

BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	16 -09- 2021
L. dz. RN-BM/	1528/2021

Katowice 14.08.2021r

## Recenzja

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Mileny Celmer pt.**  
**„Ocena przydatności niskodawkowej hydrografii TK w rozpoznawaniu chorób**  
**przełyku”**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Urszula Zaleska – Dorobisz

Przedstawiona do recenzji dysertacja liczy 95 stron i składa się z 6 rozdziałów - Autorka nietypowo nie umieściła kolejnej numeracji rozdziałów w spisie treści – wymieniła jedynie 1, 3, 4. Praca ma typowy układ prac doktorskich. Zdjęcia TK, tabele i wykresy są umieszczone w tekście pracy, co ułatwia zapoznanie się z danymi. Piśmiennictwo liczy 94 pozycji, niemal wyłącznie zagranicznych autorów – zawiera wszystkie istotne doniesienia ostatnich lat dotyczące omawianego problemu 5 pozycji z ostatnich dwóch lat (w tym 1 pozycja z 2021r), pięć z poprzedniego wieku 2020r (piśm. nr 18, 74, 81,93). Dobór piśmiennictwa oceniam jako uzasadniony merytorycznie i w pełni wykorzystany.

We **wstępie** zawierającym siedem podrozdziałów Autorka wprowadza czytelnika w podstawowe problemy, będące istotą dalszego ciągu rozprawy doktorskiej. W podrozdziałach przedstawia aktualny stan wiedzy na temat charakterystyki nowotworów przełyku, w pełnym zakresie (str 24-33) omówiła diagnostykę nowotworów przełyku: gastroscopię, badania histopatologiczne, wielowarstwową tomografię komputerową MDCT, pozytronową tomografię emisyjną, ultrasonografię endoskopową oraz badanie radiologiczne przełyku i badanie rezonansem magnetycznym. Część dotycząca oceny miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM oraz leczenie Autorka przedstawiła na kolejnych stronach (str 35-39) wstępu. Autorka skupia się na obrazowaniu raka przełyku w aspekcie zastosowania nowoczesnej diagnostyki obrazowej, w której precyzyjne określenie stadium zaawansowania nowotworu jest kluczowe dla wyboru właściwej strategii postępowania terapeutycznego, a w badaniu z zastosowaniem MDCT możliwe jest dokładne określenie lokalizacji i liczby węzłów chłonnych podejrzanych o obecność przerzutów. Badanie TK jako metoda bezinwazyjna jest w wielu ośrodkach dostępnym sposobem

obrazowania zmian przełyku. Autorka, na podstawie danych z piśmiennictwa, podkreśla przydatność obrazowania dyfuzji wody (*DWI – MR*) zarówno w rozpoznawaniu jak i ocenie stopnia zaawansowania choroby, jako cennego uzupełnienia innych technik obrazowych, w ocenie stadium zaawansowania raka przełyku w zakresie cech T i N. Wstęp pracy sam w sobie może stanowić artykuł poglądowy z pogranicza gastroenterologii, chirurgii przewodu pokarmowego i radiologii w zakresie diagnostyki obrazowej TK.

**Cele pracy** sprecyzowano na stronie 44:

1. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem protokołów niskodawkowych i iteracyjnych w rozpoznawaniu schorzeń przełyku w porównaniu do wyników gastrokopii i badania histopatologicznego pobranych wycinków.
2. Badanie poziomej zgodności dwóch niezależnych radiologów w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku w klasyfikacji TNM na podstawie badania hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem obniżonych dawek promieniowania i iteracyjnych algorytmów obróbki danych surowych (SAFIRE).
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.

Zaprezentowany przez Doktorantkę temat badawczy, w tym wykorzystanie iteracyjnych algorytmów obróbki obrazów z zastosowaniem protokołów niskodawkowych służących do rozpoznawania i oceny stopnia zaawansowania nowotworów jest przydatny zarówno dla badań klinicznych jak i codziennej praktyki diagnostycznej i terapeutycznej.

