

Katedra Radiologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Botaniczna 3, 31-501 Kraków

**Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny lek. Iwony Kucharskiej-Miąsik
pt. „Zastosowanie obrazowania wątroby metodą elastografii rezonansu
magnetycznego i elastografii SWE w USG u chorych z mukowiscydozą po
leczeniu przyczynowym”**

WPROWADZENIE I UZASADNIENIE BADANIA

Przedmiotem recenzowanej rozprawy jest ocena zastosowania dwóch nowoczesnych metod obrazowania – elastografii rezonansu magnetycznego (MRE) oraz elastografii fali poprzecznej w ultrasonografii (SWE) – w nieinwazyjnej diagnostyce wątroby u pacjentów z mukowiscydozą (CF) po wdrożeniu leczenia przyczynowego modulatorami CFTR.

Problem badawczy został jasno określony jako ocena uszkodzeń i włóknienia wątroby u chorych na CF z wykorzystaniem zaawansowanych technik obrazowych w kontekście nowych terapii, które znacząco zmieniły przebieg tej choroby. Mimo postępów w leczeniu, wpływ modulatorów CFTR na wątrobę pozostaje nie do końca poznany - m.in. dlatego, że pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby byli wykluczani z badań klinicznych.

Doktorantka trafnie identyfikuje tę lukę w wiedzy: brakuje badań oceniających wątrobę u pacjentów z CF po leczeniu modulatorami z wykorzystaniem zarówno MRE, jak i SWE. Temat ma wysoką wartość praktyczną i kliniczną - dotyczy bowiem rosnącej grupy pacjentów, u których wydłuża się życie, ale pojawia się potrzeba monitorowania powikłań pozapłucnych, takich jak choroba wątroby (CFLD). Nowoczesne, nieinwazyjne metody obrazowania mogą tu stanowić realną alternatywę dla biopsji.

Rozprawa ma typową strukturę pracy doktorskiej. Liczy 139 stron, zawiera 7 rycin i 21 tabel, a także 155 pozycji literatury, poprawnie dobranych i cytowanych. Wstęp jest obszerny i przejrzysty - doktorantka przedstawia w nim mukowiscydozę oraz związane z nią zmiany wątrobowe (CFLD), opisuje dostępne metody diagnostyczne oraz szczegółowo omawia zastosowanie elastografii w badaniach obrazowych wątroby, opierając się na aktualnym piśmiennictwie.

Cel główny pracy

Nadrzędnym celem przedstawionej pracy było wykorzystanie elastografii w nieinwazyjnej diagnostyce uszkodzenia i włóknienia wątroby u chorych z CF jako alternatywy do wykonywania biopsji wątroby.

Kolejnym celem było zoptymalizowanie diagnostyki, możliwość monitorowania zmian i leczenia, które zaszły w wątrobie po wprowadzeniu do leczenia modulatorów CFTR.

Cele szczegółowe pracy

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

Cele badania są sformułowane precyzyjnie, a hipotezy badawcze logicznie wynikają z przedstawionego stanu wiedzy.

MATERIAŁ I METODY

Charakterystyka grupy badanej:

Grupa badana liczy 84 osoby (41 osób z CF, 43 - grupa kontrolna). Kryteria włączenia i wyłączenia są jasno określone i adekwatne do celów badania.

Uzyskanie zgody komisji bioetycznej potwierdza wysokie standardy etyczne prowadzonych badań.

Ocena krytyczna doboru grupy badanej:

Mocne strony:

- Szeroki zakres wiekowy (5-39 lat) pozwalający na analizę zmian wątroby w różnych okresach życia;
- Uwzględnienie grupy kontrolnej o podobnej charakterystyce demograficznej;
- Prospektywny charakter badania z długoterminową obserwacją (mediana 40 miesięcy);
- Weryfikacja rozpoznania CF badaniem genetycznym (złoty standard diagnostyczny);
- Dokumentacja parametrów klinicznych (spirometria, BMI, testy wątrobowe) pozwalająca na kompleksową ocenę.

Ograniczenia:

- Stosunkowo niewielka liczebność, szczególnie w podgrupie MRE po leczeniu (n=22), co ogranicza moc statystyczną niektórych analiz;
- Brak standaryzacji czasu między badaniami kontrolnymi (5-40 miesięcy), choć uwzględniono to w analizie statystycznej;

- Niejednorodność leczenia modulatorami CFTR (różne schematy terapeutyczne w zależności od mutacji), co może wpływać na heterogeniczność odpowiedzi;

Pomimo tych ograniczeń, dobór grupy badanej jest uzasadniony charakterem choroby (CF jako choroba rzadka) oraz dostępnością zaawansowanych technik obrazowania (MRE). Autorka świadomie omawia te ograniczenia w dyskusji.

