



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Medycyny Nuklearnej

Warszawa 28.04.2022

Prof. dr hab.n.med. Jolanta Kunikowska

Zakład Medycyny Nuklearnej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ul. Banacha 1 a

02-097 Warszawa

Tel 22 599 22 70, Fax 22 599 11 70

e-mail: jolanta.kunikowska@wum.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej Lek. med. Jacka Wakulińskiego

**Ocena i porównanie wartości diagnostycznej badań tomografii komputerowej, rezonansu
magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych na histiocytozę z komórek
Langerhansa**

Promotor: dr hab. prof. IGIChP Elżbieta Radzikowska

Otrzymana do recenzji praca lek.med Lek. Jacka Wakulińskiego dotyczy możliwości diagnostycznej, jednej z rzadkich chorób zapalnych, histiocytozy z komórek Langerhansa.

Oczywistym wydaje się możliwość zastosowania oprócz anatomicznych badań obrazowych jak CT, metod czynnościowych takich jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT). Fluorodeoksyglukoza (2-[¹⁸F]FDG) podstawowy znacznik w badaniu PET/CT jest łatwo dostępna i szeroko stosowana we wskazaniach onkologicznych. Ze względu na utylizację 2-[¹⁸F]FDG również przez komórki zapalne może być wykorzystywana również w poszukiwaniu procesów zapalnych. Problemem jest fizjologiczne gromadzenie w otaczających tkankach stąd konieczne jest poszukiwanie wzorców gromadzenia i ocena ilościowa.

Ze względu na dane epidemiologiczne w tej grupie chorych dostępne są w literaturze opracowania na niewielkich grupach chorych.

Rozprawa doktorska przygotowana jest w formie klasycznej monografii, i zawiera typowe dla tej formy rozdziały: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, oraz dyskusję i wnioski. W pracy ponadto znajduje się streszczenie w języku polskim, wykaz skrótów oraz bibliografia.

We wstępie, Autor omawia bardzo wnikliwie epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny, rozpoznanie, badanie histologiczne, rekomendowaną diagnostykę obrazową oraz obrazy radiologiczne zmian narządowych w przebiegu. Wstęp w stosunku do reszty pracy jest za długi. Autor wnikliwie omawia techniki radiologiczne. Ponieważ praca dotyczy oceny i porównania wartości diagnostycznej badań tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego jak pozytonowej tomografii emisyjnej brak jest bardziej wnikliwego omówienia trudności diagnostycznych w badaniu PET/CT. Zupełnie za to niepotrzebny jest podrozdział scyntygrafia planarna, który omawia bardzo pobieżnie tylko technikę wykonywania badania i nie wnosi istotnych kwestii. Nie ustrzegł się tu też Autor błędów jak „Proces ten pozwala na osiągnięcie rozdzielczości przestrzennej około 3-4 mm.”, rozdzielczość bowiem badania PET/CT zależy od zastosowanego izotopu.

Następnie autor formułuje bardzo ogólnie cele pracy:

„Celem pracy jest ocena i porównanie wartości diagnostycznej badań tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej skojarzonej z tomografią komputerową u chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa.”

W kolejnym rozdziale „Materiał” Doktorant opisuje badany retrospektywnie materiał, który stanowiło 32 chorych badanych w latach 2007-2019 z potwierdzoną histopatologicznie histiocytozą z komórek Langerhansa, które spełniały jednocześnie następujące kryteria:

1. Potwierdzone rozpoznanie histiocytozy z komórek Langerhansa w badaniu histopatologicznym.
2. Wykonane badanie PET/CT.
3. Wykonane badania TK i MR
4. Odstęp czasowy pomiędzy porównywanymi badaniami różnych modalności nie przekraczał dwóch miesięcy.

W podrozdziale „Metody” opisuje stosowane protokoły badań. I tu znów uwaga co do badań PET/CT. 31 pacjentów miało wykonane badanie na skanerze GE Discovery 710 (U.S.A) średnio 68,07+/- 11,58 minut po podaniu znacznika, a jedynie jedna na skanerze GE Mi Digital (U.S.A), 47 minut po podaniu znacznika. Brak w przedstawionym protokole paramentów badania

PET, jak czas akwizycji, protokół wykonywania, metody rekonstrukcji. Parametry te są kluczowe w ocenie ilościowej za pomocą standaryzowanego wskaźnika wychwytu (SUV). Autor w wynikach wykorzystuje wskaźnik SUV nie omawiając metody jego wyznaczenia.

W rozdziale wyniki charakteryzuje badaną grupę. Grupa pacjentów objęta analizą obejmowała ogółem 32 osoby, 19 (59,37%) kobiet oraz 13 (40,62%) mężczyzn. Następnie Autor wydzielił dwie grupy: „U dwudziestu osób (64%) analizie poddano obrazy pochodzące z okresu rozpoznania choroby, natomiast w przypadku dwunastu (34%) osób obrazy analizowane pochodziły z okresu monitorowania przebiegu choroby”. Brak komentarza co Autor uważa za monitorowanie choroby, czy pacjenci byli po leczeniu w trakcie remisji i obserwacji? Czy w czasie leczenia? Czy w czasie progresji? Ma to istotne znaczenie w ocenie badań, a szczególnie w ocenie badania 2-[¹⁸F]FDG PET/CT, a obie grupy następnie analizowane są łącznie.

W podrozdziale „Rodzaj i częstość występowania zmian diagnozowanych w przebiegu histiocytozy w badanej grupie pacjentów” i kolejnych podrozdziałach Autor omawia występowanie zmian ale jakiej metodzie? Czy we wszystkich wspólnie zsumowanych?

W podrozdziałach ” 6.8.1. Porównanie i analiza wiarygodności diagnostycznej badań PET-TK i TKWR w wykrywaniu zmian guzkowych w płucach” i „6.8.2. Porównanie i analiza wiarygodności diagnostycznej badań PET-TK i TKWR w wykrywaniu zmian torbielowatych w płucach” Autor porównuje obraz CT uzyskany z badania niediagnostycznego CT i obraz TKWR zarówno w przypadku zmian guzkowych jak i torbielowatych w płucach - gdzie w metodyce Autor definiuje warstwę w badaniu TKWR jako 1.25 mm a w badaniu PET/CT w większości (31/32) przypadków 2.5 mm, w związku z powyższym opisywane różnice w czułości wynikają z metodyki wykonywanych badań. Jeśli autor chciałby je wiarygodnie porównać powinny być zastosowane te same parametry akwizycji. Jak Autor zauważa w Dyskusji „Żadna z wyżej wymienionych prac nie poruszała problemu wykrywalności zmian płucnych w badaniu TKWR wykonywanym jako element badania PET-TK i porównania jego skuteczności diagnostycznej z badaniem TKWR” właśnie z powodu różnych parametrów obrazowania, które wpływają na rozdzielczość badania i jego skuteczność diagnostyczną. W zdaniu tym znów wdarł się błąd w badaniu PET/CT badanie TKWR nie jest jego elementem, wykonuje się niskodawkowe niediagnostyczne badanie CT. Czyli w rzeczywistości to podrozdziały porównujące badanie CT z obrazu PET/CT i CT z TKWR, a nie jak Autor tytułuje PET/CT i TKWR.

W przypadku porównania zmian w kościach Autor nie definiuje czy porównuje zmiany aktywne metabolicznie w badaniu PET/CT czy znów obraz CT uzyskany z badania PET/CT.

Również ze znajomości gromadzenia fizjologicznego 2-[¹⁸F]FDG w tkance mózgowej z założenia poszukiwanie drobnych zmian zapalnych w tkance mózgowej nie znajduje wskazań i zastosowania klinicznego, co Autor zauważa w dyskusji.

W przypadku analizy pólnościowej chyba mamy błąd redakcyjny „węzły chłonne 5,17 ± 0,53; 9,85 ± 0,35;”

W rozdziale Wyniki brakuje mi jasnego podsumowania co było widoczne w badaniu TK, MR i PET/CT, Autor opisuje to w tabeli 9 i w kolejnych podrozdziałach, ale trudno jest to z nich wyłuskać. Trudno też ocenić co było metodą referencyjną ponieważ swoistość wszystkich metod wniosła 100%.

W rozdziale Dyskusja omawia uzyskane wyniki z nielicznymi dostępnymi danymi z literatury, wskazuje też na główne ograniczenie pracy jakim jest liczebność grupy badanej.

Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorant formułuje 7 wniosków:

1. Badania PET-TK, TK i MR charakteryzują się statystycznie istotnie różnymi parametrami wiarygodności diagnostycznej zmian w przebiegu LCH zlokalizowanych w różnych częściach ciała.
2. Badanie TKWR jest statystycznie istotnie czulszą metodą obrazową od badania PET-TK w diagnostyce zmian płucnych w przebiegu LCH.
3. Prawidłowe badanie PET-TK nie pozwala na wykluczenie drobnych zmian płucnych w przebiegu LCH.
4. Badanie PET-TK jest statystycznie istotnie czulszą metodą obrazową od badań TK i MR w diagnostyce zmian w przebiegu LCH w obrębie kości (nie uwzględniając kręgosłupa).
5. W przypadku konieczności wykonywania kontrolnych badań obrazowych kości należy rozważyć wykonanie badań MR w celu zminimalizowania dawki promieniowania rentgenowskiego przyswojonego przez pacjentów.
6. Badanie MR jest statystycznie istotnie czulszą metodą obrazową od badań TK i PET-TK w diagnostyce zmian w przebiegu LCH w obrębie kręgosłupa.
7. Badanie MR jest statystycznie istotnie czulszą metodą obrazową od badania PET-TK w diagnostyce zmian w przebiegu LCH w obrębie OUN.

Wniosek nr 2 to porównanie badania CT o różnych parametrach a nie badanie PET/CT i TKWR.

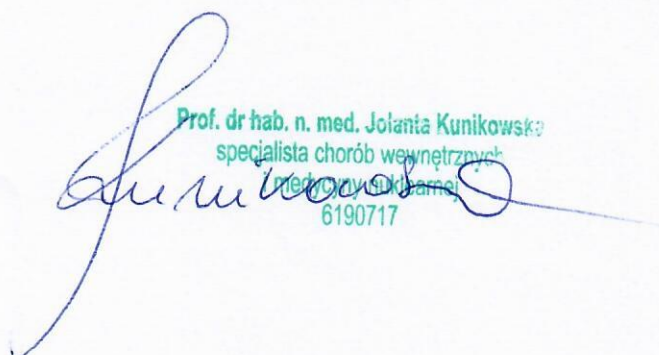
Wniosek nr 5 nie był badany przez Autora, pomiary dozymetryczne nie były uwzględnione ani w metodyce ani w wynikach pracy, to wniosek ogólny.

W bibliografii liczącej 157 pozycje Doktorant uwzględnił piśmiennictwo naukowe dotyczące omawianego zagadnienia. Dobór piśmiennictwa jest wyczerpujący dla omawianego tematu.

Jak każdy autor, Doktorant nie ustrzegł się drobnych błędów edycyjnych jak np. cykronu-89 autor miał na myśli cyrkon -89, i językowych, niefortunnych sformułowań jak np. „Nie stwierdzono istotnego wpływu płci na frekwencję pacjentów z poszczególnymi typami zmian”. W analizie statystycznej chyba nie jest potrzebne podawanie dokładności co do drugiego miejsca po przecinku. W wielu przypadkach w opisach rycin brakuje jakich badań dotyczą lub są one błędne np. „Rycina 7. Badanie MR głowy, obrazy T1 zależne. A – prawidłowy obraz z zachowanym obszarem podwyższonego sygnału w tylnym płacie przysadki (strzałka) B – brak obszaru podwyższonego sygnału w tylnym płacie przysadki. C- zwiększony wychwyt radioznacznika w obrębie przysadki,„ gdzie C to badanie 2-[¹⁸F]FDG PET/CT a nie MR.

Podsumowując stwierdzam, że mimo w/w uwag analiza wyników, właściwy dobór metodyki badań i metod statystycznych dowodzi dojrzałości naukowej kandydata. Doktorant jest przygotowany do planowania i prowadzenia badań naukowych. Mimo mało licznej grupy badanej obejmującej 32 chorych, należy podkreślić że jest to największa opracowana w literaturze grupa pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa.

Rozprawa doktorska Lek. med. Jacka Wakulińskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 .ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc o dopuszczenie rozprawy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med. Jolanta Kunikowska
specjalista chorób wewnętrznych
medycyny nuklearnej
6190717