Prof. zw. dr hab. med. Marek Sąsiadek
Kierownik Katedry Radiologii
i Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław

Wrocław, 15.06.2020

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Iwony KUCYBAŁY

"Zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych"

Rezonans magnetyczny (MR) jest najbardziej czułą metodą obrazową w diagnostyce spondyloartropatii osiowych (axSpA). Jednakże wciąż nie jest ustalony optymalny algorytm protokołu badania MR w axSpA, gdyż trwają badania nad zastosowaniem dodatkowych sekwencji i technik obrazowania MR, które potencjalnie mogą zwiększyć skuteczność diagnostyczną MR w odniesieniu do aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych.

Lek. Iwona Kucybała podjęła się w swojej rozprawie doktorskiej ocenie zastosowania dodatkowych technik badania MR w SpA. Dobór tematu należy uznać za interesujący, zwłaszcza z punktu widzenia klinicznego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr. Cichockiej pt. **"Zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych"** stanowi monotematyczny cykl publikacji, składający się z 3 artykułów, jednego poglądowego i 2 oryginalnych. We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Wszystkie artykuły ukazały się w *Rheumatology International*. Sumaryczny IF czasopisma, w której prace zostały opublikowane wynosi 6,600, a punktacja MNiSW- 160 pkt.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

1. **Kucybała I**, Urbanik A, Wojciechowski W: Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading. Rheumatology

International 2018; 38: 1753-1762. DOI: 10.1007/s00296-018-4130-1 (IF: 2,200; MNiSW 2017: 20)

2. **Kucybała I**, Ciuk S, Urbanik A, Wojciechowski W: The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences visual assessment in the early diagnosis of axial spondyloarthritis. Rheumatology International 2019; 39: 1559-1565. DOI: 10.1007/s00296-019-04373-x (IF: 2,200; MNiSW 2019: 70)
3. **Kucybała I**, Tabor Z, Polak J, Urbanik A, Wojciechowski W: The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis. Rheumatology International, publikacja online: 18.01.2020. DOI: 10.1007/s00296-020-04511-w (IF: 2,200; MNiSW 2019: 70)

Doktorantka załączyła oświadczenia wszystkich współautorów w/wym. artykułów, w których stwierdzają oni że „samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Kucybały przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników pracy".

Oprócz wydruku artykułów i oświadczeń współautorów rozprawa doktorska, licząca 76 stron, zawiera spis treści, listę skrótów, streszczenia (polskie i angielskie), wstęp, cele, omówienie poszczególnych artykułów, przedstawienie ograniczeń badania, wnioski i dodatkowe piśmiennictwo.

Rozprawę doktorską rozpoczyna krótki „Wstęp", w którym Autorka, w oparciu o piśmiennictwo, przypomina najważniejsze informacje związane z diagnostyką obrazową spondyloartropatii osiowych (axSpA) za pomocą diagnostyki RTG, TK i MR. Podkreśla, że w 2009 r. badanie MR stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) zostało włączone do protokołu diagnostycznego axSpA, co umożliwiło diagnostykę tych chorób w tzw. fazie przedradiograficznej (w której nie są jeszcze widoczne zmiany na zdjęciach RTG).

Doktorantka zwraca uwagę, że podstawą badania MR w wykrywaniu aktywnych zmian zapalnych w obszarze SKB, są sekwencje supresji tłuszczu (zwłaszcza STIR) oraz sekwencja T1-zależna po podaniu gadolinowego środka kontrastowego. W piśmiennictwie pojawiły się jednak próby zastosowania dodatkowych sekwencji takich jak obrazowanie dyfuzyjne (DWI) oraz perfuzyjne (metodą DCE), które w łączności z sekwencjami konwencjonalnymi tworzą tzw. wieloparametryczne badanie MR stawów krzyżowo-biodrowych. Jednakże wartość takiego protokołu badania nie została jednoznacznie określona, gdyż wyniki różnych autorów są rozbieżne. Kolejną potencjalną metodą udoskonalenia diagnostyki obrazowej axSpA są

systemy komputerowego wspomagania oceny obrazowania (sztuczna inteligencja), które jednakże nie znalazły jak dotąd szerszego zastosowania w diagnostyce axSpA. Rozprawa doktorska lek. Kucybały poświęcona jest zarówno ocenie wartości DWI i DCE w diagnostyce axSpA, jak przedstawieniu własnego oprogramowania wspomagającego wykrywanie zmian w SKB u chorych z axSpA.

W rozdziale „Cele" Autorka formułuje cel ogólny, którym jest „ocena przydatności badania wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych".

Cele szczegółowe zostały natomiast sformułowane bardziej precyzyjnie:

1. Przeprowadzenie szczegółowego przeglądu aktualnych wytycznych wykrywania i monitorowania spondyloartropatii osiowych, w tym zastosowania metod obrazowych i kierunków ich rozwoju.
2. Ocena wiarygodności sekwencji dyfuzyjnej DWI wraz z mapami ADC oraz sekwencji perfuzyjnej DCE w wykrywaniu aktywnych zmian zapalnych, w porównaniu z sekwencją STIR.
3. Ocena skuteczności detekcji zmian zapalnych w sekwencji STIR za pomocą własnego półautomatycznego algorytmu.

Dalszą część rozprawy stanowią publikacje cyklu doktorskiego uzupełnione przez Autorkę krótkimi omówieniami streszczającymi ich treść.

W pierwszej publikacji cyklu lek. Kucybała wraz ze współpracownikami przeprowadzili analizę bazy PubMed-MEDLINE pod kątem najbardziej aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych na temat diagnostyki obrazowej axSpA. Przedstawiono najbardziej miarodajne wytyczne towarzystw EULAR *(European League Against Rheumatism)* i ASAS *(Assessment of SpondyloArthritis International Society)* dotyczące zastosowania metod obrazowych (RTG, TK, MR, USG, scyntygrafia, obrazowanie hybrydowe) w rozpoznawaniu i monitorowaniu axSpA. Spośród w/wym. badań obrazowych EULAR i ASAS rekomendują tylko RTG i MR, przy czym określają ich skuteczność jako umiarkowaną. Dlatego w artykule Doktorantki przedstawiono też aktualny stan wiedzy na temat wieloparametrycznego badania MR w axSpA, z uwzględnieniem obrazowania dyfuzyjnego (DWI) i perfuzyjnego (DCE), a także niskodawkowego badania TK. Omówiono też przedstawione w piśmiennictwie metody półilościowe oceny zmian MR, RTG i TK w axSpA oraz metody ilościowe, takie jak pomiar współczynnika ADC w badaniu DWI oraz pola pod krzywą w badaniu DCE. Podkreślono, że wyniki zastosowania tych metod były niejednoznaczne i sprzeczne, co wskazuje, że wymagają one dalszych dokładniejszych badań.

W drugim artykule Doktorantka wraz ze współpracownikami zanalizowali użyteczność sekwencji DWI/ADC oraz obrazowania perfuzyjnego metodą DCE w diagnostyce aktywnego procesu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) w axSpA, w porównaniu do standardowej sekwencji STIR; na podstawie badań MR 49 pacjentów z podejrzeniem axSpA (z czego 23 spełniało kryteria obrazowe axSpA wg ASAS). Autorzy przedstawili własny protokół badania i postprocessingu MR, z uwzględnieniem sekwencji DWI (wraz z mapą ADC) oraz obrazowania perfuzyjnego DCE (za pomocą sekwencji eTHRIVE). Badania MR były oceniane niezależnie przez dwóch badaczy. Stwierdzono wysokie wskaźniki dokładności i czułości sekwencji DWI/ADC i DCE, jednak przy stosunkowo niskiej swoistości, zwłaszcza w przypadku sekwencji DWI i map ADC. Ponadto zgodność między oceną 2 badaczy zmian SKB w DWI/ADC i DCE była wyraźnie niższa niż przy ocenie sekwencji STIR. Na tej podstawie autorzy uważają, że aktualnie nie ma podstaw do włączenia sekwencji DWI/ADC i DCE do protokołu obrazowania przy podejrzeniu axSpA.