WYNIKI I DYSKUSJA

WYNIKI

Wyniki są przedstawione przejrzysto i systematycznie w 21 tabelach oraz licznych wykresach, co świadczy o solidnej dokumentacji badań. Kluczowe obserwacje obejmują:

- Istotnie wyższą częstość sztywności wątroby >5 kPa w grupie CF vs kontrola ($p<0.001$);
- Siedmiokrotnie wyższe ryzyko włóknienia u pacjentów <18 lat ($OR=7.00$; $p=0.039$);
- Znacząco wyższe stłuszczenie wątroby w grupie CF ($p<0.001$);
- Paradoksalny wzrost sztywności w MRE przy braku zmian w SWE po leczeniu CFTR;
- Wysoką wartość diagnostyczną SWE ($AUC=0.86$ dla progu MRE >2.7 kPa);
- Potwierdzoną poprawę parametrów oddechowych i odżywienia po terapii CFTR.

Dokumentacja wyników jest kompletna - tabele i liczne wykresy przedstawiają dane w sposób czytelny i profesjonalny. Wartości statystyczne są poprawnie raportowane z podaniem poziomów istotności, przedziałów ufności i miar wielkości efektu.

DYSKUSJA

Dyskusja jest obszerna, merytorycznie poprawna i dobrze osadzona w kontekście literatury światowej. Autorka przekonująco wyjaśnia pozornie paradoksalne wyniki (wzrost sztywności w MRE przy braku zmian w SWE) różnicami we wrażliwości metod i charakterystyce mierzonych parametrów fizycznych. Szczególnie wartościowe jest szczegółowe omówienie ograniczeń badania, w tym małej liczebności grupy MRE ($n=22$ po leczeniu), braku walidacji histopatologicznej, charakteru jednoośrodkowego oraz braku analizy wpływu leków hepatotoksycznych. Implikacje kliniczne są jasno sformułowane, a kierunki dalszych badań precyzyjnie wskazane.

Analiza porównawcza z literaturą światową:

Autorka systematycznie odnosi swoje wyniki do aktualnych publikacji, co zasługuje na uznanie. Szczególnie wartościowe są następujące aspekty:

Wartości referencyjne sztywności wątroby: Uzyskane wartości w grupie kontrolnej (SWE, MRE) są zgodne z danymi z literatury dla populacji pediatrycznej i młodych dorosłych, co potwierdza prawidłowość wykonania badań.

Częstość CFLD: Wykazana częstość włóknienia wątroby w grupie CF jest spójna z danymi epidemiologicznymi z dużych rejestrów europejskich i amerykańskich (Colombo, Leung, Sellers).

Skuteczność diagnostyczna: Uzyskane wartości AUC dla SWE (0.86) są porównywalne lub wyższe niż w innych badaniach wykorzystujących elastografię w populacji CF, co dokumentuje wysoką jakość wykonanych pomiarów.

Wpływ modulatorów CFTR: Paradoksalny wzrost sztywności w MRE przy poprawie parametrów klinicznych jest nowym, dotychczas nieopisanym zjawiskiem, które wymaga dalszych badań. Autorka ostrożnie interpretuje te wyniki, co świadczy o dojrzałości naukowej.

Konfrontacja wyników z głównymi hipotezami badawczymi:

Praca weryfikuje postawione hipotezy w sposób systematyczny:

- **Hipoteza 1:** Elastografia pozwala na nieinwazyjną ocenę włóknienia wątroby w CF - POTWIERDZONA (wysokie wartości diagnostyczne SWE i MRE);
- **Hipoteza 2:** Pacjenci z CF mają wyższe ryzyko włóknienia niż populacja ogólna - POTWIERDZONA (istotnie wyższa sztywność wątroby w grupie CF);
- **Hipoteza 3:** Terapia modulatorami CFTR wpływa na stan wątroby - CZĘŚCIOWO POTWIERDZONA (brak regresji włóknienia w SWE, wzrost sztywności w MRE, wymaga dalszych badań);
- **Hipoteza 4:** Istnieją grupy zwiększonego ryzyka CFLD - POTWIERDZONA (pacjenci <18 lat mają OR=7.00).

