

Oponentský posudek disertační práce:

Fenotypové hodnocení nemocných s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci pomocí HRCT hrudníku

(Prospektivní sledování nemocných v rámci národní výzkumné databáze CHOPN)

MUDr. Eva Kočová
Doktorský studijní program
Radiologie

Obsah disertace:

1. Úvod do problematiky
 - 1.1 Definice, správný popis patofysiologického podkladu CHOPN
 - 1.2 Epidemiologie ..8% populace v ČR
 - 1.3 Rizikové faktory..ne jenom kouření cigaret
 - 1.4 Klinika..dušnost..kašel..dotazník CAT..Exacerbace
 - 1.5 Klasifikace nemocných..ABCD..
 - 1.6 Fenotypy CHOPN. Uvedeno je španělské rozdělení bez možnosti dvou fenotypů u jednoho nemocného a 6 fenotypů dle českého doporučení pro CHOPN. Správně autorka uvádí možnost překryvu fenotypů a tedy možnost, že jeden nemocný má více než jeden genotyp.
- 1.7 Diagnostika CHOPN na CT (dle CT). Senzitivita CT pro diagnostiku emfyzému je až 90%. Uvedeno Fleischnerovo dělení CT obrazu centrilobulárního emfyzému i definice buly (nad 1 cm, stěna široká do 1 mm).
Dále autorka popisuje techniku plicní denzitometrie
Bronchiektasie a jejich obraz na CT.
Tracheobronchomalacie
- 1.8 Diagnostika CHOPN. ..autorka píše, že základním spirometrickým kritériem je limitace FEV₁...zde nesouhlasím. ..základním kritériem je snížení FEV₁/VC max pod 70 % (GOLD 2017) strana 25 dole
- 1.9 Léčba - správně je uvedeno dělení na paušální a personalizovanou, popis indikací k bronchoskopické volumredukci je správný, včetně významu fisur.
- 1.10 Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN (ČMVDCH)

Popis projektu

1. Cíle disertační práce

Chce posoudit, zda CT správně určí fenotypy CHOPN – emfyzematického a s bronchiektasiami.

Cíle:

1. Určit, zda CT rozpozná jednotlivé fenotypy CHOPN, kvantitativně i kvalitativně
2. určit jejich zastoupení ve Výzkumné databázi
3. porovnat, jak odpovídá určení fenotypů klinicky a radiologicky

4. určit přínos CT v zařazení nemocných do fenotypu emfyzematického a bronchiektatického

3.1 Soubor nemocných definuje dle vstupních kritérií ČMVDCH. Správně uvádí, že ne všichni měli CT. Hodnotila tedy zařazené pacienty s CT provedeným z různých důvodů v posledních 5ti letech, kteří měli rovněž vyšetřen reziduální objem (RV) ..čekal bych, že RV měli vyšetřeni všichni.

3.2 Hodnocení CT radiologem

CT hodnotila autorka a následně software Slicer 3D. Emfyzém byl definován jako denzita méně než 950 Hounsfieldových jednotek. Autorka hodnotila jeho heterogenitu či homogenitu a typ emfyzému: centrilobulární, panlobulární a paraseptální, s bulami či bez.

Dále hodnotila přítomnost bronchiektasií a jejich typu, dále šíři stěny bronchů a dále fisury.

3.3. Statistické zpracování je na profesionální úrovni -Vztahy mezi jednotlivými fenotypy a klinickými parametry byly hodnoceny Fisherovým exaktním testem a pomocí neparametrického testu Mann – Whitney. Prolínání jednotlivých fenotypů bylo znázorněno pomocí Vennových diagramů. Statistické zpracování bylo provedeno Institutem biostatistiky a analýzy Masarykovy Univerzity Brno.

4 Výsledky

Autorka nejprve správně definuje soubor a počty nemocných. Ve výzkumné databázi je 784 pacientů. CT vyšetření hrudníku bylo vyhodnoceno u 402 z nich. RV pomocí celotělové pletysmografie bylo provedeno u 359 pacientů ze skupiny 402 pacientů s provedeným CT vyšetřením.

Výzkumný soubor **tedy má 359 nemocných**, 75 % z nich jsou muži, průměrný věk 66 let. Dušnost nad 2 mMMRC a kašel mělo 69 % z nich. Jejich FEV₁ bylo v průměru 43,6 %. Reziduální plicní objem byl průměrně 198 % náležitých hodnot (medián 195 %, rozmezí 112 až 305 %), tedy v pásmu středně významné plicní hyperinflace.

Rozdělení do kategorií CHOPN A-D: A 5,5 %, B 14,5 %, C 6.6 %, D 73,4 %.

Fenotypické rozdělení dle českého doporučení bylo: přítomnost chronické bronchitidy u 63 % osob, známky emfyzému u 76 % nemocných, přítomnost bronchiektázií u 32 % pacientů s těžkým CHOPN. Současné rysy průduškového astmatu a CHOPN vykazovalo 3,5 % nemocných. 16 % CHOPN subjektů mělo kachexii a 33 % pacientů trpělo opakovanými exacerbacemi.

4.8 CT hodnotilo výskyt bronchiektasií u 37 % (v databázi u 32 %) převážně (v 85 %) malého rozsahu. Procenta jsou uvedena z 321 „hodnocených“, není mi jasný rozdíl mezi tímto počtem a celým souborem 359 nemocných s CT a RV.

4.9 CT v hodnocení emfyzému. CT známky emfyzému byly u 75,5 % (v databázi u 76 %). U 65 % z CT poznaných byl emfyzém hodnocen jako heterogenní. Opět autorka uvádí z 327 hodnocených ?? stejný problém jako výše, proč ne z 359?