**Material i metoda** Doktorantka szczegółowo analizuje grupę chorych - 65 pacjentów (44 mężczyzn i 21 kobiet) w wieku 40-91 lat (średnia 64,3 lata). Ogólna charakterystyka pacjentów została przedstawiona w tabeli 8 a wyniki badań histopatologicznych w grupach różniących się typem nowotworów i w grupie bez nowotworu przedstawiona została na ryc 11, 12, 13, 14 tab 9, 10 (str 52-56). Cenna jest, dokładnie opisana metoda badawcza (str 47) z zastosowaniem zmodyfikowanego protokołu hydrografii TK z użyciem niskich dawek promieniowania (low-dose CT) na str 47-48, a także sposób analizy obrazów radiologicznych nowotworów przełyku w badaniu hydro-TK (str 50-51), ponieważ może to umożliwić zastosowanie podobnych procedur w pracowniach radiologicznych i być może wprowadzenie ich do rutynowej diagnostyki. W celu maksymalnego wypełnienia żołądka i lepszego rozciągnięcia ścian przełyku i połączenia żołądkowo – przełykowego podawano doustnie ok 1,5 litra wody 15 minut przed

skanowaniem i kolejne 0,25 litra wody bezpośrednio przed rozpoczęciem skanowania. Dla zredukowania ruchomości persyaltyki przed badaniem podawano dożylnie 20mg butyloscopolaminę. Dożylny środek kontrastowy (Ultravist 370) podawano w dawce 1,5ml/kg wagi ciała przy przepływie 3-3,5 ml/s. Opóźnienie dla oceny fazy tętniczej wynosiło 25 s dla oceny fazy żylny - wrotnej 50s.

Dane surowe zostały zrekonstruowane przy pomocy SAFIRE (Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction) w badaniu SOMATOM Definition AS+. Uzyskane obrazy zostały poddane ocenie przez dwóch niezależnych radiologów, którzy dokonali ich opisu bez uprzedniego wglądu do wyników wcześniejszych badań pacjentów (obrazowych, endoskopowych, histopatologicznych).

W ocenie dokładności diagnostycznej wykonanych badań hydro-TK (z zastosowaniem niskich dawek promieniowania w rozpoznaniu chorób przełyku), gdzie badanie hist-pat uznano za złoty standard, czułość testu - trafność diagnozy stawianej w badaniu hydro-TK – wyniosła 94,5% . Znajomość wartości wskaźnika wiarygodności (LR) dla hydro TK umożliwia określenie klinicznego znaczenia danego testu w procesie diagnostycznym – w tych badaniach wskaźnik wiarygodności LR był niższy od 0,1 co bardzo dobrze świadczy o zastosowanym teście (str 56-57).

Analizie poddano obraz radiologiczny nowotworów w badaniu hydro-TK, analizę związku między typem nowotworu (SCC/AC) a stopniem miejscowego zaawansowania nowotworu (cechaT), a obecnością przerzutów lokalnych.

Analizowano badanie poziomu zgodności w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM przez dwóch radiologów. W przeprowadzonych badaniach/analizach statystycznych uzyskano zgodność opinii w ocenie regionalnego stopnia zaawansowania przełyku, w ocenie przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych, przerzutów odległych. Jakiego było doświadczenie radiologiczne radiologów, którzy brali udział w tym badaniu?

Dawkę promieniowania oszacowano na podstawie objętościowego tomograficznego indeksu dawki (CTDIvol) dla badania hydro TK oraz porównano z wynikami badań uzyskanymi w grupie 30 pacjentów, u których wykonano badanie TK jamy brzusznej ze wskazań nie związanych z chorobami przełyku. Zastosowanie protokołu niskodawkowego spowodowało zmniejszenie CTDIvol o około 41,5% a DLP o 39,6% przy uzyskaniu obrazów porównywalnej jakości.

**Analiza statystyczna** – do opisu charakterystyki pacjentów użyto rozkładów procentowych oraz dokładnego testu Fishera. W celu oceny dokładności diagnostycznej

hydro-TK klatki piersiowej w rozpoznawaniu chorób przełyku obliczono czułość, swoistość, dokładność rozpoznania, błąd klasyfikacji, predylekcję dodatnią i ujemną oraz ujemny iloraz wiarygodności. Szczegółowa analiza dla poszczególnych badań została przeprowadzona przy użyciu współczynnika Kappa Cohena, testów niezależności (dokładny test Fishera – dwustronny i testu chi-kwadrat Pearsona). Za poziom istotności uznano klasyczny próg  $p < 0,05$ . Do przeprowadzenia testów i obliczeń zostały użyte programy Microsoft Excel 2019 oraz STATISTICA v.13 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK., USA). Zastosowane metody obliczeniowe są odpowiednimi do przedstawionego charakteru pracy.