W trzeciej publikacji cyklu Doktorantka i współpracownicy dokonali oceny algorytmu do półautomatycznej detekcji obrzęku szpiku kostnego w zapaleniu SKB u pacjentów z axSpA. Przedstawili szczegółowo metodę analizy kości tworzących SKB w oparciu o segmentację i detekcję zmian zapalnych w precyzyjnie wyznaczonych obszarach zainteresowania (ROI). Wyniki porównano z manualną oceną dokonaną przez dwóch niezależnych badaczy, stosując porównania piksel-piksel i kwadrant-kwadrant. Szczegółowa analiza statystyczna wykazała zbieżność wyników analizy detekcji półautomatycznej i manualnej, co wskazuje, że algorytm półautomatyczny może stać się narzędziem wspomagającym ocenę radiologa. Słabą stroną pracy jest mała liczebność grupy badanej (zaledwie 11 pacjentów), dlatego autorzy słusznie wyciągają ostrożne wnioski, podkreślając, że oceniany algorytm wymaga dalszej, bardziej dokładnej analizy.

Omówione powyżej trzy publikacje stanowią całościowe wartościowe opracowanie zagadnienia wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego w spondyloartropatiach osiowych. Doktorantka podchodzi jednak do wyników cyklu w sposób wyważony, o czym świadczy rozdział „Ograniczenia badania", w którym Autorka przyznaje, że liczebność grup badawczych była niezbyt wielka, co wynikało z trudności zebrania odpowiednio dużej liczby chorych spełniających kryteria włączenia. Ponadto Doktorantka zwróciła uwagę na niepełność aktualnych kryteriów ASAS, które uwzględniają wyłącznie zmiany obrzękowe; utrudniło to kwalifikację pacjentów do grupy aktywnego zapalenia SKB.

Rozprawę kończą „Wnioski", w liczbie 3, które stanowią odpowiedź na szczegółowe cele pracy, choć sądzę, że mogłyby być sformułowane bardziej zwięźle. We wniosku 1 Doktorantka zauważa, że standardowe metody obrazowe w axSpA, rekomendowane przez towarzystwa naukowe EULAR i ASAS mają ograniczoną skuteczność, co wskazuje na zasadność wieloparametrycznego badania MR, z uwzględnieniem dodatkowych sekwencji obrazowania. Jednak we wniosku 2 Autorka na podstawie uzyskanych wyników stwierdza, że sekwencje DWI/ADC i DCE mają niższą wiarygodność niż standardowa sekwencja STIR. We wniosku 3 Doktorantka pisze, że zaproponowany własny półautomatyczny algorytm oceny obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR, może stać się wiarygodnym narzędziem wspomagającym ocenę radiologa aktywnych zmian zapalnych w axSpA.

Pod względem klinicznym wnioski stanowią pewne rozczarowanie, gdyż wskazują, że poszerzenie i obiektywizacja oceny zmian SKB w axSpA jest jeszcze daleką perspektywą, jednak ich sformułowanie świadczy o rzetelności naukowej Doktorantki.

Rozprawę doktorską kończy spis uzupełniającego piśmiennictwa (24 pozycje), cytowanego we „Wstępie", omówieniu jednego z artykułów i w rozdziale „Ograniczenia badania".

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lek. Iwony Kucybały jest wartościowym, rzetelnie zrealizowanym opracowaniem ważnego zagadnienia, przynoszącego wyniki ważne pod względem poznawczym i klinicznym. Tworzący ją cykl publikacji stanowi zwartą całość, opartą o starannie przemyślane hipotezy badawcze i cele, zrealizowaną rzetelnie pod względem metodycznym. Drobne uwagi, które zgłosiłem w tekście recenzji, nie mają istotnego wpływu na całościową wysoką ocenę pracy. \

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Iwony Kucybały pt. "Zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych" spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym.

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum o dopuszczenie lek. Iwony Kucybały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marek Sąsiadek