



Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Serafin
Kierownik Katedry Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 31. sierpnia 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Raaid Tawfeeq Yousif Tarrwai pt:

„Ocena radiologiczna objawów płucnych w sklerodermii z użyciem zaawansowanych technik tomografii komputerowej i ich korelacje z metodami leczenia”

w oryginale:

„Radiologic evaluation of pulmonary symptoms in systemic sclerosis by using advanced computed tomography techniques and their correlations with therapeutic modalities”

Stwardnienie układowe choroba przewlekłą, charakteryzującą się wieloukładowym schorzeniem małych naczyń i tkanki łącznej, o ciężkim przebiegu wyrażającym się wielogniskowym procesem zapalnym i rozlanym włóknieniem. Dotyczy najczęściej skóry, płuc i przewodu pokarmowego. Choroba nie ma ustalonej etiologii i przyczynowego leczenia. Włóknienie płuc w przebiegu stwardnienia układowego wiąże się ze znaczną śmiertelnością. Stąd przedmiot pracy doktorskiej lek. Tarrwai wydaje się ciekawy i istotny praktycznie. Zajął się on bowiem rolą ilościowej analizy obrazu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej w szacowaniu zajęcia płuc procesem śródmiąższowym celem identyfikacji chorych, którzy mogą pozytywnie zareagować na leczenie i celem oceny skuteczności leczenia.



Przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska składa się ze 130 stron wydruku komputerowego w typowym układzie: streszczenie, spis tabel i rycin, wykaz skrótów, wstęp z celami pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, skrócony życiorys. Piśmiennictwo jest niezwykle bogate i obejmuje 334 odpowiednio dobrane pozycje. Praca zawiera 33 tabele i 21 rycin. Rozprawa jest zredagowana prawidłowo, proporcje są zachowane i od strony formalnej praca nie budzi zastrzeżeń. W tekście zdarzają się błędy językowe, jednak zważywszy, że język angielski nie jest językiem ojczystym Autora, staranność lingwistyczna zasługuje na uznanie. Przeszkadza nieco zamienne stosowanie pojęć „twardzina układowa”, „stwardnienie układowe” i „sklerodermia”, ale być może jest to jedynie problem tłumaczenia z języka angielskiego.

Streszczenie jest czytelne, aczkolwiek ujednolicenia wymagałaby forma podawania wartości istotności statystycznej wyników, to jest liczba cyfr po przecinku. nie powinno zawierać cytowań. Wstęp został napisany jasno, zwięźle i zawiera istotne informacje dotyczące zagadnienia będącego przedmiotem rozprawy. Autor szczegółowo przedstawił patogenezę, epidemiologię, klasyfikację oraz manifestacja kliniczne stwardnienia układowego. Jest to fragment pracy szczególnie istotny dla zrozumienia dalszej jej części. Następnie Autor opisał podstawy diagnostyki i monitorowania choroby ze szczególnym uwzględnieniem technik diagnostyki obrazowej. Część poświęcona tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) budzi moje wątpliwości natury technicznej. W dobie tomografów komputerowych sekwencyjnych i jednowarstwowych, które charakteryzowały się powolną akwizycją, HRCT było wykonywane w specjalnym protokole: w kilku dokładnie wybranych warstwach o wysokiej rozdzielczości, ale o szerokim odstępnie skanowania. Obecne aparaty pozwalają na uzyskanie wysokorozdzielczych skanów w całym zakresie płuc i ich rozdzielczość liniowa zależy wyłącznie od postprocessingu, to jest od ilości danych, którą operator chce poświęcić na przesyłanie i archiwizowanie badania. Stąd osobiście nie jestem zwolennikiem stosowania pojęcia HRCT w odniesieniu do współczesnych badań TK, aczkolwiek rozumiem, że termin ten został zastosowany tradycyjnie. Gwoli ścisłości, Autor omówił ww. zagadnienia, ale nadal stosował termin „HRCT”. Druga moja wątpliwość odnośnie Wstępu dotyczy swoistości TK w ocenie zaawansowania płucnej manifestacji skleroderмии. Zabrakło mi wstępnego zastrzeżenia, że zmiany płucne śródmiąższowe w przebiegu stwardnienia układowego są całkowicie nieswoiste i wymagają starannego różnicowania z innymi patologiami – są w zasadzie rozpoznaniem z wykluczenia. Można to wywnioskować z tekstu, ale cenne byłoby wyraźne zaznaczenie tego faktu. W dalszej części Wstępu istotne jest przedstawienie metod ilościowej analizy obrazu TK płuc. ponownie, zabrakło mi pewnego krytycyzmu



Autora odnośnie zaproponowanych w piśmiennictwie punktów odcięcia wartości współczynnika osłabienia promieniowania dla poszczególnych patologii. Istotna wydaje się bowiem analiza zależności między grubością rekonstruowanej warstwy i wartością HU.

