

Warszawa, 20.09.2020.

dr hab. n. med. Michał Lipiński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii

z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie ul. Wołoska 137

Recenzja pracy doktorskiej **lek. Elwiry Kołodziejczyk** na temat „**Retrospektywna ocena wartości diagnostycznej MRCP w porównaniu do ECPW u dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki**”

Napisanej pod kierunkiem:

Promotora: **dr hab. n. med. Grzegorza Oracza, prof. IPCZD**

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) u dzieci pomimo tego, że jest coraz częściej rozpoznawane, nadal uważane jest za chorobę rzadką. Patogeneza PZT polega na postępującym stanie zapalnym, w wyniku którego dochodzi do nieodwracalnego włóknienia miększu trzustki u osób z genetycznymi, środowiskowymi i / lub innymi czynnikami ryzyka. Kolejne etapy choroby mogą wiązać się z upośledzeniem funkcji wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej narządu. Wśród najczęstszych przyczyn PZT u dzieci wymienia się mutacje genetyczne, wady anatomiczne przewodu trzustkowego oraz choroby dróg żółciowych. Realnym problemem klinicystów zajmujących się chorobami trzustki u dzieci to niewielka ilość wiarygodnych danych literaturowych dotyczących standardów postępowania diagnostycznego i leczniczego. Większość dostępnego piśmiennictwa dotyczy badań przeprowadzonych w populacji osób po 18 roku życia. Ze względu na odmienną zaznaczoną w etiologii, jak i przebiegu klinicznym PZT u dzieci i dorosłych postępowanie diagnostyczne, w tym metody obrazowania trzustki stosowane u osób dorosłych nie zawsze mogą być ekstrapolowane do populacji dziecięcej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ocenia wartość diagnostyczną MRCP w porównaniu do ECPW u dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki. Zwraca uwagę bardzo staranne opracowanie graficzne pracy. Recenzowana dysertacja zawiera w sumie 116 stron, 16 tabel, 21 rycin i aż 218 pozycji piśmienniczych. Praca obejmuje spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, rozdział opisujący pacjentów i stosowane metody, wyniki, dyskusję. Rozprawę doktorantka kończy wnioskami i podsumowaniem oraz spisem tabel i rycin.

We wstępie doktorantka omawia definicje, zwraca uwagę na różnorodność przyczyn PZT, omawia budowę i funkcję trzustki, opisuje patogenezę zapalenia trzustki, uwzględnia również dane epidemiologiczne. We wstępie zamieszcza szczególnie ważną informację dotyczącą przyczyn PZT u dzieci – mianowicie dominującą rolę mutacji genetycznych (62%). Zauważony zostaje bardzo znaczący fakt, że u 1/5 dzieci z OZT ma więcej niż jeden czynnik ryzyka wystąpienia choroby. Podobnie diagnostyka PZT może ujawnić więcej niż jedną przyczynę choroby. We wstępie bardzo szczegółowo opisane zostały metody diagnostyczne i zasady rozpoznawania PZT u dzieci, przy czym warto zauważyć, że informacje z tego zakresu mają bardzo aktualny charakter i metody, które z różnych przyczyn zostały zaniechane w rozdziale tym opatrzone są odpowiednimi komentarzami. Doktorantka omawia również możliwe przebiegi kliniczne zapalenia trzustki, powikłania choroby oraz możliwości leczenia.

Autorka sformułowała cel główny:

Retrospektywna analiza wartości diagnostycznej MRCP w PZT w odniesieniu do ECPW jako „złotego standardu”.

Dodatkowo punktami końcowymi badania były:

1. Analiza wartości diagnostycznej MRCP w ocenie stopnia zaawansowania PZT u dzieci.
2. Ocena skuteczności MRCP w wykrywaniu poszczególnych cech PZT u dzieci – poszerzenia przewodu trzustkowego (PT), zwężeń przewodu trzustkowego, nieregularności PT, poszerzeń drugorzędowych oraz złogów w PT.
3. Ocena skuteczności MRCP w identyfikacji *pancreas divisum* (trzustki dwudzielnej, PD) oraz innych wad anatomicznych jako potencjalnych przyczyn PZT u dzieci.

Rozdział „Pacjenci i metody” szczegółowo opisuje analizowaną retrospektywnie grupę pacjentów. Podane zostały wskazania do wykonania obu badań (MRCP i ECPW). Szczegółowo zostały opisane również konkretne cechy w wymienionych badaniach, które były brane pod uwagę w dokonywanej analizie opartej na odpowiednich kryteriach.

Wyniki zostały opisane na 20 stronach z zastosowaniem tabel i rycin. Analizowano dane pochodzące z wyników badań wykonanych w sumie u 67 zakwalifikowanych dzieci. W ocenie wartości diagnostycznej MRCP w rozpoznawaniu PZT uznano ECPW jako „złoty standard”. Najczęstszą przyczyną PZT w badanej grupie były mutacje genetyczne (61,2%). Czułość i wartość predykcyjna dodatnia MRCP w rozpoznawaniu PZT w odniesieniu do ECPW wyniosły odpowiednio 85,25% i 94,55%, natomiast specyficzność i wartość predykcyjna ujemna – odpowiednio 70% i 43,75%. Ciekawych wniosków dostarczyła analiza czynników mogących wpływać na zgodność wyników MRCP i ECPW w ocenie stopnia zaawansowania PZT. Autorka

wskazała na: mniejszą masę ciała, niższy wzrost i mniejszy stopień zaawansowania PZT jako parametry charakteryzujące pacjentów z niezgodnymi wynikami ocenianych badań obrazowych.

W przeprowadzonej analizie autorka udowodniła również, że MRCP charakteryzuje się wysoką czułością (90%) i swoistością (90,48%) w obrazowaniu poszerzeń przewodu trzustkowego, zaś niską czułością (44,44%) i wysoką swoistością (98,11%) w wizualizacji zwężeń PT. Podobnie metoda ta jest mało czuła i wysoce swoista w wykrywaniu złogów PT.

Ostatnim analizowanym punktem końcowym była ocena wartości diagnostycznej MRCP w diagnozowaniu wad anatomicznych trzustki w porównaniu do ECPW. Obrazowanie wszystkich wad anatomicznych trzustki za pomocą MRCP w populacji pediatrycznej, w tym *pancreas divisum* jako najczęstszej z nich, charakteryzuje się niską czułością i wysoką swoistością.

Z pewnością bardzo wartościową częścią dysertacji jest dyskusja. Doktorantka konfrontuje uzyskane w swojej analizie wyniki z wynikami badań innych autorów. Dokonuje porównania z danymi pochodzącymi z badań przeprowadzonych zarówno na w populacji dziecięcej jak i dorosłych. W większości aspektów uzyskane przez Doktorantkę wyniki są porównywalne z danymi innych autorów. Na uwagę zasługuje również fakt, że analizowana w recenzowanej przeze mnie pracy doktorskiej grupa dzieci jest pierwszą tak dużą, jednorodną kohortą pacjentów pediatrycznych z przewlekłym zapaleniem trzustki i ostrym nawracającym zapaleniem trzustki, w której analizowano wartość diagnostyczną MRCP w porównaniu do bezpośredniej metody obrazowania, jaką jest ECPW.

Podsumowując z przeprowadzonych badań autorka wyciągnęła istotne wnioski:

1. MRCP jest wysoce czułą i umiarkowanie swoistą metodą diagnostyki PZT u dzieci (czułość 0,85; swoistość 0,7).
2. Pacjenci z niezgodnością diagnozy PZT pomiędzy ECPW i MRCP mają:
 - mniejszą masę ciała,
 - niższy wzrost,
 - młodszy wiek w momencie wykonania MRCP,
 - niższy stopień zaawansowania PZT w obu badaniach (w skali Cambridge oraz wg kryteriów MAANHEIM)
3. Stopień zaawansowania PZT wg kryteriów MAANHEIM określony w MRCP jest najistotniejszą zmienną dyskryminującą pomiędzy grupami pacjentów, którzy mają zgodne wyniki MRCP i ECPW w rozpoznawaniu PZT z dziećmi z niezgodnymi wynikami obu badań.
4. Pacjenci z początkową fazą PZT (1-2 wg kryteriów MAANHEIM w MRCP) mają niższą zgodność rozpoznawania choroby.

5. Zgodność oceny stopnia zaawansowania PZT (0-4) u dzieci między ECPW i MRCP jest umiarkowanie wysoka i wynosi 0,62.
6. Obrazowanie poszczególnych cech PZT w badaniu MRCP u dzieci charakteryzuje się przeciętną czułością i wysoką swoistością (z wyjątkiem poszerzenia dróg trzustkowych, gdzie czułość jest również wysoka).
7. Obrazowanie wszystkich wad anatomicznych trzustki za pomocą MRCP w populacji pediatrycznej charakteryzuje się niską czułością i wysoką swoistością.
8. Obrazowanie *pancreas divisum* za pomocą MRCP w populacji pediatrycznej charakteryzuje się niską czułością i wysoką swoistością.

Doktoranta słusznie zauważa, że w przyszłości powinny zostać przeprowadzone badanie prospektywne oceniające wartość diagnostyczną MRCP u dzieci z ostrym nawracającym zapaleniem trzustki i przewlekłym zapaleniem trzustki z zastosowaniem stymulacji sekretyną. I właśnie do przeprowadzenia takich badań zachęcam Doktorantkę w Jej dalszej karierze naukowej. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że grupą, którą w takich badaniach należałoby wyodrębnić, są pacjenci z rozpoznaną niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. Patologia ta bowiem może wpływać na zjawisko zapadnięcia przewodów trzustkowych i ostatecznie rzutować na wartość diagnostyczną testowanych metod.

Z obowiązku recenzenta mogę wskazać tylko kilka drobnych uchybień. Niestety doktoranta nie ustrzegła się pewnych niezręczności językowych i błędów edycyjnych. Przykładem takich mogą być „przez ECPW i EUS” zamiast „przed ECPW i EUS” na stronie 10, a także wymienne stosowanie słowa trójglicerydy i triglicerydy w kilku miejscach zamiast ujednolicenia nomenklatury i stosowanie nazwy właściwej triglicerydy. Podobnie na stronie 80 i 81 zastosowanie cudzysłówów w odniesieniu do ECPW zamiast do „złotego standardu” były zapewne błędami edycyjnymi.

Przytoczone drobne uchybienia mają jednak drugorzędne znaczenie i nie wpływają na bardzo pozytywną ocenę całości rozprawy.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Elwiry Kołodziejczyk pt.: „Retrospektywna ocena wartości diagnostycznej MRCP w porównaniu do ECPW u dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza wiedzę teoretyczną doktorantki w dyscyplinie naukowej *medycyna* oraz jest dowodem na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Pomniku-Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Michał Lipiński
specjalista chorób wewnętrznych
Gastroenterolog
89626

dr hab. n. med. Michał Lipiński