Taka systematyczna konfrontacja wyników z hipotezami świadczy o klarowności myślenia naukowego autorki oraz logicznej konstrukcji całej pracy.

WNIOSKI

Wnioski logicznie wynikają z przedstawionych wyników i są adekwatne do zakresu badania. Nie są nadinterpretowane i mają istotne znaczenie kliniczne. Szczególnie wartościowy jest wniosek o przydatności elastografii jako narzędzia monitorowania CFLD oraz konieczności indywidualnego podejścia do każdego pacjenta z CF.

Perspektywy dalszych badań:

Wyniki pracy otwierają nowe kierunki badawcze, które powinny być kontynuowane:

- Badania wieloośrodkowe z większą kohortą pacjentów, pozwalające na pełną walidację progów diagnostycznych i analizę podgrup według typu mutacji CFTR;
- Długoterminowa obserwacja (5-10 lat) pacjentów leczonych modulatorami CFTR z oceną progresji lub regresji zmian wątrobowych;
- Badania łączące elastografię z nowoczesnymi biomarkerami włóknienia (np. ELF, FibroTest, PRO-C3) oraz genetycznymi modyfikatorami ryzyka CFLD;

- Analiza kosztów-efektywności różnych strategii monitorowania CFLD (SWE vs MRE vs połączenie metod);
- Badania nad mechanizmami paradoksalnego wzrostu sztywności wątroby w MRE przy braku zmian w SWE po terapii CFTR.

UWAGI SZCZEGÓŁOWE

Uwagi merytoryczne:

- Czy autorka rozważała analizę wpływu poszczególnych typów mutacji CFTR na progresję włóknienia wątroby?
- Paradoksalny wzrost sztywności w MRE przy braku zmian w SWE wymaga dalszych badań porównawczych z większą kohortą.
- Brak danych o zgodności międzyobserwacyjnej pomiarów elastograficznych stanowi pewne ograniczenie metodologiczne.

Uwagi metodologiczne:

- Mała liczebność grupy MRE po leczeniu (n=22) ogranicza moc statystyczną wniosków dotyczących tej metody.
- Heterogeniczność czasu obserwacji (5-40 miesięcy) może wpływać na wyniki, choć została uwzględniona w analizie statystycznej.
- Brak randomizacji do grup leczonych/nieleczonych wynikał z obiektywnych przesłanek klinicznych, ale ogranicza siłę wnioskowania.

Uwagi techniczne:

- Parametry techniczne SWE i MRE są doskonale udokumentowane i zgodne z najnowszymi standardami.
- Kontrola jakości pomiarów (kryteria IQR/mediana) jest właściwie zastosowana.
- Oprogramowanie statystyczne jest aktualne i odpowiednie do rodzaju analiz.

Uwagi redakcyjne i formalne:

- Praca dobrze zorganizowana strukturalnie, obejmuje 139 stron (włącznie ze zgłoszeniami komisji bioetycznej);
- Język fachowy, poprawny, z właściwą terminologią radiologiczną;
- Ilustracje i tabele czytelne - praca zawiera 21 tabel, 7 rycin i liczne wykresy obrazujące parametry techniczne badań;
- Spis piśmiennictwa obszerny i aktualny (155 pozycji);
- Praca zawiera streszczenie w języku polskim (str. 101-106) oraz angielskim (str. 107-112), co odpowiada wymogom formalnym;

- Jakość dokumentacji obrazowej (ilustracje MRE, SWE) jest dobra, opisy są kompletne i profesjonalne.

Drobne uwagi edytorskie wykryte w tekście:

- Str. 97 - literówka: "leczeniu modulatorami" zamiast "leczeniu modulatorami";
- Niekonsekwentne formatowanie wartości p (czasem $p = 0.001$, czasem $p < 0.001$) - zaleca się ujednolicenie;
- Niekonsekwentne stosowanie cudzysłowów angielskich („...”) i polskich („...”) - zaleca się konsekwencję;
- Spis rycin, tabel oraz wykresów w wykazie zawiera nieprawidłowe numery stron.

Uwagi formalne:

- Brak informacji o przeprowadzeniu sprawdzenia antyplagiatowego w systemie – do rozważenia uzupełnienie dokumentacji;
- W rozdziale "Aktywność naukowa" brak szczegółowych informacji o Impact Factor i punktacji MEiN/MNiSW dla publikacji - utrudnia to pełną ocenę dorobku;
- Brak informacji o finansowaniu badań i ewentualnych konfliktach interesów (dobrą praktyką jest wyraźne oświadczenie).

