

prof. dr hab. med. Piotr Lass

Gdańsk, 24.04.2017

Zakład Medycyny Nuklearnej

Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej

Wydział Nauk o Zdrowiu

Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych „Przydatność enterografii magnetyczno-rezonansowej w ocenie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna” autorstwa lek. med. Barbary Tomickiej-Szymańskiej z II Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego napisanej pod promotorstwem dr hab. med. Edyty Szurowskiej, prof. ndzw. GUMed z tegoż Zakładu.

1mo. Uwagi ogólne

Dysertację doktorską kol. Tomickiej-Szymańskiej czyta się dobrze, jest ciekawa, dotyczy zastosowania nowoczesnej, a zbyt mało znanej metody enterografii rezonansu magnetycznego we względnie nieczęstej chorobie, którą jest nieswoiste zapalenie jelit Leśniowskiego-Crohna. Badania zostały wykonane na solidnej grupie 210 chorych z klinicznym podejrzeniem tej choroby.

Przedstawiona do oceny praca liczy sobie 120 strony (czyli w sam raz) manuskryptu niestety rozlatującego się w rękach momentalnie po otwarciu, recenzent sugerowałby wytarzanie introligatora Doktorantki w smole i w pierzu, a następnie pędzanie batogami po majdanie, używając metaforyki Sienkiewicza.

Układ pracy jest typowy, 6 rozdziałów w klasycznych segmentach. Praca zawiera 16 rycin radiologicznych, co jak na pracę poświęconą diagnostyce obrazkowej jest trochę mało i aż 51 tabel, co jest zdecydowanie zbyt dużo. Recenzent w takich przypadkach popada w niepokój, depresję oraz podejrzenie, że model, jego czystość oraz hipoteza badawcza są niedookreślone. Recenzent onegdaj oceniał pracę z 96 tabelami, wówczas depresja jego była dogłębna; na tym tle te 51 tabel ocenianej dysertacji jest względnie do wybaczenia.

Poszczególne segmenty pracy zredagowane są solidnie, cele pracy w liczbie pięciu zredagowane są roztropnie, a ich liczba i treść pokrywa się wnioskami, co chwalebne.

Dziękuję Wydział Nauk o Zdrowiu

Wpł. dnia.....

Nr-DNZ/.....

2do. Wstęp, przegląd piśmiennictwa, cele pracy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (*ileitis terminali, ileitis regionalis*) jest niezbyt częstą, ale wybitnie paskudną chorobą przewodu pokarmowego, z rozległością od jamy ustnej do odbytnicy, z dominantą zajęcia jelit, ale to też nie do końca. Dysfunkcja układu odpornościowego o niewyjaśnionych do dziś przyczynach, w zasadzie nieuleczalna, przebiegająca w wariantach od mało swoistych dysfunkcji układu pokarmowego do inwalidztwa lub śmierci, ma bardzo silny rozrzut geograficzny zapadalności, właściwie nie wiadomo – dlaczego; jest trochę tajemnicza – doktorantka wybrała ciekawy temat, gratuluje.

Za najważniejsze badanie w ch. Crohna uchodzi ileokolonoskopia, z radiologicznych badanie kontrastowe przewodu pokarmowego, enterografia MRI wydaje się być opcja korzystną ze względu na bardziej holistyczny charakter oceny w porównaniu z endoskopią, zwłaszcza w równoczesnym, wieloodcinkowym przebiegu choroby oraz ze względu na brak narażenia na promieniowanie jonizujące występujące w badaniach kontrastowych i TK. Wyniki tego badania tego dostarczają wielu parametrów pochodnych, mogących wnieść dość dużo w zakresie oceny aktywności choroby i/lub o znaczeniu prognostycznym.

Na ile jest to temat nowatorski? W PubMedie po wpisaniu hasła 'MR enterography Crohn disease' widocznych jest 178 pozycji, w tym 162 powstałych po r. 2010, najstarsza z roku 2005, ale prawdziwy wysyp publikacji to ostatnie dwa lata, Doktorantka jest więc w nurcie nowoczesności.

3tio. Materiał, metoda, analiza statystyczna

Liczebność grupy badanej jest znaczna, aż nadto wystarczająca dla dysertacji doktorskiej: wynosiła 210 pacjentów, 106 kobiet i 104 mężczyzn w wieku od 12 do 67 lat (średnia wieku i mediana 32 lata) skierowanych z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna do Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Recenzent odczuwa niejaki brak danych klinicznych, poza małym akapitem na stronie 43, a zwłaszcza czasu trwania objawów klinicznych i ich charakteru. Metodami weryfikacyjnymi była ileokolonoskopia u ponad połowy chorych, dalej: zabieg operacyjny, kapsułka endoskopowa i pięciomiesięczna obserwacja kliniczna. Kryteria włączeń i wyłączeń pacjentów zostały sformułowane prawidłowo.

Oceny obrazów dokonywało dwóch niezależnych obserwatorów, radiologów z minimum pięcioletnim stażem zawodowym.

Metody analizy statystycznej są dobrane właściwie, analiza *Receiver Operating Curve* przeprowadzona starannie.

Projekt posiada akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

4to. Wyniki

Są przedstawiane poprawnie, właściwie zestratyfikowane, dość dobrze ilustrowane materiałem obrazowym, aczkolwiek wzmiankowana liczba 51 tabel nie ułatwiała recenzentowi lektury.

U 151 chorych (71, 9%) uzyskano histopatologiczne potwierdzenie choroby, 44 chorych (18, 1%) u których nie potwierdzono choroby Crohna poddano pięciomiesięcznej obserwacji klinicznej nie stwierdzając odchyłań od stanu prawidłowego. Rozumiem, że Doktorantka ma na myśli objawy kliniczne?

Recenzent nie potrafił się doczytać omówienia wyników tych 44 chorych bez ostatecznego potwierdzenia ch. Crohna. Absolutnie żadnych wyników fałszywie dodatnich, przynajmniej na danym etapie procesu diagnostycznego?

Dalej, pięciomiesięczny okres obserwacji jest dość krótki. Na miejscu Doktorantki recenzent – tak z prostej ciekawości – sprawdziłby jedna rzecz. Badania były wykonywane w latach 2011 – 2015. Mamy rok 2017. Sprawdziłbym losowo, powiedzmy u dziesięciu chorych, czy tam jednak w końcu nie rozwinął się Crohn.

Wyniki badań zostały przeanalizowane solidnie, poza klasycznymi parametrami typu ilość zajętych przez chorobę odcinków jelit, obecności przetok, przejście nacieku na tkanki okoliczne, wielkości węzłów chłonnych etc. oceniano stopień wzmocnienia po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego oraz oznaczano współczynnik dyfuzji na mapach ADC, każdy z badanych miał oznaczony poziom białka C-reaktywnego – CRP.

Nota bene, Doktorantka na str. 43 wspomina o zmianach dodatkowych, typowych dla ch. Crohna, takich jak ropnie, pseudoguzy, owrzodzenia i objaw gwiazdy, które ze względu na cel pracy nie były poddane analizie. Dlaczegoż to nie były? Można było do manuskryptu dołożyć mały podrozdział lub aneks. Może tam by wyszło coś ciekawego? Niekonsekwencja w nauce nie popłaca, dość boleśnie przekonał się o tym onegdaj Antoine Becquerel.

5to. Dyskusja

Przeprowadzona na 26 stronach dyskusja jest solidna, ale dość statyczna i nie jest najmocniejszą stroną pracy. Dyskusja – *ex definitione* - jest porównaniem własnych wyników z wynikami innych badaczy i wykazaniem cech nowości naukowej własnego materiału. Można błysnąć analizą krytyczną, pazurem polemisty, wykazać własną kreatywność i błyskotliwość. Tymczasem segment ten jest raczej statycznym przeglądem piśmiennictwa poświęconego enterografii MR, w toku: 'Narin i współpracownicy przeprowadzili....', 'Masselli porównał...', 'Del Vascovo ocenili....', etc., etc. z niezbyt wieloma komentarzami własnymi.

Dość ryzykowny jest rozdział 5.1.5. 'Modele prognostyczne i predykcyjne.....', podobnie zresztą jak – IMHO – znaczna część rozważań Doktorantki poświęconych wartości predykcyjnej i rokowniczej tego badania. Na str. 94 Autorka pisze: „W przedstawianej pracy oceniano pierwszorazowe badania u pacjentów z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, w związku z powyższym nie obserwowano występowania nawrotów. Jednakże, w prezentowanym badaniu zanotowano, że osoby z CRP powyżej 15 mg/l częściej manifestowały aktywną postać CD, w związku z tym bazując na wynikach Koelewijna można przypuszczać, że w przeciągu roku będą manifestowali częstsze i cięższe nawroty oraz będą wymagali w większej ilości przypadków leczenia prednizonem w porównaniu z chorymi, u których wartość białka C-reaktywnego była niższa niż 15 mg/l.” To spekulacja. *Quod gratis asseritur gratis negatur.*

W ogólności praca zyskałaby na wartości przy większej ilości danych klinicznych i minimalnym choćby *follow-up*, choćby części pacjentów.

6to. Wnioski

Są zgodne z postawionymi celami w liczbie i treści. W wniosku pierwszym Autorka konkluduje, że sekwencje morfologiczne, oceniające grubości ściany jelita, liczbę zajętych odcinków, liczbą i wielkością węzłów chłonnych, nie umożliwiają pewnego różnicowania fazy ostrej od przewlekłej CD. We wniosku drugim stwierdza, że cechą charakterystyczną aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna jest wzmocnienie warstwowe (z tzw. widocznym rozwarstwieniem) w badaniu dynamicznym po podaniu środka kontrastującego. Na podstawie współczynnika dyfuzji ADC, zmierzonego w zajęтым odcinku jelita można skutecznie różnicować aktywną i przewlekłą fazę choroby Leśniowskiego-Crohna, to wniosek trzeci. Sekwencje DWI z określeniem wartości ADC powinny zostać włączone do standardowego protokołu enterografii-MR. Poziom białka C-reaktywnego wzrasta w większym stopniu w aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak skuteczność diagnostyczna tej metody nie jest wysoka. W ostatnim wniosku Doktorantka stwierdza, że stworzonych 3 modeli wielowymiarowych z wykorzystaniem następujących zmiennych: ADC, CRP, wzmocnienie warstwowe oraz wiek pacjenta, wszystkie umożliwiają dokładne różnicowanie postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Najsilniej dyskryminującą zmienną jest wartość ADC, natomiast najlepszym modelem dyskryminacyjnym jest wykorzystujący tylko dwie zmienne (ADC i wzmocnienie warstwowe), ze względu na jego prostotę i skuteczność diagnostyczną w postaci aktywnej (93,06%).

W podsumowaniu, enterografia-MR z opcją DWI jest przydatną metodą w ocenie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Najwyższą – według Autorki - wartość diagnostyczną ma pełne badanie z sekwencją DWI i badaniem dynamicznym po podaniu środka kontrastującego dożylnie.

7to. Piśmiennictwo

Jest obfite (134 pozycji) i dość nowocześnie dobrane, 38 cytowanych pozycji ukazało się po roku 2010. Na ile kompletne? Jak wspomniano, dość pobieżna kwerenda w PubMedie po wpisaniu hasła 'MR enterography Crohn disease' wykazuje 178 pozycji, w tym 162 powstałych po r. 2010, czyli coś niecoś byłoby do dostawienia w spisie piśmiennictwa.

Styl cytowania, pozostający w zakresie metodyki vancouverkiej jest jednolity.

8to. Uwagi porządkowe

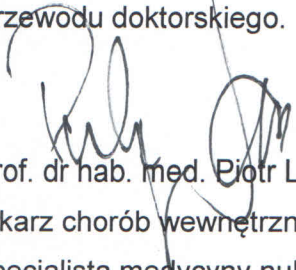
Praca napisana jest poprawną polszczyzną, błędy gramatyczne i literówki typu 'są nieliczne, również sformułowania typu ;Pacjent przed badaniem opijał się kontrastem przez godzinę; (str. 41), 'terapia lecznicza' (str. 30) są stosunkowo rzadkie.

Wstawki obcojęzyczne, np. angielskie powinny być zaznaczone kursywą.

9no. Uwagi zamykające i konkludujące

Praca jest ciekawa, porządnie wykonana za pomocą nowoczesnego aparatu na dużej grupie chorych. Wnioski czysto radiologiczne: 1 – 3 mają wartość poznawczą i praktyczną, wartość konkluzji prognostycznych może być dyskusyjna ze względu na zbyt małą liczbę danych klinicznych i *brak follow-up'u*.

W konkluzji więc – przedstawiona praca spełnia ustawowe, formalne i zwyczajowe wymogi stawiane w Polsce dysertacjom doktorskim w zakresie medycyny, recenzent więc z przyjemnością wnosi do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Barbary Tomickiej-Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. med. Piotr Lass
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista medycyny nuklearnej