W rozdziale „**Wyniki**” doktorantka Milena Celmer prezentuje szczegółową analizę statystyczną danych w kolejnych, oddzielnych tabelach i wykresach, porównujących uzyskane wyniki: wiek pacjentów, typ nowotworu, trafność testu diagnostycznego schorzeń przełyku i poziom zgodności rozpoznań, cechy analizy w badaniach, korelację w grupach różniących się lokalizacją guza i typem nowotworu, wielkością guza, obecnością przerzutów lokalnych i odległych. Wyniki badań przedstawiono w sposób jasny, uzupełniając je bardzo czytelnymi, starannie wykonanymi wykresami, tabelami. Prezentacja przykładowych trzech wybranych przypadków obrazuje merytoryczną część rozprawy.

Rozdział „**Omówienie i dyskusja**“ zawiera komentarze do poszczególnych elementów badania tj. omawia: zalety i ograniczenia badania, charakterystykę grupy badanej, analizuje uzyskane wyniki badań obrazowych, porównanie niskodawkowych badań hydro-TK, weryfikację z badaniami histopatologicznymi, występowanie odrębności między poszczególnymi typami histopatologicznymi raka przełyku (SCC/AC), oszacowanie poziomu zgodności dwóch radiologów w klasyfikacji stopnia zaawansowania raka przełyku w stopniu TNM (kategoria T wynik  $k=0,966$ ) przy zastosowaniu autorskiej klasyfikacji TNM w której nie rozróżniano stadium T1 (charakteryzującego się zajęciem błyszki właściwej lub mięśniowej błony śluzowej lub naciekaniami warstwy podśluzowej, od stadium T2 w którym dochodzi do inwazji warstwy mięśniowej właściwej). Rozdział ten zawiera komentarz do zastosowanego protokołu badania określonego na podstawie wcześniejszych obserwacji własnych i danych z piśmiennictwa: fazy natywnej, po dożylnym podaniu środka kontrastującego z opóźnieniem 25 sek (faza tętnicza) i 50 sekund (wczesna faza wrotna). poszczególnych elementów przeprowadzonego badania. Omówienie wykazuje rozeznanie Autorki w piśmiennictwie dotyczącym omawianego tematu i umiejętność krytycznej oceny własnych wyników w konfrontacji z poglądami innych autorów. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka podkreśla i pozycjonuje rolę niskodawkowego badania hydro-TK w diagnostyce patologii przełyku: w ocenie wielkości nacieku, oceny przerzutów lokalnych i

odległych co jest ważne dla oceny stanu klinicznego jako podstawowej metody wykorzystywanej w stadiu raka przełyku.

Uzyskane wyniki znalazły podsumowanie we **Wnioskach** kończących pracę. Na podstawie przeprowadzonych badań, korelacji danych klinicznych i radiologicznych Autorka może sformułować wniosek, że metoda ta umożliwia jednoznaczną i kompletną ocenę stopnia zaawansowania raka przełyku w skali TNM, przez co może mieć wpływ na wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego a stosowanie protokołu CARE Dose 4D wraz z iteracyjnymi algorytmami obróbki obrazów znacznie zmniejsza narażenie pacjentów na promieniowanie i nie wpływa negatywnie na postawione rozpoznanie.

### **Ocena merytoryczna pracy**

Cel pracy jest sformułowany jasno i jednoznacznie. Materiał badawczy dobrze dobrany. Wyniki badań dobrze opracowane i udokumentowane, mogą mieć znaczenie praktyczne. Nie dopatryłam się w pracy żadnych istotnych uchybień merytorycznych i metodycznych. Praca jest napisana pod każdym względem poprawnie, dobrą polszczyzną a wybrany temat ma znaczenie praktyczne. Podjęta przez Doktorantkę tematyka badań jest niezwykle istotna w świetle ważnego społecznie problemu jakim jest stwierdzenie chorób przełyku oraz w przypadku wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania TK i ich modyfikacji uwzględniającej rozwój możliwości rekonstrukcji obrazów.

### **Reasumując**

Stwierdzam, że oceniana praca pt. „ **Ocena przydatności niskodawkowej hydrografii TK w rozpoznawaniu chorób przełyku**” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku, o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z późn.zm.) i przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Katedry Radiologii i Radiodiagnostyki Lekarskiej w Zabrzu  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
dr hab. n. med. Ewa Kluczevska prof nadzw SUM

