

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz
Kierownik Zakładu Diagnostyki Obrazowej
Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Iwony Kucharskiej-Miąsik

**„Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu magnetycznego i
elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydozą po leczeniu przyczynowym”.**

Rozprawa doktorska Pani Iwony Kucharskiej-Miąsik została zrealizowana pod kierunkiem
Pani dr hab. n. med. Marty Rachel oraz Pana dr hab. n. med. Wiesława Guza

Możliwości diagnostyki obrazowej choroby wątroby związanej z mukowiscydozą (CFLD) na jej wczesnym etapie rozwoju są ograniczone i stanowią wyzwanie dla radiologów. CFLD to termin używany do opisanie szerokiego spektrum zaburzeń ze strony wątroby u chorych na mukowiscydozę CF, w tym włóknienia, marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego. Wczesne rozpoznanie CFLD jest ważne w diagnostyce zwłóknienia wątroby i zapobieganiu jego powikłaniom. CFLD przed wprowadzeniem leczenia modulatorami była najczęstszą pozapłucną przyczyną zgonów w przebiegu mukowiscydozy oraz powodowała znaczne pogorszenie jakości życia.

Włóknienie wątroby, które jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym przy ocenie ryzyka zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, jest nadal trudne do rozpoznania. Do najczęściej wykorzystywanych metod diagnostyki obrazowej u pacjentów z mukowiscydozą należą badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Chociaż trzeba pamiętać, że inwazyjna metoda jaką jest biopsja, pozostaje złotym standardem w ocenie włóknienia wątroby.

Radiologiczne metody obrazowe mają wysoką swoistość, ale stosunkowo niską czułość. Nie pozwalają na wykrycie wczesnych faz włóknienia. Stąd poszukiwania lepszych i czulszych metod obrazowych, które mogłyby być alternatywą dla biopsji wątroby.

W ostatnich latach dużą popularnością cieszą się nieinwazyjne techniki oceny włóknienia oparte głównie na elastografii ultrasonograficznej i rezonansu magnetycznego, zyskując coraz ważniejszą rolę w diagnostyce chorób wątroby, a ich celem jest ocena sztywności tkanki wątroby.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez Doktorantkę tematyki nowoczesnej diagnostyki choroby wątroby związanej z mukowiscydozą jest nowatorskie, niezmiernie cenne i zasadne ze względów naukowych i praktycznych.

Informacje o recenzowanej pracy doktorskiej

Rozprawa doktorska liczy 139 stron i ma typowy dla pracy naukowej układ. Zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metody, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję i omówienie wyników, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis rycin i tabel a także informacje o aktywności naukowej Kandydatki i zgody Komisji Bioetycznej. Piśmiennictwo liczy 155 pozycji, które są właściwie dobrane i prawidłowo wykorzystane w tekście.

Wstęp

Wstęp zawarty jest na 27 stronach. Autorka szeroko omawia kolejne zagadnienia, ważne w aspekcie podjętego tematu pracy badawczej, które opisane są bardzo dokładnie i rzeczowo i mogą stanowić kompendium wiedzy dla innych badaczy zainteresowanych tym tematem. Przedstawione zagadnienia wskazują na rozległą wiedzę i kompetencje Doktorantki, która biegle porusza się w temacie realizowanej pracy badawczej.

W prezentowanej pracy wykorzystane są dwie metody elastografii:

- stosowana w badaniu ultrasonograficznym metoda SWE (ang. *Shear Wave Elastography*)
- oraz w badaniu rezonansu magnetycznego MRE (ang. *Magnetic Resonance Elastography*).

Obie metody wykorzystano do oceny uszkodzenia wątroby u pacjentów z mukowiscydozą przed i po leczeniu modulatorami CFTR. Kolejna technika: „IDEAL-IQ” zastosowana w badaniu MR, dodatkowo umożliwiła ilościowy pomiar stłuszczenia wątroby.

Cele

Nadrzędnym celem pracy jest wykorzystanie elastografii jako kluczowej metody w nieinwazyjnej diagnostyce uszkodzenia i włóknienia wątroby u chorych z mukowiscydozą, przede wszystkim

jako alternatywy do wykonywania biopsji wątroby, a także zoptymalizowanie diagnostyki i leczenia.

Kandydatka wyznaczyła również trzy cele szczegółowe, które dotyczą:

- oceny zmian w wątrobie u pacjentów z mukowiscydozą z wykorzystaniem metody SWE, MRE i MR „IDEAL-IQ” oraz porównanie otrzymanych wyników z grupą kontrolną,
- oceny zmian w wątrobie u pacjentów z mukowiscydozą po leczeniu modulatorami CFTR w porównaniu do badań wykonanych przed włączeniem leczenia z wykorzystaniem w/w metod,
- oceny monitorowania uszkodzenia wątroby u pacjentów z mukowiscydozą przy użyciu nieinwazyjnych metod elastografii SWE i MRE.

Materiał i Metody

W tym rozdziale Doktorantka przedstawiła grupę pacjentów: do badania włączono 84 osoby: 41 pacjentów z mukowiscydozą, w tym 22 kobiety i 19 mężczyzn, w wieku 5-39 lat. Natomiast grupę kontrolną stanowiło 43 zdrowych ochotników: 28 kobiet i 15 mężczyzn w przedziale wiekowym 8-39 lat, u których nie stwierdzono chorób wątroby.