4.10 Současný výskyt Emfyzému a bronchiektasií byl nalezen u 92 (28,7 %) z 321 hodnocených. Prosim o vysvětlení rozdílu mezi „hodnocenými“ a celkovým počtem nemocných s CT - 359 ?? . – v databázi oba fenotypy byly stanoveny u 23 %

4.11 Překrývání fenotypů u nemocných s CHOPN

- 4.12 Shoda mezi klinickým hodnocením a objektivním s CT.
 Podhodnocení bylo zejména u bronchiektasií 101 (s CT) vs. 25
 Emfyzém byl určen podobně 247 s CT) vs. 224
 Bronchitického fenotypu bylo více při hodnocení CT 225 vs. 188. Zde by mne zajímalo, jak „objektivně,, dle CT stanovila autorka bronchitický fenotyp...asi dle porovnání síly stěny bronchů s doprovodnou arterií a mukoidních impakcí.
- 4.13 Klinický význam přítomnosti vs. nepřítomnosti bronchiektasií. (BE). Rozdíl byl v četnosti kašle (nevýznamně více byl kašel u bronchiektasií), BMI nižší u bronchiektasií, vyšší CAT u bronchiektasií, hodnoceno 321 nemocných.
- 4.14 Přítomnost / nepřítomnost emfyzému (E). E byl častěji u kuřáků, nižšího BMI s kachexií a s dušností, s nižším FEV₁ a vyšším RV.
- 4.15 Současný výskyt emfyzému a BE. E byl u 75 ze 120 s BE. Měli horší symptomy, vyšší stupeň kachexie.
- 4.16 Nakonec autorka porovnává mezi sebou klinicky zjištěnou odezvu na určené fenotypy emfyzematický, bronchiektatický a společný. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi pacienty s emfyzémem, bronchiektázemi či emfyzémem a bronchiektázemi v hodnotách krevního tlaku, saturace O₂, deformitách hrudníku, přítomnosti vedlejších dýchacích fenoménů, intoleranci horizontály, atypických pohybech hrudníku v průběhu dýchání, krepitací, centrální či periferní cyanózy či přítomnosti paličkovitých prstů

5. Diskuze

Autorka nejprve popisuje soubor a porovnává se světovým pracemi. Dále se věnuje CT diagnostice a opakuje že: Bronchiektasie byly CT prokázány u 120 nemocných. Zde je asi vysvětlen rozdíl mezi 321 probandy a celým souborem 359 nemocných, neb BE hodnotili pouze, pokud byly ve více než jednom laloku. V souladu s autorkou považují za významné zjištění značného klinického podhodnocení v posuzování přítomnosti bronchiektázií. Správně rozpoznány klinikem byly jen u 17 pacientů (16,8 %). CT má zde obrovský význam pro přesnou diagnostiku s přímou odezvou na léčbu nemocných.

Emfyzém byl na CT poznán u 247 nemocných, což je u 75 %. Zde nemohu souhlasit s větou: Dynamická hyperinflace je způsobená nádechem před dokonalou expirací..správně má být před nedokonalou expirací. V této části mi chybí uvedení, u kolika byl emfyzematický fenotyp určen v databázi... bylo to u 224 tedy podhodnocení „malé“.

Bronchitický fenotyp byl určen dle síly stěny bronchů a mukoidními impakcemi
 Společný výskyt emfyzému a BE byl u 75 nemocných.

Limitace studie: autorka posuzovala CT scany z různých CT přístrojů, s různou technikou snímání obrazu a CT nebyla dostupná u všech.

6. Závěr:

CT vyšetření by mělo být v současnosti rutinně prováděnou paraklinickou metodou v rámci diagnostiky CHOPN. Hlavní hodnocené parametry s největší klinickou odezvou jsou spolehlivě hodnotitelné na téměř všech CT vyšetřeních zahrnujících oblast hrudníku a nelze je získat jiným způsobem. Podhodnocení bylo prokázáno zejména u bronchiektického fenotypu a částečně i u emfyzematického.

Literatura : 103 citací, recentní, vhodně vybrané

Hodnocení oponenta:

Zvolené téma je vysoce aktuální, jak pro množství osob, které jsou nemocí postiženy, tak i pro nepříznivou prognózu progredujícího onemocnění

Metody zpracování dat splňují kriteria prospektivně plánované studie

Výsledky disertace - práce přináší originální závěry získané na velkém souboru nemocných.

Je přínosem jak pro nemocné v reálném životě, tak i pro další výzkum této časté nemoci.

Autorka prokázala vysokou odbornost, cílevědomost a vytrvalost v realizaci této vědecké práce. Sama odečetla všechna CT a účastnila se aktivně vytváření Výzkumné databáze nemocných s těžkou CHOPN.

Její výsledky jsou v měřítku České republiky unikátní a jistě přesahují domácí rozměr. Splnění cílů disertace

Soudím, že její disertační práce splnila všechny podmínky na ni kladené.

Doporučuji ji přijmout a postoupit jí k obhajobě před vědeckou radou fakulty.

Otázky:

1/ Prosím vysvětlit rozdíly mezi celým souborem 359 nemocných a počtem hodnocených při určení BE (321) a při určení emfyzému dle CT (327)

2/ Jak si vysvětluje autorka, že v určení bronchitického fenotypu bylo při CT hodnocení určeno více těchto nemocných (225) než při klinickém hodnocení (188 nemocných). Nešlo v tomto případě o nadhodnocení ze strany CT?

3/ Jak si vysvětluje autorka, že se nemocní s BE nelišili od nemocných bez BE v kašli i expektoraci, (ani v purulentní expektoraci, ani ve vykašlávání krve),... tedy v tom, co léta učíme naše studenty.

4/ Formální dotaz: Proč jsou tabulky v angličtině ?

Děkuji

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Praha Motol

24. 5. 2017