

Dr hab. n. med. Sebastian Majewski, prof. UMŁ
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Pneumonologii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

Łódź, 21.02.2024.

Recenzja

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne lek. Olgi Truby pt. „Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej
w diagnostyce przewlekłego kaszlu u osób dorosłych” napisanej pod kierunkiem
dr hab. n. med. Marty Dąbrowskiej**

CHARAKTERYSTYKA FORMALNA ROZPRAWY

Rozprawa została przygotowana w formie cyklu trzech powiązanych tematycznie zespołowych prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu (łączny IF=7,244, MEiN 123 punkty). We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką i zgodnie z deklaracjami jej wkład pracy wynosił 60% w pierwszej i drugiej publikacji i 55% w przypadku trzeciej publikacji.

Dodatkowo wstęp, materiał i metody, założenia i cele pracy, podsumowanie wyników, i wnioski zostały przygotowane w formie klasycznej monografii. Ta część wraz z piśmiennictwem, streszczeniami w języku polskim, angielskim, wykazem stosowanych skrótów oraz oświadczeniami współautorów o wkładzie pracy obejmuje 73 strony. Nie jest ona obligatoryjna, ale stanowi wartościowe podsumowanie i istotnie ułatwia całościową ocenę rozprawy doktorskiej.

OCENA MERYTORYCZNA ROZPRAWY

Przewlekły kaszel (PK), trwający ponad 8 tygodni, stanowi bardzo częsty problem w praktyce klinicznej i odpowiada za dużą część przyczyn konsultacji lekarskich. Problem PK dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych. Dane epidemiologiczne wskazują, że PK dotyczy około 4-10% dorosłych na świecie i może prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych, zarówno fizycznych, psychicznych, jak i społecznych, z jednoczesnym pogorszeniem jakości życia, co czyni problem PK bardzo istotnym z punktu widzenia codziennej praktyki lekarskiej. Najczęstszą przyczyną PK jest palenie papierosów i związane z nim przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekłe choroby płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), przewlekłe infekcje, rozstrzenie oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc, nowotwory płuc). Kaszel może być również działaniem niepożądanym stosowanej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi - angiotensin converting enzyme inhibitors), co zdarza się stosunkowo często w przypadku tej grupy leków, szacunkowo u 5% do 15% leczonych. U osób niepalących papierosów oraz niestosujących ACEi, u których radiogram klatki piersiowej (RTG klp) jest prawidłowy, do najczęstszych przyczyn PK należą astma, choroba refluksowa przełyku (GERD - gastroesophageal reflux disease) oraz zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych (UACS - upper airway cough syndrome). Diagnostyka PK u dorosłych rozpoczyna się od wnikliwego badania podmiotowego i przedmiotowego. W ramach wywiadów medycznych należy ocenić narażenie na czynniki spustowe, mogące wywoływać kaszel, objawy towarzyszące, charakter kaszlu oraz efekty wcześniejszych prób leczenia. Według aktualnych rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS - European Respiratory Society) podstawowe badania dodatkowe w diagnostyce różnicowej PK to RTG klp oraz badanie spirometryczne. Wybór kolejnych badań w poszerzonej diagnostyce uzależniony jest od danych z wywiadów oraz badania przedmiotowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK klp) nie jest badaniem zalecanym rutynowo. Jako uzasadnienie takiego zalecenia autorzy rekomendacji ERS zwracają uwagę na fakt, że dotychczas brak jest dokładnych danych pozwalających na

powiązanie zmian wykrytych w TK klp z rzeczywistymi przyczynami kaszlu oraz na zwiększone ryzyko powstawania nowotworów w wyniku narażenia na promieniowanie jonizujące związane z badaniem TK. Z drugiej strony TK klp jest obecnie kluczowym badaniem obrazowym w diagnostyce wielu chorób układu oddechowego, w tym tych, których objawem może być PK.

W powyższym kontekście wybór obszaru badawczego do eksploracji w przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej jest ważny dla rozwoju nauk medycznych i wpisuje się w bardzo aktualną dyskusję nad rolą TK w diagnostyce i leczeniu PK. Przedstawione dane i problematyka badawcza zaprezentowana w pracy doktorskiej pt. **„Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej w diagnostyce przewlekłego kaszlu u osób dorosłych”** jawią się jako bardzo interesujące i istotne z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej.

W przedstawionej do recenzji rozprawie Doktorantka zawarła trzy powiązane ze sobą tematycznie publikacje, których cele stanowiły:

1. Analiza przydatności diagnostycznej RTG klp w odniesieniu do wyników TK klp jako „złotego standardu” diagnostyki obrazowej chorób klatki piersiowej u dorosłych z PK.
2. Ocena wpływu wyników badań TK klp na dalsze postępowanie u dorosłych z PK trudnym do leczenia.
3. Ustalenie grupy chorych, u której wykonanie TK klp w toku diagnostyki przyczyn PK jest szczególnie przydatne.
4. Ocena wpływu obecności przepukliny rozworu przełykowego (HH - hiatal hernia) wykazanej w TK klp, na ciężkość, nasilenie i skuteczność leczenia PK związanego z refluksem żołądkowo-przełykowym (GER - gastroesophageal reflux).

Badania Doktorantki zostały przeprowadzone metodą retrospektywnej analizy danych klinicznych pacjentów przyjętych z powodu PK w latach 2010-2021 do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W pierwszym badaniu zawartym w rozprawie, zatytułowanym *"Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?"* Doktorantka objęła analizą 59 chorych, niepalących papierosów, u których w toku diagnostyki przyczyn PK stwierdzono prawidłowy obraz RTG klp oraz wykonano TK klp. Według wiedzy Autorów badania była to pierwsza tego typu analiza porównująca czułość i dokładność RTG klp z TK klp w ustalaniu przyczyn PK u dorosłych. Innymi słowy celem pracy była ocena czy RTG klp jest wystarczające do ustalenia przyczyny PK. Ocena wyników TK klp pozwoliła wyodrębnić dwie grupy: 1) osoby z prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG klp oraz 2) osoby z fałszywie prawidłowym wynikiem RTG klp, u których wykazano istotne nieprawidłowości w TK klp. Na tej podstawie obliczono wartość predykcyjną wyniku negatywnego (ang. *negative predictive value*, NPV) jako stosunek liczby chorych z prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG klp do liczby wszystkich pacjentów z prawidłowym wynikiem RTG klp oraz wykonaną TK klp. U 21 chorych (21/59, 35,6 %) z prawidłowym wynikiem RTG klp wykazano istotne nieprawidłowości w TK klp. Wyliczona wartość NPV dla RTG klp w diagnostyce przyczyn PK wyniosła 64%, co stanowi relatywnie niską wartość. Na podstawie uzyskanych w tej retrospektywnej analizie wyników Doktorantka wnioskuje, że RTG klp wydaje się niewystarczająco czułym badaniem obrazowym w diagnostyce różnicowej PK u dorosłych.

W drugim badaniu wchodzącym w skład rozprawy pod tytułem: *"Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study"* Doktorantka dokonała oceny przydatności RTG klp w postępowaniu z chorymi z PK trudnym do leczenia. Do tej analizy włączono większą grupę 189 chorych, u których w toku diagnostyki przyczyn PK wykonano zarówno RTG klp jak i TK klp. Dokonano analizy statystycznej

obliczając czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku ujemnego i dodatniego (NPV i PPV) oraz trafność diagnostyczną RTG kłp w oparciu o wyniki TK kłp traktowanej jako „złoty standard”. Ponadto oceniono wpływ wykazanych w TK kłp nieprawidłowych zmian, istotnych dla przyczyny kaszlu, na modyfikację dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W badanej grupie RTG kłp wykazał nieprawidłowości u 23 chorych (23/189, 12,2%), natomiast u 166 chorych (166/189, 87,8%) był prawidłowy. W TK kłp potwierdzono prawidłowy obraz RTG kłp u 141 chorych (141/166, 84,9%), natomiast u 25 (26/166, 15,1%) wykazano zmiany, które mogą stanowić przyczynę PK i u tych chorych zmodyfikowano dalsze postępowanie. Wśród ujawnionych w TK kłp nieprawidłowości u 8 chorych stwierdzono przepuklinę rozworu przełykowego (HH - hiatal hernia), u 1 chorego pogrubienie ścian oskrzeli z towarzyszącymi zagęszczeniami mięszkowymi, u 1 chorego deformację tchawicy i ścian oskrzeli, u 1 chorego mnogie guzki płuc (MPN - multiple pulmonary nodules), u 1 chorego zagęszczenia typu mlecznej szyby, zagęszczenia typu pączkującego drzewa u 5 chorych, w tym u 1 chorego współistniejące z rozstrzeniami oskrzeli, u 1 chorego MPN z towarzyszącymi zagęszczeniami mięszkowymi oraz powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, rozstrzenie oskrzeli u 2 chorych, zagęszczenia siateczkowe z towarzyszącym obrazem plastra miodu oraz pociąganiem oskrzeli u 1 chorego, guzek >10 mm średnicy o spikularnych granicach u 1 chorego oraz uszkodzenie przepony z wtórną przepukliną u 1 chorej. Czułość, swoistość, PPV, NPV i trafność diagnostyczna wynosiły odpowiednio: 24,2%, 90,4%, 34,8%, 84,9% i 78,8%. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wnioskuje, że RTG kłp wykazuje ograniczoną przydatność diagnostyczną w diagnostyce różnicowej przyczyn PK trudnego do leczenia, a TK kłp może dostarczyć dodatkowych istotnych danych, które mogą wpływać na dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z PK.

Przeprowadzone przez Autorkę w ramach pracy doktorskiej trzecie badanie zatytułowane: „Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?” dotyczyło 45 pacjentów z PK i GER, u których w wykonanej TK kłp oceniono obecność HH i jej wpływ

na nasilenie i skuteczność leczenia PK. HH wykazano u 26,6% pacjentów z PK i GER. Co ciekawe, nie wykazano różnic pomiędzy chorymi z i bez HH pod względem cech klinicznych, czasu trwania oraz nasilenia kaszlu mierzonych odpowiednio za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS - visual analogue scale), a także jakości życia związanej z kaszlem mierzonej wg Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Ujawniono umiarkowaną pozytywną korelację pomiędzy największym strzałkowym wymiarem worka przepuklinowego a nasileniem kaszlu ($\rho=0,692$, $p=0,013$) oraz czasem trwania kaszlu ($\rho=0,720$, $p=0,008$). Ponadto skuteczność terapii przeciwrefluksowej (mierzona wzrostem LCQ) była wyższa u chorych, u których nie stwierdzono obecności HH. Ponadto wykazano silną negatywną korelację pomiędzy największym wymiarem wrót przepukliny a wzrostem LCQ ($\rho=-0,764$, $p=0,004$), co sugeruje, że wielkość wrót przepukliny może wpływać na brak skuteczności leczenia PK w tej grupie. Podsumowując uzyskane w tej analizie retrospektywnej wyniki Doktorantka sugeruje, że obecność HH wykazanej w TK kłp wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwrefluksowe u pacjentów z PK i GER, a rozmiar HH może być związany z większym nasileniem oraz dłuższym czasem trwania PK w tej grupie chorych.

Łącznie wszystkie 3 przeprowadzone kohortowe badania retrospektywne umożliwiły ocenę przydatności RTG kłp oraz TK kłp, w diagnostyce przyczyn PK u osób dorosłych i pozwoliły na sformułowanie przez Doktorantkę następujących wniosków płynących z przedstawionej rozprawy doktorskiej:

1. RTG kłp wykazuje ograniczoną trafność diagnostyczną u dorosłych z PK, w związku z tym wydaje się, że jest to badanie niewystarczające do wykluczenia istotnych przyczyn PK u dorosłych.
2. TK kłp może dostarczyć istotnych danych i wpłynąć na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u dorosłych z PK trudnym do leczenia.

3. Szczególną korzyść z dodatkowego wykonania TK klp mogą osiągnąć osoby powyżej 62 r życia.

4. Ocena obecności i rozmiarów przepukliny rozworu przełykowego przepony w TK klp może być przydatna u pacjentów z PK związanym z GER, ponieważ może być związana z dłuższym i cięższym przebiegiem PK oraz gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwrefluksowe u tych chorych.

UWAGI KRYTYCZNE

Nie mam istotnych uwag krytycznych. Nadmienię jedynie, że wiele z ważnych znalezisk płynących ze wszystkich prac zawartych w dysertacji pochodzi z analizy wyników stosunkowo niedużych, jednośrodkowych i retrospektywnych badań kohortowych, które przez swoją konstrukcję charakteryzują się nieodłącznymi ograniczeniami, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników i formułowaniu wniosków. Wskazują one jednocześnie na potrzebę przeprowadzenia w przyszłości odpowiednio zaprojektowanych i dużych badań prospektywnych celem potwierdzenia wyników uzyskanych przez Autorkę. Należy jednak nadmienić, że Doktorantka wskazuje na ograniczenia swojej pracy badawczej w dyskusji, co świadczy o jej zdolności krytycznego spojrzenia i dojrzałości naukowej.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani lek. Olgi Truby stanowi wartościowy wkład w dziedzinie badań nad problemem klinicznym PK. Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że RTG klp wykazuje ograniczoną trafność diagnostyczną u dorosłych diagnozowanych z powodu PK i w związku z tym jest to badanie obrazowe niewystarczające do wykluczenia wszystkich istotnych przyczyn PK w diagnostyce różnicowej prowadzonej u osób dorosłych. Jednocześnie wyniki badań Doktorantki potwierdzają, że TK klp może dostarczyć istotnych danych i wpłynąć na

postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u dorosłych z PK trudnym do leczenia, w tym w grupie chorych z PK związanym z GER i współistniejącą HH.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska odzwierciedla wysoki poziom przygotowania teoretycznego Doktorantki, umiejętność wskazania problemu badawczego i opanowanie warsztatu metodologicznego pozwalającego na jego realizację. Jednocześnie przedłożona do recenzji praca spełnia również wszystkie kryteria formalne rozprawy doktorskiej.

WNIOSEK

Recenzowana rozprawa doktorska Pani lek. Olgi Truby pt. „Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej w diagnostyce przewlekłego kaszlu u osób dorosłych” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. Olgi Truby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 21 lutego 2024



Dr hab. n. med. Sebastian Majewski, prof. UML