Cele zaplanowanych badań zostały przedstawione jasno i logicznie, choć celowe byłoby ich precyzyjne wypunktowanie. Do celów należały:

1. Określenie skuteczności półautomatycznej analizy ilościowej HRCT w wykrywaniu i ocenie rozległości włóknienia płuc u pacjentów z twardziną układową oraz jej zgodności z oceną wizualną przeprowadzoną przez radiologów o standardowym i specjalistycznym doświadczeniu.
2. Ocena korelacji wyników spirometrii metodą FVC, poziomu autoprzeciwiact i wzorów kapilaroskopii wałów paznokciowych (NFC) ze stopniem zajęcia płuc.
3. Ocena skuteczności niespecyficznych leków immunosupresyjnych i sterydów jako terapii podtrzymującej w leczeniu włóknienia płuc.

Praca jest retrospektywną analizą jednośrodkową. Grupę badaną stanowiło 110 chorych, u których wykonano 253 badania TK. Wielkość grupy badanej wydaje się być wystarczająca do realizacji założonych celów, aczkolwiek wartość pracy podniosłaby wstępna statystyczna analiza wielkości próby. Kryteria włączenia do badania nie budzą moich wątpliwości. Mam natomiast wątpliwości odnośnie kryteriów wykluczenia:

- 1) skąd granica odcięcia chorych na poziomie wieku pow. 70 lat? Zacytowane prace 184-186 nie są zgodne z grupą badaną;
- 2) dlaczego zostali wykluczeni chorzy z refluksem żołądkowo-przełykowym? To nierzadkie powikłanie sklerodermii, ale wydaje się w niewielkim stopniu wpływać na włóknienie płuc;
- 3) na jakiej podstawie określono „poważną” obturacyjną chorobę płuc?;
- 4) jaki był próg odcięcia dla „małej” objętości płuc i dla różnicy między objętością płuc pomiędzy dwoma badaniami?
- 5) jaki był próg odcięcia dla niewydolności krążenia? Czy była to klasa wg NYHA?



Autor podał, że spośród wstępnie zakwalifikowanych 689 chorych jedynie 110 zostało włączonych do badania, co oznacza niezwykle restrykcyjne kryteria wykluczenia i wymagałoby starannej dyskusji, bowiem mocno ogranicza naukową wartość wniosków. Część poświęcona metodyce jest napisana starannie. Zabrakło może jedynie bardziej precyzyjnego określenia doświadczenia radiologów subiektywnie oceniających badania (w Polsce nie ma podspecjalizacji z radiologii pulmonologicznej).

Uzyskane wyniki Autor przedstawił bardzo szczegółowo, starannie wykorzystując otrzymane dane. Struktura Wyników jest przejrzysta, choć część danych jest powtórzona w tekście i w tabelach. Ponadto, wyniki nieistotne statystycznie nie powinny być prezentowane szczegółowo, z podaniem istotności statystycznej. Zaleciłbym również ostrożność w interpretacji współczynnika korelacji pomiędzy oceną subiektywną i automatyczną: wartości na poziomie 0,42 nie mogą być oceniane jako zadowalające pomimo istotności statystycznej. Takie wyniki wymagałyby starannej dyskusji. Dlaczego w analizie zgodności wyników pomiędzy oceną subiektywną i automatyczną oraz pomiędzy radiologami o różnym doświadczeniu zastosowano aż cztery różne testy statystyczne? Wydaje się, że w Wynikach dotyczących części radiologicznej pracy zabrakło obrazów TK przedstawiających typowe obrazy włóknienia u badanych chorych, np. z podziałem na założone progi procentowe lub przykłady dynamiki włóknienia w badaniach kontrolnych. Z kolei wyniki części klinicznej są bardzo szczegółowe i zasługują na uznanie.

Dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi erudycji Autora. Widoczna jest tu umiejętność samodzielnej, krytycznej oceny danych z piśmiennictwa. Cenną częścią Dyskusji jest rozdział poświęcony ograniczeniom badania. Całość dyskusji świadczy o dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktoranta. Wnioski z badań Autor zawarł w sześciu punktach, które nie do końca odpowiadają założonym celom pracy. Wniosek 2. jest moim zdaniem zbyt odważny uwzględniający wymienione powyżej wątpliwości co do oceny współczynnika korelacji. Zabrakło również wniosku odnoszącego się do oceny skuteczności niespecyficzných leków immunosupresyjnych i sterydów jako terapii podtrzymującej w leczeniu włóknienia płuc, która była jednym z celów pracy. Pojawia się natomiast wniosek dotyczący braku korelacji między rodzajem terapii farmakologicznej a włóknieniem ocenianym automatycznie i przez doświadczonych radiologów, co nie w pełni odpowiada wyżej wymienionemu celowi.

Podsumowując, całą pracę oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant przeprowadził dobrej jakości retrospektywne badanie naukowe. Wykazał dużą dojrzałość w definiowaniu zadań badawczych i doborze odpowiednich metod analitycznych. Widoczna jest wnikliwa analiza wyników oraz wyważona, bardzo merytoryczna i właściwie prowadzona dyskusja. Autor wykazał się również umiejętnością korzystania z najistotniejszych, najbardziej aktualnych danych literatury fachowej oraz zdolnością formułowania logicznych wniosków. Nieliczne moje uwagi nie umniejszają wartości Rozprawy.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). i dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Raaid Tawfeeq Yousif Tarrwai do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry Radiologii
i Diagnostyki Obrazowej

prof. dr hab. Zbigniew Serafin