



dr hab. n. med. Zbigniew Serafin, prof. UMK
Kierownik Katedry i Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 9. stycznia 2018 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Piotra Stajgisa

**pt: „Wartość metody rezonansu magnetycznego z szczególnym uwzględnieniem sekwencji DWI
w diagnostyce i monitorowaniu chorób zapalnych jelit”**

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekłe ziarniniakowe i pełnościenne schorzenie układu pokarmowego, które wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz nieokreślonym zapaleniem okrężnicy zaliczane jest do grupy nieswoistych zapaleń jelit. Nie istnieją ścisłe kryteria rozpoznania choroby, a postawienie ostatecznej diagnozy wymaga wykonania badań klinicznych, laboratoryjnych, radiologicznych, endoskopowych i histopatologicznych. Równie trudne jest potwierdzenie jej aktywnej fazy. Do oceny stopnia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna i monitorowania skuteczności leczenia od wielu lat stosuje się wskaźnik CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*). Choć niedoskonały i w części subiektywny jest on stosowany od lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia. Stąd trwające badania nad poszukiwaniem nowych biomarkerów obrazowych choroby. Zatem rozprawa lekarza Piotra Stajgisa doskonale wpisuje się w aktualne trendy nauki i wybór jej tematu jest jak najbardziej słuszny.



Przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska składa się z 86 stron wydruku komputerowego w typowym układzie: spis tabel i rycin, wykaz skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo. Piśmiennictwo obejmuje 142 pozycje. Praca zawiera 51 rycin i 7 tabel. Rozprawa jest zredagowana prawidłowo, proporcje są zachowane i od strony formalnej praca nie budzi zastrzeżeń. Tytuł rozprawy sugeruje badanie chorób zapalnych jelit, choć analizę ograniczono do choroby Leśniowskiego-Crohna. Ze względów stylistycznych sugerowałbym również stosowanie terminu *badanie rezonansu magnetycznego* zamiast *rezonans magnetyczny czy metoda rezonansu magnetycznego*.

Wstęp został napisany jasno, zwięźle i zawiera istotne informacje dotyczące zagadnienia będącego przedmiotem rozprawy. Autor przedstawił tu epidemiologię oraz współczesne teorie na temat etiologii i patomechanizmu choroby Leśniowskiego-Crohna. Szeroko omówiono diagnostykę obrazową tej patologii słusznie zwracając uwagę na niedoskonałości poszczególnych metod. Jest to fragment pracy szczególnie istotny dla zrozumienia dalszej jej części. Następnie Autor przedstawił pokrótce inne stosowane procedury diagnostyczne, w tym endoskopowe. Od strony redakcyjnej wydaje się, że akapit dotyczący medycyny nuklearnej powinien znaleźć się w rozdziale 1.2, poświęconym technikom obrazowym.

Cele zaplanowanych badań zostały zaplanowane logicznie. Celem ogólnym pracy była ocena wartości badania rezonansu magnetycznego w diagnostyce i monitorowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Cele szczegółowe sformułowano następująco:

1. Ocena zależności pomiędzy skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MaRIA) a badaniami laboratoryjnymi (CRP, OB) i skalą kliniczną (CDAI).
2. Ocena zależności pomiędzy enterograficzną skalą aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (SEAS-CD) a badaniami laboratoryjnymi (CRP i OB) i skalą kliniczną (CDAI).
3. Porównanie wartości skal MR SEAS-CD i MaRIA.
4. Ocena zależności pomiędzy sekwencjami dyfuzyjnymi MR a badaniami laboratoryjnymi (CRP i OB) i skalą kliniczną (CDAI).

Proponowałbym jednak przeredagować nieco cele pracy. Wśród ocenianych parametrów laboratoryjnych znalazła się również liczba białych krwinek a nie tylko CRP i OB. Treść celu 2. może sugerować ocenę



konwencjonalnej enterografii rentgenowskiej a nie enterografii MR. Wydaje się również, że projekt badania nie pozwalał na ocenę wartości MaRIA i SEAS-CD w sensie matematycznym, bowiem nie uwzględniono metody referencyjnej wyższego rzędu, np. endoskopii. Proponowałbym zatem *porównanie wyników oceny jelita* w obu skalach zamiast *porównania ich wartości*.

Pracę zaplanowano jako retrospektywne badania naukowe. Grupę badaną stanowiło 36 chorych, którzy w latach 2009-2016 byli hospitalizowani z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna w szpitalu Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu i zostali poddani leczeniu biologicznemu z wykorzystaniem przeciwciał przeciw czynnikowi martwicy nowotworu- α . Istotne jest, że włączono jedynie chorych ze zmianami ograniczonymi do jelita cienkiego – to w praktyce dość wąska i interesująca grupa pacjentów. Grupa badana przy użyciu sekwencji DWI liczyła natomiast 19 chorych. Enterografię MR wykonano w sposób typowy w okresie 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia biologicznego oraz po 9-14 tygodniach od zastosowania dawek indukcyjnych. Wyniki badania MR analizowanego w skalach MA porównano ze stężeniem CRP, liczbą białych krwinek we krwi, odczynem Biernackiego i CDAI. Metodyka badania została zatwierdzona przez Uczelnianą Komisję Bioetyczną. W tekście rozdziału zdarzają się drobne błędy stylistyczne; np. dla rozdziału 3.2. sugerowałbym tytuł *Metoda enterografii MR* zamiast *Metoda badania enterografii MR*. Zastosowane metody statystyczne są odpowiednie do badanego materiału. Proponuję także w przyszłych publikacjach opartych na omawianym materiale dokonać pogłębionej analizy zależności między zmiennymi za pomocą wielorakiej lub logistycznej analizy regresji. Jest to szczególnie ważne ze względu na fakt, że istotną częścią CDAI jest ocena laboratoryjnych parametrów ostrego stanu zapalnego. Nie jest dla mnie jasna skala przedstawiona na str. 24 i 25 – co było kryterium klasyfikacji pętli jelitowych jako „zdrowe”: jedynie pogrubienie ściany czy zestaw cech morfologicznych?

Uzyskane wyniki Auto przedstawił typowo, odpowiednio wykorzystując otrzymane dane. Pierwszy i drugi akapit Wyników są powtórzeniem informacji z rozdziału 3. W tabelach 6 i 7 (lub w tekście) zabrakło informacji o statystycznej istotności różnic pomiędzy ocenianymi grupami badań. Ponadto w tabelach tych trzecia kolumna jest oznaczona jako „Po leczeniu”, chociaż zawiera dane zmierzone w trakcie terapii. W rozdziałach 4.1.-4.4. zabrakło podania współczynników korelacji. Niejasne są ryciny 16 i 17: na dostarczonym wydruku rozprawy słupki obu grup danych nie różnią się kolorem, skala osi rzędnych nie posiada miana



(zgaduję, że powinna być wyrażona w procentach). W rozdziale 4.4.2. nieprawidłowo zacytowano numery rycin. W ewentualnej dalszej analizie danych proponuję zbadać wartość diagnostyczną MaRIA i SEAS-CD w wykrywaniu aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna wyrażonej CDAI tak, jak to zrobiono dla wartości ADC.

Dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi erudycji Doktoranta. Widoczna jest tu umiejętność samodzielnej, krytycznej oceny danych z piśmiennictwa. Rozdział ten poszerzyłbym o rozważania na temat krzywej ROC przedstawionej w rozdziale 4.4.3. Z jednej strony jest ona oparta na wartości ADC z pojedynczej najgrubszej pętli jelita cienkiego, a z drugiej – na wskaźniku CDAI, który jest dość nieswoistym ogólnoustrojowym wykładnikiem aktywności choroby. Zatem po pierwsze krzywa określa rolę ADC w wykrywaniu aktywnego bądź ostrego stanu zapalnego. Po drugie, być może powinniśmy już zaproponować wartość ADC jako parametr o wyższej referencyjności niż CDAI? Ciekawe byłoby również przeanalizowanie dlaczego po włączeniu leczenia nie obserwowano istotnej normalizacji restrykcji dyfuzji (ryciny 28 i 29). Całość dyskusji świadczy o bardzo dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktoranta. Cenne jest ujęcie w Dyskusji ograniczeń omawianego badania. Nie zgodzę się jednak, że zaletą pracy jest wysoka liczebność grupy badanej. Istotnie, grupa z klinicznego punktu widzenia jest niezwykle homogenna i przez to trudna do zebrania. Jednak z drugiej strony populacja 36 (lub 19 w przypadku analizy DWI) uczestników znacznie utrudnia wnioskowanie statystyczne. Nie jest to jednak zarzut do Autora. Generalnie, prace publikowane na temat obrazowania choroby Leśniowskiego-Crohna opierają się na nielicznych grupach chorych.

Wnioski z badań zawarł Autor w czterech punktach odpowiadających założonym celom pracy. Za najistotniejszy uznaję wniosek 3, który mówi o możliwości zamiennego stosowania skal MaRIA i SEAS-CD, bowiem ta druga metoda jest znacznie bardziej praktyczna. Co do oceny obrazowania dyfuzyjnego jestem natomiast nieco bardziej ostrożny. Jak słusznie zauważył Doktorant w ostatnim akapicie dyskusji, aby potwierdzić wartość DWI należałoby porównać tę technikę z obrazem kolonoskopowym lub histopatologicznym. Streszczenie jest napisane w sposób typowy dla rozpraw doktorskich. Piśmiennictwo zostało odpowiednio dobrane i obejmuje zarówno pozycje książkowe, jak i artykuły recenzowane, w większości angielskojęzyczne. Pozycje 109 i 126 odnoszą się do tej samej publikacji.

Podsumowując, całą pracę oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant przeprowadził dobrej jakości badanie naukowe z udziałem nietypowej, homogennej. Wykazał dużą dojrzałość w definiowaniu zadań



badawczych i doborze odpowiednich metod analitycznych. Widoczna jest wnikliwa analiza wyników oraz wyważona, bardzo merytoryczna i właściwie prowadzona dyskusja. Autor wykazał się również umiejętnością korzystania z najistotniejszych, najbardziej aktualnych danych literatury fachowej oraz zdolnością formułowania logicznych wniosków. Moje uwagi redakcyjne i stylistyczne nie umniejszają wartości Rozprawy.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że przedstawiona do recenzji Rozprawa całkowicie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i dlatego przedstawiam wniosek do Dziekana Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Piotra Stajgisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Radiologii
i Diagnostyki Obrazowej

dr hab. Zbigniew Serafin, prof. UMK