

Dr hab. n. med. Beata Ewa Chrapko

Lublin, 18.08.2020 r.

Katedra i Zakład Medycyny Nuklearnej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**Lek. med. Pawła Cichockiego pt. „Ocena przydatności dodatkowych parametrów**

**dynamicznej scyntygrafii nerek w diagnostyce uro/ nefropatii zaporowej”**

**pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Jacka Kuśmierka**

Scyntygrafia dynamiczna nerek – renoscyntygrafia, jest jednym z najczęściej wykonywanych badań klasycznej medycyny nuklearnej. Odpowiada ona na wiele istotnych pytań klinicznych. Z uwagi na niewielkie narażenie pacjenta na promieniowanie jonizacyjnego w trakcie badania oraz szybką eliminację radiofarmaceutyku z ustroju można to badanie powtarzać wielokrotnie, z tego też powodu stosowana jest często w praktyce pediatrycznej i diagnostyce nerki przeszczepionej. Jednym z częstszych wskazań do tego badania jest ocena zastojów moczu. W przypadku upośledzonego odpływu moczu z nerki możemy mieć do czynienia z uropatią zaporową, a w przypadku przewlekania się tego procesu może dojść do uszkodzenia nefronu i nefropatii zaporowej. Schorzenia te jednak są trudne do różnicowania za pomocą renoscyntygrafii, nawet z zastosowaniem testów farmakologicznych.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. med. Pawła Cichockiego została zrealizowana w ramach Studiów Doktoranckich w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Jacka Kuśmierka. Należy do prac z dziedziny medycyny i obejmuje zagadnienia z zakresu medycyny nuklearnej o tematyce poruszającej zastosowanie dynamicznej scyntygrafii nerek w diagnostyce uro- i nefropatii zaporowej.

Rozprawa doktorska lek. med. Pawła Cichockiego licząca 108 stron, jest zredagowana w sposób klasyczny dla tego rodzaju prac. *Wstęp* jest poprzedzony *Wykazem Skrótów*, *Spisem Tabel* oraz *Spisem Rycin*. Na 42 stronach *Wstępu* Autor zawarł informacje na temat radioizotopowych badań nerek. Dalej Autor określa *Cele pracy*, po nich następuje opis *Metodyki* i *Materiału* na 13 stronach, *Wyników* badań na 11 stronach i 13-stronicowa *Dyskusja*. *Wnioski*, *Streszczenie* w języku polskim i angielskim zawarte jest na 10 stronach, *Piśmiennictwo* obejmuje 8 stron. Dodatkowo do pracy dołączona jest kopia zgody Komisji Bioetycznej.

Rozprawa została przygotowana starannie. Należy podkreślić przejrzystą formę pracy i bardzo dobrą redakcję tekstu. *Wstęp* zawiera *Wprowadzenie*, w którym Autor w syntetyczny sposób przedstawia kluczowe wiadomości na temat dynamicznej scyntygrafii nerek wraz z powszechnie stosowanymi w jej ocenie parametrami oraz wprowadza pojęcia nefropatii i uropatii zaporowej. Doktorant wskazując niezaprzeczalną zawodność stosowanych ocen, proponuje użycie trzech dodatkowych parametrów wygenerowanych przy pomocy autorskiego programu komputerowego. Jeden z nich – wskaźnik wydolności nerki (KEi) jest nowym, oryginalnym parametrem, natomiast dwa pozostałe: czas przejścia radiofarmaceutyku przez całą nerkę (MTT) oraz warstwę korową (PTT), są znane już z literatury. Następnie w bardzo ciekawy sposób przedstawiony jest rys historyczny dotyczący radioizotopowych badań nerek z przytoczonymi osiągnięciami naukowców, nierzadko noblistów, zarówno w zakresie radiofarmacji jak i w zakresie technik detekcji i przetwarzania danych scyntygraficznych. W podrozdziale poświęconym dynamicznej scyntygrafii nerek omówione są współczesne radiofarmaceutyki nerfotropowe, technika badania oraz testy farmakologiczne. Szczególnie dokładnie przedstawiane są warianty testu diuretycznego oraz możliwość oceny i różnicowania uropatii zaporowej całkowitej i częściowej. Podrozdział *Analiza danych scyntygraficznych* zawiera informacje dotyczące oceny krzywych renograficznych w różnych schorzeniach nerek oraz klasycznych parametrów ilościowych renoscyntygrafii z uwzględnieniem różnic wynikających ze stosowania odmiennych radiofarmaceutyków. Dekonwolucyjna analiza krzywych renograficznych zawarta na kolejnych stronach tego podrozdziału wyjaśnia między innymi jak powstaje kształt krzywych renograficznych oraz przytacza możliwości oceny parametrów takich jak: MTT, PTT, GFR, ERPF i TER. Autor sporo miejsca poświęca zagadnieniom

związanym z wyznaczaniem klirensowej funkcji nerek, z omówieniem metody Rehling'a, bazującej na teorii Rutlanda. Ostatni podrozdział wstępu przedstawia miejsce renoscyntygrafii we współczesnej diagnostyce urologicznej i nefrologicznej. Autor opisuje również inne metody izotopowe oceny nerek i przytacza podstawowe dane dozymetryczne w zależności od stosowanej diagnostyki radiologicznej oraz technik radioizotopowych w zależności od zastosowanego radiofarmaceutyku.

Ogólnym celem pracy była ocena możliwości poszerzenia potencjału diagnostycznego dynamicznej scyntygrafii nerek w zakresie rozpoznawania i różnicowania uropatii oraz nefropatii zaporowej. Autor sformułował 4 cele szczegółowe, które posłużyły do realizacji celu ogólnego. Są nimi: utworzenie oryginalnego programu umożliwiającego ocenę funkcji klirensowej nerek za pomocą autorskiego parametru – wskaźnika wydolności nerek (KEi) oraz czasów przejścia radiofarmaceutyku przez całą nerkę (MTT) oraz jej warstwę korową (PTT), wyznaczenie wartości normatywnych dla parametrów KEi, MTT i PTT w odniesieniu do radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc-EC}$  i ocena ich wiarygodności, określenie skuteczności diagnostycznej powyższych parametrów w zestawieniu ze standardową oceną badania dynamicznego nerek oraz wartościami eGFR oraz zastosowanie wybranych parametrów w grupie pacjentów, u których rutynowe parametry scyntygrafii dynamicznej nerek nie pozwalają na skuteczną diagnostykę uro- i nefropatii zaporowej. W mojej opinii cele rozprawy zostały sformułowane prawidłowo, logicznie i są adekwatne do zawartości rozprawy. Materiał kliniczny przedstawiony w Pracy stanowiło 226 osób, podzielonych na dwie grupy badane. Grupę I stanowiło 20 osób zdrowych, grupę II - 206 dorosłych pacjentów wybranych retrospektywnie. Pacjenci grupy II zostali podzieleni na trzy podgrupy: IIA stanowiło 92 pacjentów z aktualnymi, wykonanymi w okresie 1 tygodnia od badania scyntygraficznego wynikami poziomu kreatyniny w surowicy, IIB stanowiło 62 pacjentów bez cech uropatii i nefropatii zaporowej zaś grupę IIC stanowiło 72 pacjentów z brakiem lub śladową funkcją jednej nerki ( $\text{SF} < 10\%$ ) lub z cechami uropatii zaporowej obu nerek ocenianych standardowo.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono scyntyografię dynamiczną nerek w protokole standardowym, w niektórych przypadkach uzupełniając o test z Furosemidem F+20. Analiza danych była wykonana w sposób typowy dla tego rodzaju badania z oceną jakościową oraz

z oceną wskaźników: Tmax, T1/2 oraz względnego procentowego udział każdej nerki w fazie przewagi wychwytu (SF). Wyodrębniono pacjentów ze scyntygraficznymi cechami uropatii i nefropatii zaporowej. Uropatię zaporową zdefiniowano jako brak spadku krzywej renograficznej lub spadek mniejszy niż 50% po podaniu diuretyku w stosunku do badania podstawowego. Za nerki nefropatyczne uznano obecność dwóch z trzech kryteriów: SF<42%, Tmax >6 lub defekty gromadzenia radiofarmaceutyku w obwodowych częściach nerki w ocenie wizualnej fazy mięszkowej. Dodatkowo przeprowadzono analizę danych za pomocą autorskiego programu powstałego w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Doktorant szczegółowo opisuje sposób wyboru regionów służących dalszej analizie w tym programie oraz sposób wyznaczania dodatkowych parametrów w tym autorskiego wskaźnika wydolności nerki KEi oraz MTT, PTT i eGFR. Metody stosowane w pracy zostały przedstawione jasno i precyzyjnie. Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą właściwie dobranych testów statystycznych.

Wyniki uzyskane w grupie I - kontrolnej, były prawidłowe, zarówno w zakresie oceny wzrokowej jak i parametrów standardowych. Średnie wartości parametrów dodatkowych plus dwa odchylenia standardowe dla KE oraz 3 odchylenia standardowe dla MTT i PTT uznano za wartości normatywne. Oceniając wiarygodność badanych parametrów KEi, MTT i PTT Doktorant przeanalizował powtarzalność wyników, w tym celu dane z grupy IIA opracowano dwukrotnie przez niezależnych operatorów, a współczynniki korelacji rang Spearmana zostały użyte jako miara powtarzalności parametrów. Najwyższe korelacje zaobserwowano dla wskaźników KEi ( $r_s=0,99$ ) i MTT ( $r_s=0,98$ ). Wszystkie badane wskaźniki wykazywały wysoką istotność statystyczną. Wartości parametrów w grupie IIB (u pacjentów bez cech nefro- czy uropatii zaporowej) zestawiono z wartościami normatywnymi uzyskanymi w grupie I. Wskaźnik KEi w grupie IIB w 95% mieścił się w granicach normy, wskaźnik MTT w 81%, lecz cechował się większym rozrzutem, zaś wskaźnik PTT w 91% nerek był w normie. Doktorant wykazał istotną korelację pomiędzy eGFR% każdej z badanych nerek w podgrupie IIA z wartościami KEi, MTT i PTT. Wyniki KEi silnie korelowały z eGFR% ( $r_s=0,84, p<0,0000001$ ), korelacja ta była istotnie bardziej ścisła niż korelacje PTT i SF z eGFR%. Wyniki KEi i eGFR% były zgodne – tzn. obie prawidłowe lub obie nieprawidłowe w 83%. Badając zastosowanie wskaźnika KEi, Doktorant

stwierdził, że w grupie IIC zastosowanie wskaźnika KEi zmieniło kwalifikację ponad 1/3 badanych nerek, w większości przypadków oznaczało to skorygowanie rozpoznania z uropatii na nefropatie zaporową, bez cech nefropatii w klasycznych parametrach scyntygraficznych. Badając parametr MTT, zauważono, że w 99% nerek bez uropatii zaporowej wartość tego parametru była niższa niż 430 s. jak zauważa Autor, może to stanowić przydatną informację w sytuacjach, gdy przeprowadzenie testu diuretycznego jest ryzykowne lub jest on nie diagnostyczny.

W rozdziale *Dyskusja*, Doktorant omówił własne wyniki badań i umiejętnie skonfrontował je z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o jego naukowej dojrzałości. Kładzie on wysoki nacisk na powtarzalność opracowanych parametrów dodatkowych, możliwość zastosowania ich w opcji post-processingu, a przede wszystkim niewymagających zmiany protokołu badania czy dodatkowych rejestracji.

Uzyskane przez Doktoranta rezultaty badań były podstawą do sformułowania sześciu końcowych wniosków, zgodnych z celami pracy. Autor podkreśla, że opracowany autorski program Zakładu umożliwi w prosty i wysoce powtarzalny sposób wyznaczenie dodatkowych parametrów scyntygrafii dynamicznej nerek takich jak MTT i PTT, zaś autorski wskaźnik KEi jest parametrem proporcjonalnym do funkcji klirensowej nerki i dobrze koreluje z jej wydolnością. Wskaźnik ten jako parametr bezwzględny pozwala na diagnostykę nefropatii w sytuacjach kiedy standardowe parametry badania są zawodne, cechuje się wyższym potencjałem diagnostycznym niż PTT, może być przydatny w diagnostyce nerki nietypowej wielkości. Wskaźnik MTT może być pomocny do wykluczenia uropatii zaporowej, bez konieczności stosowania testu diuretycznego.

Piśmiennictwo, w liczbie 102 publikacji, uporządkowane w kolejności alfabetycznej jest odpowiednio dobrane do tematu, obejmuje zarówno prace autorów polskich, jak i zagranicznych. Przy czym około 16% pozycji literatury pochodzi z ostatnich dziesięciu lat. Streszczenie zostało napisane zwięźle, są w nim omówione założenia, metody i wyniki badań własnych, a zakończone jest istotnymi wnioskami.

Praca zawiera 8 tabel oraz 28 rycin ukazujących się we wszystkich częściach Dysertacji. Są one estetyczne, czytelne i pomocne dla czytającego.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie zauważyć, że jedynie 16% piśmiennictwa pochodzi z ostatnich 10 lat. Jest to jednak zrozumiałe, ponieważ Autor cytował kanon literatury poświęconej badaniom scyntygraficznym nerek. Ciekawa byłaby również informacja zwrotna od odbiorców klinicznych, zwłaszcza u pacjentów z jedną czynną nerką lub obustronnym zaburzeniu funkcji nerek. Mam nadzieję, że Autor w przyszłych publikacjach na ten temat uwzględni dalsze postępowanie kliniczne z tymi pacjentami. Rozumiem, że obecnie przekraczało by to zakres prezentowanej pracy. Z zainteresowaniem przychylam się do planów Doktoranta na zastosowanie dodatkowych wskaźników, zwłaszcza KEi w badaniach u dzieci oraz w różnicowaniu nerki małej i marskiej.

### **Podsumowanie**

Reasumując, rozprawę doktorską lek. Pawła Cichockiego oceniam bardzo wysoko. Opracowanie metod pozwalających na bezwzględną ocenę czynności mięszu nerkowego w oparciu jedynie o dane scyntygraficzne jest wysoce celowe. Zastosowanie własnego programu Zakładu oraz autorskiego parametru KEi przy zoptymalizowaniu parametrów MTT i PTT umożliwiło poszerzenie oceny funkcji nerek, bez dodatkowego obciążenia pacjenta i zespołu wykonującego badanie. W doborze tematu i podejściu do niego widoczna jest wyraźna, godna naśladowania relacja Mistrz-Uczeń w odniesieniu do Promotora i Doktoranta. Pomysł pracy, jest oryginalny, aczkolwiek oparty na wieloletniej doskonałej i znanej w Polsce i na Świecie praktyce Zakładu Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wykonanie pracy jest bardzo solidne, a wyniki praktycznie, ważne, mogą i powinny być wykorzystane w codziennej praktyce. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi wartościowy, oryginalny dorobek naukowy. Doktorant wykazał się znajomością przedmiotu badań, umiejętnością dojrzałego i logicznego rozumowania oraz konsekwencją w realizacji założonego celu. Rozwiązał samodzielnie postawiony problem badawczy.

Praca charakteryzuje się zgodnością co do tytułu i zawartej treści oraz postawionych celów i końcowych wniosków. Wnioski kończące rozprawę wskazują, że cel pracy został w pełni osiągnięty.

Oceniając Dysertację lek. Pawła Cichockiego, chciałabym podkreślić estetykę tej pracy, wysiłek Doktoranta włożony w opracowanie tabel i rycin, dbałość o detale, a w szczególności o język, którym posługuje się Doktorant, co sprawia, że pracę czyta się z wielką przyjemnością. Doktorant w pełni wykazał umiejętność samodzielnego myślenia, ma dobre przygotowanie w zakresie podejmowanego tematu, zarówno praktyczne jak i oparte na znajomości piśmiennictwa. Pracę cechuje celowy dobór właściwych metod badawczych. Wnioski z pracy mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne. Autor wykazał, że posiada umiejętność planowania i realizowania badania naukowego.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Pawła Cichockiego w pełni spełnia kryteria wymagane przepisami ustawy dotyczącej prac doktorskich (art. 13 ustawy z 14 marca 2003 roku o tytule i stopniach naukowych). Wobec powyższego zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysokie walory merytoryczne oraz duże znaczenie praktyczne przeprowadzonych badań, jak również wzorowe opracowanie merytoryczne i edytorskie, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

*Z wyrazami szacunku,*



*dr hab. n. med. Beata Ewa Chrapko*