

Wrocław 9.06.2017 r

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Barbary Tomickiej- Szymańskiej

*pt. „Przydatność enterografii magnetyczno-rezonansowej w ocenie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego- Crohna“.*

Enterografia magnetycznego rezonansu (enterografia-MR, Magnetic resonance enterography – MRE) jest techniką obrazową, która wykorzystuje tomografię rezonansu magnetycznego do oceny jelita cienkiego. Zaletą tej techniki jest bezinwazyjność, obrazowanie bez promieniowania jonizującego, wysoka czułość i rozdzielczość w odniesieniu do różnicowania zmian zapalnych i rozrostowych, możliwość uzyskiwania rekonstrukcji wielopłaszczyznowych, co pozwala na uzyskanie precyzyjnych obrazów ściany jelitowej. Badanie wykorzystuje się do oceny jelita cienkiego u pacjentów z nieswoistym procesem zapalnym jelita, głównie chorobą Leśniowskiego- Crohna (L-CD). Choroba Leśniowskiego- Crohna stwarza wiele trudności diagnostycznych, głównie związanych z rozległością choroby, która może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego: od gardła aż po odbytnicę. Najczęściej jednak choroba L-CD dotyczy jelita cienkiego, a ten odcinek przewodu pokarmowego jest najtrudniej dostępny dla badań diagnostycznych.

W piśmiennictwie tematyka diagnostyki nieswoistych zapaleń jelit jest szeroko reprezentowana, jednak w dalszym ciągu metoda MRE budzi duże zainteresowanie zarówno radiologów jak i klinicystów a prospektywne prace nad oceną przydatności tej ciągle jeszcze rozwijającej się metody obrazowej są szczególnie oczekiwane.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Barbary Tomickiej- Szymańskiej spełnia wszystkie warunki takiej właśnie popularyzatorskiej monografii dotyczącej diagnostyki IBD a także oczekiwania radiologów i klinicystów prowadząc do dalszego postępu w tej gałęzi diagnostyki obrazowej. Wybór problemu uważam za trafny i niekonwencjonalny. Cel pracy został określony jasno i jednoznacznie.

Praca ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej. Składa się z 6 rozdziałów oraz podrozdziałów, zawartych na 109 stronach maszynopisu. Praca zawiera 18 rycin i 50 tabel w sposób przejrzysty ilustrujących omawianą tematykę i wyniki badań.

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

Wpł. dnia... 06 LIP. 2017 .....

Nr-DNZ/ 265/2017 .....

Wstęp recenzowanej pracy w sposób zwięzły omawia historię naturalną choroby L-C oraz zagadnienia epidemiologii i etiologii schorzenia, stanowiąc niezbędną podstawę wiedzy dla przede wszystkim dla radiologów. Autorka wprowadza w tematykę podłoża autoimmunologicznego i czynników genetycznych, a także podkreśla rolę czynników środowiskowych w rozwoju L-CD. Znajomość patomechanizmu i przebiegu klinicznego IBD u dorosłych pacjentów oraz ich powikłań, rozwoju, manifestacji klinicznej jest bardzo istotna w procesie diagnostycznym, gdyż obrazy jelita uzyskiwane w metodach obrazowych stanowią odzwierciedlenie toczących się zmian. Aby osiągnąć dobre wyniki leczenia niezbędna jest znajomość zarówno charakteru procesu chorobowego toczącego się w jelicie ale także możliwości i wydolności szerokiej palety metod diagnostycznych z zakresu obrazowania.

W zasadniczej części wstępu Autorka szeroko omawia właśnie metody diagnostyczne i ich znaczenie w rozpoznawaniu choroby oraz monitorowaniu leczenia. Szczególnie dużo uwagi poświęca technikom nieinwazyjnym, jak ultrasonografia wysokiej rozdzielczości, ultrasonografia z wykorzystaniem ultrasonograficznych środków kontrastujących, tomografia komputerowa, enterokliza TK oraz techniki badania MR. Szczegółowo kolejno opisuje sekwencje badania MR, kładąc nacisk na badanie dynamiczne, sekwencje dyfuzji DWI oraz z wykorzystaniem map ADC. Podkreśla także rolę badań endoskopowych, które pozwalają na końcowe rozpoznanie, jednak badania obrazowe takie jak MR, jako nieinwazyjne mają coraz większe znaczenie w procesie diagnostycznym. Dla lepszego zrozumienia roli badania MR Autorka przedstawia skale oceniające stopień zaawansowania klinicznego IBD, wykorzystywane do oceny stanu pacjenta i procesu zapalnego, stworzone w oparciu o wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych, a także skale aktywności choroby na podstawie badania USG, głównie zaburzeń przepływu stwierdzanych w opcjach dopplerowskich. Przytoczona mnogość skal oceny aktywności procesu choroby Leśniowskiego- Crohna świadczy jednak o ich niewystarczającej skuteczności. Dotychczas nie udało się stworzyć klasyfikacji, która byłaby prosta, opierała się na danych zebranych w sposób nieinwazyjny i była niezawodna oraz powtarzalna. Próba znalezienia „złotego środka” jest także niniejsza dysertacja.

Wstęp pracy sam w sobie stanowi dobry artykuł poglądowy z pogranicza gastroenterologii i diagnostyki obrazowej. Cele pracy sprecyzowano w sposób rzeczowy i zwięzły w postaci pięciu wniosków, celem zaś głównym była analiza przydatności MRE z opcją DWI w różnicowaniu i ocenie aktywności procesu zapalnego. W 5 punktach starano się określić kryteria interpretacji obrazów ściany jelita w badaniu MR bez środka kontrastowego i w badaniu dynamicznym, w sekwencjach DWI, określić skuteczność współczynnika dyfuzji



(ADC) zmierzonego w ścianie jelita w ocenie aktywności CD, ocenić skuteczność metody oraz uzyskać porównanie stwierdzanych zmian morfologicznych z danymi klinicznymi i z badaniami histopatologicznymi. Punkt 3 dotyczył analizy skuteczności oznaczania wartości białka C-reaktywnego u chorych z aktywną CD, co jest bardzo przydatne z punktu widzenia klinicznego a w punkcie 5 Autorka podjęła próbę stworzenia w oparciu o wyniki badania MR wieloparametrycznych modeli prognostycznych umożliwiających różnicowanie faz CD, co niezwykle podnosi walory naukowe pracy.

Rozdział „Materiał i metoda” jest przykładem dużego profesjonalizmu doktorantki. Bardzo duża liczba 210 badanych pacjentów, podział na grupy badawcze w zależności od zajętego odcinka jelita, z uwzględnieniem zmian w obrazach T1, T2 zależnych, DWI, wzmocnieniem ściany w badaniu dynamicznym, z podziałem na wiek i płeć a następnie porównanie z wynikami badań histopatologicznych są tego przykładem. Warto podkreślić, iż tak duża liczba badanych i poddanych analizie pacjentów możliwa jest jedynie w nielicznych ośrodkach tak w kraju, jak i w Europie. Dużą część omawianego rozdziału stanowi bardzo dokładnie opisana metodyka badań.

Rozdział „Wyniki badań” zawarty na 35 stronach przedstawia analizę obrazów MR w różnych sekwencjach badania u pacjentów z chorobą L-CD oraz porównuje z wynikami badań histopatologicznych uzyskanych z kapsułki endoskopowej i konwencjonalnego badania endoskopowego jelit. Na tej podstawie chorych zaszeregowano do 7 grup, z różnymi postaciami choroby. Szczegółowej analizie podano parametry oceniane w badaniu MRE- grubość ściany i długość zajętego odcinka, przejście nacieku poza ścianę jelita, liczbę i wielkość zajętych węzłów chłonnych oraz stopień wzmocnienia kontrastowego zmienionej ściany, obecności przetok, co jest szczególnie ważne dla oceny klinicznej i efektywności terapii. Ocena i stratyfikacja przydatności tych parametrów dla określenia aktywności zarówno postaci aktywnej jak i przewlekłej choroby, została potwierdzona licznymi testami i analizami statystycznymi, co jest cennym osiągnięciem pracy. Wykazano zależność wzmocnienia kontrastowego od fazy choroby, co nasunęło ważny wniosek, że występowanie wzmocnienia warstwowego jest objawem aktywnej postaci choroby a wyznaczone miary wzmocnienia mają znaczenie prognostyczne. Wyniki zestawiono w czytelnych tabelach. Przeprowadzona analiza wartości ADC zmierzonych w ścianie jelita u pacjentów, u których znaleziono obszary podwyższonego sygnału w sekwencji DWI, w całej grupie, czyli nie tylko u chorych z aktywną i przewlekłą postacią L-C, ale także np. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego należy do kolejnych ważnych osiągnięć Autorki. Dokładność testu w zależności od

wartości ADC, analiza krzywej ROC, sposób interpretacji i graficznego przedstawienia wyników budzi uznanie.

Wykonana analiza pozwoliła Autorce na sformułowanie wniosku, że na podstawie analizy wartości ADC można prognozować aktywność procesu chorobowego. Bardzo przydatne w tym aspekcie jest uwzględnienie wartości białka ostrej fazy CRP.

Przeprowadzona analiza dyskryminacyjna pozwoliła na określenie z jak największym prawdopodobieństwem aktywnej bądź przewlekłej postaci L-CD. Po zastosowaniu regresji krokowej wstecznej oraz postępującej, zdecydowano się na zaprezentowanie trzech modeli prognostycznych. Zmienne wykorzystane w modelach to między innymi: ADC, CRP, wzmocnienie warstwowe oraz wiek pacjenta, co należy do bardzo ważnych osiągnięć pracy. Wyniki badań uzupełnia doskonale wykonana dokumentacja zdjęciowa jak również opisy wybranych przypadków kazuistycznych.

Dyskusja stanowi bardzo profesjonalnie przeprowadzoną polemikę z aktualnym piśmiennictwem. Dobór piśmiennictwa został dokonany w sposób staranny. Większość ze 134 pozycji stanowią aktualne doniesienia z ostatnich lat. Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka z dużym znanstwem podkreśla i pozycjonuje rolę badania MRE w diagnostyce i monitorowaniu leczenia. Dyskusja obejmuje także aspekty kliniczne obserwowanych powikłań, korelację z badaniami laboratoryjnymi. Szczególnie interesująca jest część dyskusji dotycząca symptomatologii zmian w obrazach DWI i mapach ADC. W podsumowaniu Autorka potwierdza wysoką wartość enterografii- MR z opcją DWI w ocenie aktywności procesu zapalnego u pacjentów z L-CD. Najwyższą wartość diagnostyczną ma pełne badanie z sekwencją DWI i badaniem dynamicznym po podaniu środka kontrastującego dożylnie.

Wnioski odpowiadają na pytania zawarte w celach pracy. Wniosek 2, 3 i 5 wydają się być najistotniejsze dla kliniki.

Temat niniejszej pracy wybrany został w sposób przemyślany i ma charakter pragmatyczny. Zakres zawartej w niej wiedzy wykracza poza powszechnie przyjęte kryteria stawiane przed pracami doktorskimi. Nowoczesność, interdyscyplinarny charakter i znanstwo zaprezentowane w recenzowanej pracy, jak również jej walory użytkowe sprawiają, iż zawarta wiedza powinna być szeroko rozpropagowana w programie nauczania radiologii. Nie dopatrzyłam się w pracy żadnych uchybień metodycznych i nie mam uwag merytorycznych. Praca jest napisana pod każdym względem poprawnie i ma duże znaczenie praktyczne, co zasługuje na szczególne wyróżnienie.



Rozprawa doktorska lek. Barbary Tomickiej- Szymańskiej w przekonaniu recenzenta spełnia wszystkie wymogi, w oparciu o które można ubiegać się o tytuł naukowy doktora nauk medycznych.

Z tego też względu przedkładam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną pracy oraz jej nowatorski charakter wnoszę o jej wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.

Kierownik Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz