

Lublin 8.07.2021

Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej  
z Pracownią Endokrynologiczo-Metaboliczną  
ul. Prof. Antoniego Gębali 6 , 20-093 Lublin

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt. "Wiek kostny jako istotny parametr kliniczny. Porównanie metody automatycznej i tradycyjnej oznaczania wieku kostnego oraz ocena wieku kostnego u dzieci niskorosłych o wybranej etiologii" lek. Moniki Prokop-Piotrkowskiej**

Wiek kostny jest dobrym parametrem oceny dojrzałości biologicznej dziecka. Jest stosowany w praktyce klinicznej od lat pięćdziesiątych dwudziestego wieku. Wiek biologiczny jest ogólnym miernikiem poziomu rozwoju dziecka. W tym celu wykonuje się zdjęcie rentgenowskie dłoni kończyny górnej niedominującej (zwykle lewej) i porównuje się obraz rozwoju kości ze specjalnym atlasem. U noworodków i niemowląt można również w tym celu wykonać zdjęcie rtg kolana. Za pomocą wieku kostnego, stosując odpowiednie tabele lub programy komputerowe możliwe jest prognozowanie wzrostu, jaki osiągnie dziecko w życiu dorosłym. Jest to również badanie przydatne w diagnostyce zaburzeń wzrastania.

Dotychczas najczęściej stosowaną metodą oceny wieku kostnego była metoda manualna, wg atlasu zawierającego wzorcowe zdjęcia wieków kostnych.

Stosowany jest

-atlas Greulich-Pyle opublikowany w 1959r., stworzony na podstawie populacji dzieci amerykańskich.

- atlas Tanner-Whitehouse, którego 3-cia edycja jest dostępna od 2001r.

- atlas Kopczyńskiej-Sikorskiej, stworzony w 1968 roku na podstawie populacji dzieci warszawskich stosowany jest głównie przez radiologów w Polsce,

Metoda manualna ma wiele wad – jest czasochłonna, subiektywna, wymaga wyszkolenia osoby oceniającej.

Obecnie powstało wiele nowych metod, które korzystają z najnowszych osiągnięć technologicznych takich jak konwolucyjne sieci neuronowe) umożliwiają automatyczną ocenę wieku kostnego:

- program BoneXpert. Został on stworzony w 2008r. na podstawie zdjęć rentgenowskich dzieci europejskich (z Danii i Belgii). Dokonuje on pomiaru w sposób kilkietapowy i podaje dwa wyniki oceny wieku kostnego – wg kryteriów atlasu GreulichPyle (BA GP) oraz wg kryteriów atlasu analitycznego – Tanner-Whitehouse 3 (BA TW3).

Niezależnie od stosowanej metody zdjęcie rentgenowskie niedominującej ręki powinna ocenić osoba doświadczona, gdyż jądra kostnienia w nadgarstku mogą pojawiać się niesynchronicznie i trudno je dopasować do odpowiedniego schematu. W ocenie należy się wówczas kierować jądrami kostnienia kości długich ręki i wiek kostny określać w przybliżeniu.

Fizjologicznie wiek kostny może być opóźniony lub przyspieszony o około 12 miesięcy. Przyspieszony lub zgodny z kalendarzowym wiek kostny w połączeniu z niskorosłością oznacza gorsze rokowanie co do wzrostu ostatecznego. Wynik badania wieku kostnego nie jest charakterystyczny dla żadnej, konkretnej jednostki chorobowej, jednak u dziecka z niedoborem wzrostu wybitne opóźnienie wieku kostnego, większe od opóźnienia wieku wzrostowego, wskazuje na wtórny niedobór wzrostu (np. w niedoczynności tarczycy, niedoborze hormonu wzrostu, zaburzeniach wchłaniania). Opóźnienie wieku kostnego mniejsze niż opóźnienie wieku wzrostowego wskazuje często na pierwotny niedobór wzrostu (w uwarunkowanych genetycznie zaburzeniach, takich jak zespół Turnera, dysplazje kostne). Opóźnione dojrzewanie płciowe związane jest z opóźnieniem wieku kostnego, a przedwczesne dojrzewanie – z przyspieszonym wiekiem kostnym. Na podstawie wieku kostnego można także określić przewidywany wzrost końcowy (metoda Bayley i Pinneau) jak również czas wystąpienia dojrzewania płciowego.