Sztywność wątroby była mierzona w badaniu SWE (u wszystkich uczestników badania, w grupie z mukowiscydozą przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR) i MRE (u wszystkich ochotników oraz 27 pacjentów z mukowiscydozą przed włączeniem leczenia modulatorami CFTR).

W badaniu MR zmierzono stopień stłuszczenia wątroby wykorzystując technikę „IDEAL-IQ”. Badanie MRE wykonano do 3 m-cy od badania SWE.

Doktorantka określiła kryteria włączenia i wyłączenia do badań.

W pracy zastosowano metody statystyczne odpowiednie do celu badania.

Wyniki

To kolejna, obszerna część dysertacji, która zawiera 21 tabel, 13 wykresów, przedstawiających m. in. charakterystykę grup pacjentów i osób z grupy kontrolnej, charakterystykę sztywności wątroby w grupie z CF i grupie kontrolnej, wartości pomiarów sztywności i stłuszczenia wątroby u pacjentów przed leczeniem modulatorami CFTR, ocenę wątroby w badaniu SWE i MRE po leczeniu modulatorami CFTR.

Dyskusja i omówienie wyników

W kolejnym rozdziale Doktorantka konfrontuje swoje wyniki z danymi literaturowymi, umiejętnie poruszając się w zakresie tematu własnego projektu badawczego.

Bardzo interesująca jest obserwacja dotycząca młodych pacjentów, przed okresem dojrzewania, u których wzrost włóknienia wątroby jest największy. Co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa i potwierdza hipotezę o stabilnym przebiegu choroby wątroby u większości dorosłych pacjentów z mukowiscydozą po przejściu przez okres dojrzewania.

Dyskusję kończy omówienie ograniczeń i zalet pracy. Do ograniczeń projektu badawczego Autorka zalicza:

- brak wykonania laboratoryjnych testów czynności wątroby u zdrowych ochotników, którzy zostali włączeni do grupy kontrolnej wyłącznie na podstawie wywiadu medycznego
- brak porównania zmian zwłóknieniowych wykrytych w SWE i MRE ze złotym standardem, takim jak analiza histologiczna w biopsji
- nie przeanalizowano sumarycznych dawek leków przyjmowanych przez pacjentów, w tym antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, UDCA lub statyn, które mogą pogarszać stan wątroby
- ograniczona możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków po leczeniu modulatorami CFTR co wynika z małej liczebności grupy kontrolnej

Niewątpliwą zaletą pracy jest czas obserwacji, który upłynął od badania wyjściowego (mediana 40 miesięcy) oraz od wdrożenia leczenia do badania kontrolnego (mediana 20 miesięcy).

Wnioski

Na podstawie Wyników Doktorantka sformułowała cztery wnioski, które jednak w dużej części stanowią powielenie treści zawartych w Wynikach.

Sugerowałabym korektę

1. Ocena sztywności wątroby na podstawie wyników badań SWE i MRE pozwala zróżnicować pacjentów z CF z uszkodzeniem wątroby oraz ze zdrową wątrobą.
2. Skuteczna terapia modulatorami CFTR u pacjentów z CF zwiększa konieczność wykorzystywania nieinwazyjnych metod wykrywania stopniowych zmian w nasileniu CFLD.
3. Nieinwazyjne metody SWE i MRE oraz MR „IDEAL-IQ” umożliwiają ocenę wątroby u pacjentów z CF.
4. Odnotowano istotny statystycznie wzrost BMI po leczeniu oraz poprawę parametrów oddechowych FEV1% i FEV1/ FVC%

Uwaga Recenzenta:

W spisie Tabel i Wykresów podane są strony rozprawy, na których powinny się one mieścić. Niestety numeracja stron pracy nie odpowiada rzeczywistemu ich umiejscowieniu, co nieco utrudnia zaznajomienie się z wynikami.

Przykładowo Wykres 5.12 znajduje się na stronie 74 a w spisie Wykresów jest na stronie 79.

Uwaga krytyczna nie zmienia mojej pozytywnej oceny pracy.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską autorstwa lekarz Iwony Kucharskiej-Miąsik „Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu magnetycznego i elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydą po leczeniu przyczynowym” oceniam bardzo pozytywnie.

Na podkreślenie zasługuje nowatorski charakter badań podjętych przez Doktorantkę. Docenić należy wiedzę teoretyczną i praktyczną lekarz Iwony Kucharskiej-Miąsik a także wkład w rozwój diagnostyki chorób wątroby. Doktorantka potwierdziła umiejętność samodzielnego zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych. Praca jest napisana poprawnie, stanowi samodzielny dorobek naukowy, który poszerza wiedzę dotyczącą omawianego zagadnienia a otrzymane wyniki badań są na wysokim poziomie naukowym. Jako Recenzent - sugerowałabym opublikowanie wyników pracy badawczej.

Uważam, że rozprawa doktorska lekarz Iwony Kucharskiej-Miąsik spełnia warunki określone w art.187 ustawy w dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i uzasadnia nadanie Kandydatce stopnia doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Zwracam się zatem do Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lekarz Iwony Kucharskiej-Miąsik do kolejnych etapów postępowania doktorskiego.

Elżbieta Jurkiewicz