Pytania do autorki:

- Czy planowane jest kontynuowanie obserwacji tej kohorty z dłuższym okresem follow-up (5-10 lat)?
- Jak autorka wyjaśnia brak korelacji między poprawą parametrów klinicznych a wzrostem sztywności w MRE? Czy rozważano hipotezę zmian zapalnych vs włóknienie?
- Czy rozważano włączenie dodatkowych biomarkerów włóknienia (ELF, FibroTest, PRO-C3) oraz genetycznych modyfikatorów ryzyka CFLD?
- Jakie praktyczne rekomendacje dotyczące częstości monitorowania elastograficznego wynikają z badania? Czy proponuje Pani konkretny algorytm postępowania?
- Jakie są plany dotyczące publikacji wyników w czasopismach międzynarodowych o wysokim Impact Factor?
- Czy rozważano możliwość współpracy wieloośrodkowej w celu walidacji wyników na większej kohorcie?

PODSUMOWANIE WARTOŚCI NAUKOWEJ I KLINICZNEJ PRACY

Recenzowana rozprawa doktorska stanowi znaczący wkład w rozwój wiedzy z zakresu diagnostyki obrazowej chorób wątroby związanych z mukowiscydozą. Wartość pracy można rozpatrywać w trzech podstawowych wymiarach:

Wartość naukowa (akademicka):

- **Oryginalne dane badawcze:** Praca dostarcza nowych, oryginalnych danych dotyczących zastosowania elastografii w populacji polskich pacjentów z CF, wypełniając lukę w krajowej literaturze przedmiotu.
- **Weryfikacja hipotez:** Systematyczna weryfikacja postawionych hipotez badawczych z wykorzystaniem nowoczesnych metod statystycznych odpowiada współczesnym standardom badań naukowych.
- **Wkład w metodologię:** Praca wyznacza optymalne progi diagnostyczne dla polskiej populacji oraz demonstrowa przydatność multimodalnego obrazowania w CFLD.
- **Podstawa do dalszych badań:** Wyniki stanowią solidną podstawę do projektowania kolejnych badań wieloośrodkowych oraz aplikowania o granty badawcze.

Wartość kliniczna (praktyczna):

- **Nieinwazyjna diagnostyka:** Udokumentowanie wysokiej wartości diagnostycznej SWE i MRE stanowi argument za zastąpieniem inwazyjnej biopsji wątroby metodami obrazowymi w rutynowej praktyce.
- **Stratyfikacja ryzyka:** Identyfikacja grupy wysokiego ryzyka (pacjenci <18 lat) pozwala na wdrożenie ukierunkowanych programów monitorowania.
- **Monitorowanie terapii:** Wyniki dostarczają ważnych informacji o zmianach w wątrobie po wprowadzeniu przełomowej terapii modulatorami CFTR, co ma znaczenie dla optymalizacji leczenia.
- **Protokoły postępowania:** Praca stanowi podstawę do opracowania krajowych rekomendacji dotyczących monitorowania wątroby u pacjentów z CF.

Wartość dydaktyczna:

- **Materiał szkoleniowy:** Praca może służyć jako wzorcowy przykład badania prospektywnego z zakresu diagnostyki obrazowej dla doktorantów i młodych naukowców.
- **Kompendium wiedzy:** Wyczerpujący przegląd literatury (155 pozycji) oraz szczegółowe omówienie metodologii elastografii stanowią wartościowe źródło wiedzy dla specjalistów radiologii i gastroenterologii.
- **Przykład good scientific practice:** Transparentne przedstawienie metodologii, szczerze omówienie ograniczeń oraz krytyczna ocena wyników mogą służyć jako wzór rzetelności naukowej.

Podsumowując, oceniam tę pracę bardzo wysoko pod względem naukowym, a zgłoszone uwagi nie obniżają tej oceny.

Doktorantka wykazała się bardzo dobrym przygotowaniem teoretycznym, a sam wybór tematu świadczy o jej dojrzałości naukowej oraz umiejętności trafnego formułowania problemu badawczego.

Stwierdzam, że rozprawa lek. Iwony Kucharskiej-Miąsik stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Ponadto Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Iwony Kucharskiej-Miąsik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na wartość merytoryczną rozprawy opiniuję o wyróżnieniu pracy.

Kraków dn. 16.11.2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski