

Dr hab. n. med. Magdalena Woźniak
Zakład Radiologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Al. Raławickie 1, 20-059, Lublin

Lublin, 26 lipca 2021 r.

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Mileny Celmer

***pt. „Ocena przydatności niskodawkowej hydrografii TK w rozpoznawaniu chorób
przełyku”.***

Przełyk jest miejscem występowania wielu schorzeń różniących się pod względem etiologii, przebiegu i obrazu klinicznego. Zaliczamy do nich m. in. wady wrodzone przełyku, chorobę refluksową (GERD), łagodne i złośliwe nowotwory, uchyłki, żylaki oraz urazy. Narząd ten ze względu na swoje położenie w śródpiersiu tylnym w ścisłym sąsiedztwie z ważnymi narządami klatki piersiowej oraz budowę anatomiczną jest trudny do uwidocznienia. Choroby przełyku stały się łatwiejsze do wykrywania i diagnozowania dzięki postępowi w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej. Szczególne znaczenie zyskała wielowarstwowa tomografia komputerowa (MDCT), która powstała w wyniku zastosowania wielu nowoczesnych technologii i rozwiązań z zakresu informatyki oraz zwiększenia liczby czynnych rzędów detektorów. Tomografia komputerowa z zastosowaniem cienkich kolimacji i w wyniku uzyskania izotropowych wokseli jest w stanie dostarczyć obrazów wysokiej rozdzielczości w krótkim czasie skanowania. Ponadto zaletą techniki wielorzędowej z zastosowaniem cienkowarstwowych protokołów jest zeskanowanie wszystkich części przełyku podczas pojedynczego wdechu, co ma wpływ na zmniejszenie artefaktów

ruchowych. Uzyskiwane w ten sposób skany przełyku wysokiej rozdzielczości mogą następnie być zrekonstruowane wielopłaszczyznowo (MPR) lub objętościowo (VRT).

Wprowadzenie do diagnostyki przełyku badania hydrografii TK (hydro-TK) poszerzyło zakres możliwości oceny zmian, jakie mogą wystąpić w ścianie przełyku. Użycie neutralnego środka kontrastowego, jakim jest woda, poprzez optymalne rozciągnięcie ścian przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego pozwala na uwidocznienie nawet niewielkich zmian ogniskowych. Dodatkowo użycie wody w badaniu wraz z zastosowaniem dożylnych jodowych środków kontrastujących zapewnia lepszy kontrast, co pozwala na dokładniejszą ocenę stopnia miejscowego zaawansowania guza w przypadku zmian nowotworowych. Za rozszerzeniem wskazań do stosowania niskodawkowej tomografii komputerowej przemawia fakt, iż jest to metoda pozwalająca na zmniejszenie narażenia pacjenta na działanie niekorzystnych skutków promieniowania jonizującego. Jest to szczególnie ważne w przypadku chorych z rakiem przełyku, gdzie radioterapia stanowi istotny etap leczenia, natomiast badanie TK informuje o stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu, monitoruje odpowiedź na leczenie oraz pozwala na wielokrotne kontrole po zakończonym procesie leczenia. Ponadto, badanie endoskopowe i histopatologiczne nie zapewniają wystarczającej oceny stopnia zaawansowania nowotworu ze względu na brak możliwości oceny grubości nacieku, stopnia zajęcia poszczególnych warstw ściany przełyku oraz wykrycia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, czy odległych organów.

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska składa się z 95 stron. Napisana została poprawnie pod kątem językowym. Temat niniejszej pracy wybrany został w sposób przemyślany i ma charakter pragmatyczny. Praca składa się z sześciu rozdziałów tj. Rozdział 1 – Wstęp; Rozdział 2 - Założenia i cele pracy doktorskiej; Rozdział 3 – Materiał i metody; Rozdział 4 – Wyniki; Rozdział 5 – Omówienie i dyskusja; Rozdział 6 – Wnioski oraz Spis treści, Streszczenia w języku polskim i angielskim jak również Spisu rysunków, Spis tabel i

Piśmiennictwo. W tym miejscu pragnę zwrócić uwagę Doktorantce na niewielkie niedociągnięcie edytorskie jakim jest brak odzwierciedlenia opisanego powyżej układu wraz z numeracją rozdziałów w Spisie treści, co nie wpływa na poziom merytoryczny pracy, jednakże stanowi pewien brak spójności.

Rozdział 1 – Wstęp, zawarty na 31 stronach zawiera wprowadzenie, anatomie przełyku, jak również opis chorób przełyku. W sposób szczególnie wyczerpujący przedstawione zostały dwa rodzaje nowotworów przełyku tj. rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak. W tym miejscu pragnę zwrócić uwagę Doktorantce na występowanie istotnej dysproporcji pomiędzy szczegółowym opisem chorób nowotworowych przełyku a bardzo lakonicznym potraktowaniem pozostałych chorób przełyku, zwłaszcza uwzględniając fakt, iż w grupie badanej pacjenci z chorobą nowotworową stanowili 66,2% grupy badawczej, natomiast stosunkowo dużą grupę tj. 33,8% stanowili pacjenci z innym rodzajem schorzeń, które również powinny zostać, przynajmniej krótko, scharakteryzowane we wstępie.

W dalszej części niniejszego rozdziału Doktorantka prezentuje dostępne metody diagnostyczne stosowane w rozpoznawaniu oraz monitorowaniu leczenia nowotworów przełyku, w tym gastroscopię z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego, wielowarstwową tomografię komputerową (MDCT), pozytronową tomografię emisyjną (PET), ultrasonografię endoskopową (EUS), badanie radiologiczne z kontrastem, rezonans magnetyczny oraz inne rzadziej stosowane badania. Opis metod ilustrują przykładowe obrazy, co podnosi walory edukacyjne pracy. Ta część dysertacji została uzupełniona o ocenę miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM oraz przedstawienie dostępnych metod leczenia raka przełyku w zależności od stopnia zaawansowania.

Rozdział 2 – Założenia i cele pracy doktorskiej przedstawia cele badawcze, na jakie Doktorantka postanowiła odpowiedzieć w swojej dysertacji. Doktorantka wyznaczyła następujące cele:

- 1) Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem niskich dawek promieniowania w rozpoznawaniu chorób przełyku.
- 2) Badanie poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM.
- 3) Analiza obrazu radiologicznego nowotworów przełyku w badaniu hydro-TK.
- 4) Analiza dawek promieniowania w badaniach hydro-TK z zastosowaniem niskodawkowego protokołu CARE Dose 4D.

Kolejny Rozdział 3 – Materiał i metody zawiera opis grupy badanej, stosowanej metodologii z uwzględnieniem stosowanego sprzętu, oprogramowania oraz protokołu badania, jak również opis metod statystycznych wykorzystanych w dysertacji.

Na potrzeby niniejszej pracy przebadano grupę 65 pacjentów (44 mężczyzn i 21 kobiet) w przedziale wiekowym 40-91 lat, u których w latach 2015-2018 wykonano badanie hydro-TK klatki piersiowej i jamy brzusznej. Badania przeprowadzono w Pracowni Tomografii Komputerowej Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatrycznej USK przy ulicy Pasteura 5 we Wrocławiu przy pomocy 64-rzędowego aparatu SOMATOM Definition AS+ (Siemens Healthcare, Niemcy) z zastosowaniem zmodyfikowanego protokołu hydrografii TK i z użyciem niskich dawek promieniowania (low-dose CT). Kryteria włączenia do grupy badanej dla pacjentów ze schorzeniami przełyku zostały określone w sposób przejrzysty, zapewniając uzyskanie wiarygodnych wyników. Opisana przez Doktorantkę metodyka badań odzwierciedla profesjonalizm autora jak również najwyższy poziom merytoryczny i sprzętowy.

Rozdział 4 – Wyniki, w sposób bardzo przejrzysty ilustruje wyniki uzyskane przez Doktorantkę. Pragnę podkreślić, iż prezentacja uzyskanych wyników w dobrze opracowanych graficznie tabelach i rysunkach znacznie ułatwia odbiór przez czytającego i podnosi walory estetyczne i merytoryczne pracy.

W niniejszym rozdziale Doktoranta prezentuje, iż w wyniku analizy niskodawkowych badań hydro-TK oraz ich weryfikacji z badaniami histopatologicznymi wykazano, że na podstawie obrazów uzyskanych w hydro-TK prawidłowe rozpoznanie zmian przełyku postawiono u 94,3% badanych. W przypadku raka przełyku prawidłowe rozpoznanie stanowiło aż 93%. Powyższe wyniki świadczą o dużej przydatności badań hydro-TK w diagnostyce schorzeń przełyku.

W celu oszacowania poziomu zgodności dwóch radiologów w klasyfikowaniu stopnia zaawansowania raka przełyku w skali TNM obliczono współczynnik Kappa Cohena. Na podstawie przebadania materiału dla kategorii T uzyskano wynik $\kappa = 0,966$, przy $p < 0,0001$, co potwierdza bardzo dobrą zgodność obu badaczy, a w konsekwencji wskazuje na możliwość jednoznacznej oceny miejscowego stadium zaawansowania raka przełyku na podstawie badania hydro-TK. Doktorantka w dalszej części pracy wskazuje na istnienie pewnych ograniczeń w przypadku oceny kategorii T w badaniu hydro-TK, które m. in. wynikają ze słabej kontrastowości poszczególnych warstw ściany przełyku, co może utrudniać rozpoznawanie wczesnych nacieków nowotworów przełyku oraz różnicowanie ich ze zmianami nieżyłowymi błony śluzowej. Bardzo silną zależność pomiędzy ocenami badacza 1 i 2 ($\kappa = 0,952$, $p < 0,001$) zaobserwowano także w ocenie cechy N. Zgodność oceny cechy M u pacjentów z odległymi przerzutami wynosiła aż 100%.

W kolejnym podrozdziale wyników Doktorantka opisuje wyniki przeprowadzonej analizy cech morfologicznych oraz uzyskane korelacje pomiędzy występowaniem poszczególnych typów histopatologicznych a ich lokalizacją, stopniem zaawansowania lokalnego i obecnością przerzutów lokalnych. Całość wyników kończy opis analizy zastosowanych dawek promieniowania jonizującego w protokole niskodawkowym, jak również ilustrowana zdjęciowo prezentacja wybranych przypadków.

Rozdział 5 – Omówienie i dyskusja zawiera spostrzeżenia Doktorantki dotyczące uzyskanych przez siebie wyników jak również odniesienia do wyników innych autorów w piśmiennictwie światowym. Doktorantka przytacza także inne warianty badań hydro-TK, analizuje ich wady i zalety w porównaniu do metodologii zastosowanej w pracy. Odnosi się ponadto do alternatywnej metody, jaką jest badania EICT tj. insuflacyjnej tomografii przełyku.

W niniejszym rozdziale Doktorantka wykazuje się dużym znanstwem tematyki, wyników uzyskiwanych przez innych autorów, w sposób dojrzały naukowo podejmuje dyskusję pomiędzy wynikami własnymi na tle wyników uzyskiwanych w innych ośrodkach jak również metod alternatywnych.

Rozdział 6 – Wnioski zawiera odpowiedzi na postawione przez Doktorantkę cele pracy. Podsumowując przeprowadzone badania Doktorantka formułuje wnioski, iż hydrografia TK z użyciem protokołów niskodawkowych i iteracyjnych jest wartościową metodą w diagnostyce schorzeń przełyku. Metoda ta umożliwia jednoznaczną i kompletną ocenę stopnia zaawansowania raka przełyku. Dodatkowym argumentem za stosowaniem hydrografii TK jest stosowanie jej w celu rozpoznawania i oceny zaawansowania raka przełyku jako metody z wyboru w przypadku pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia gastrokopii lub biopsji. Badanie hydro-TK nie pozwala na określenie typu histopatologicznego guza przełyku na podstawie cech jego obrazu. Natomiast stosowanie protokołu CARE Dose 4D oraz iteracyjnych algorytmów obróbki obrazów powoduje mniejsze narażenie pacjentów na promieniowanie bez negatywnego wpływu na postawione rozpoznanie.


Dysertację uzupełnia Spis rysunków, Spis tabel oraz Piśmiennictwo. Cytowane piśmiennictwo jest aktualne i właściwie dobrane. Praca posiada typowy układ dla danego charakteru publikacji, opatrzona została przejrzystymi tabelami oraz wysokiej jakości

rycinami. Doktorantka wykazała dobrą znajomość publikacji innych autorów w podejmowanej tematyce, prawidłowo odnosząc się w dyskusji do uzyskanych wyników własnych na tle innych autorów.

Rozprawa doktorska lek. med. Mileny Celmer w przekonaniu recenzenta spełnia wszystkie wymogi stawiane przed dysertacją, w oparciu o które można ubiegać się o tytuł naukowy doktora nauk medycznych. Z tego też względu przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska 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.).

Jednocześnie, ze względu zakres wiedzy zawarty w niniejszej pracy wykraczający poza powszechnie przyjęte kryteria stawiane przed pracami doktorskimi oraz na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną dysertacji i jej nowatorski charakter wnoszę o jej wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
Zakładu Radiologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr hab. n. med. Magdalena Woźniak

ZAKŁAD RADIOLOGII DZIECIĘCEJ
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
tel./fax 81 741 84 47, 81 718 52 91