań w szerokim kręgu lekarzy zajmujących się problematyką leczenia chorób wątroby. Praca jest bardzo wartościowa i unikalna wśród prac tego typu w polskiej literaturze. Niesie w sobie dużą dawkę wiedzy na temat diagnostyki włóknienia wątroby. Pracę doktorską czyta się z największą przyjemnością, jest napisana w sposób przystępny i zrozumiały.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Jacka Kowalskiego jest pracą wartościową, zawierającą wiele cennych spostrzeżeń naukowych i klinicznych, spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. Jacka Kowalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Rady Wydziału z wnioskiem o wyróżnienie pracy doktorskiej, ze względu na unikalną przydatność wyników badań w codziennej praktyce klinicznej hepatologów, gastroenterologów, radiologów a przede wszystkim chorym przewlekle zakażonym HCV.



8362408 Prof. dr hab. med. ANATOL PANASIUK
specjalista chorób zakaźnych,
medycyny morskiej i tropikalnej,
zdrowia publicznego
choroby wewnętrzne, patomorfologia