### **1/ Ocena merytoryczna pracy.**

Rozprawa doktorska lek. Moniki Prokop-Piotrkowskiej zatytułowana "Wiek kostny jako istotny parametr kliniczny. Porównanie metody automatycznej i tradycyjnej oznaczania wieku kostnego oraz ocena wieku kostnego u dzieci niskorosłych o wybranej etiologii" przedstawiona mi do oceny stanowi 112 stronicową monografię napisaną w typowym układzie. Zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, sześć rozdziałów głównych z licznymi podrozdziałami w tym spis piśmiennictwa, spis tabel i spis rycin.

W rozdziale I – autorka określa cele pracy: Celem pracy była ewaluacja wiarygodności oceny wieku kostnego wg programu BoneXpert w populacji dzieci polskich w porównaniu z oceną wieku kostnego dokonaną metodą tradycyjną przez dwóch lekarzy – z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii (atlas Greulich-Pyle) i Zakładu Diagnostyki Obrazowej IP-CZD (atlas Kopczyńskiej-Sikorskiej). Ponadto, celem pracy była także ewaluacja powtarzalności oceny wieku kostnego metodą tradycyjną pomiędzy różnymi lekarzami z Zakładu Diagnostyki Obrazowej oraz pomiędzy lekarzami z Zakładu Diagnostyki Obrazowej (łącznie 15 lekarzy) a lekarzem z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii. Celem pracy była także ocena, czy występuje zależność między etiologią niedoboru wzrostu (całkowity niedobór hormonu wzrostu, częściowy niedobór hormonu wzrostu, SGA) a relacją wieku kostnego do metrykalnego.

We wstępie autorka opisuje tradycyjne metody oceny wieku kostnego porównując ich wady i zalety, oraz rzadziej używane metody takie jak ocena ultrasonograficzna i ocena z użyciem rezonansu magnetycznego. Badania te są porównane z metodami automatycznymi: FELS, HANDX, CASAS oraz BoneXpert. Szczegółowo opisany jest zwłaszcza ostatni program (BoneXpert), jego wady i zalety, zwłaszcza funkcjonalność Bone Health Index (BHI), która pozwala określić gęstość kości, oraz możliwość predykcji wzrostu ostatecznego. We wstępie autorka omówiła też różnice w ocenie wieku kostnego w różnych populacjach etnicznych oraz ocenę wieku kostnego u dzieci z niedoborem wzrostu..

W ramach badania dokonano równoległej oceny 1000 radiogramów wieku kostnego wykonanych w2 IP-CZD w latach 2018-2019 przez dwóch lekarzy ( jeden z Zakładu Diagnostyki Obrazowej IP CZD i jeden z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD) oraz w programie BoneXpert ( wersja 2.4.7.6) Porównano wartości różnicy pomiędzy wiekiem kostnym a metrykalnym pacjentów pomiędzy różnymi lekarzami z Zakładu Diagnostyki Obrazowej, pomiędzy lekarzami z Zakładu Diagnostyki Obrazowej (łącznie 15 lekarzy) oraz lekarzem z Kliniki Endokrynologii ( którym jest autorka pracy) oraz pomiędzy średnią z tych dwóch ocen a oceną metodą automatyczną (BoneXpert – oddzielnie dla parametrów BA GP i BA TW3).

Z powyższej grupy pacjentów selekcjonowano 3 podgrupy: pacjentów z całkowitym niedoborem hormonu wzrostu, częściowym niedoborem hormonu wzrostu oraz z nieadekwatnie małą urodzeniową masą i/lub długością ciała w stosunku do wieku ciążowego – SGA. Pomiedzy tymi grupami pacjentów oraz pozostałymi pacjentami porównano wartości różnicy pomiędzy wiekiem kostnym a metrykalnym.

Użyto metod statystycznych – prostej regresji liniowej, regresji wielopoziomowej oraz

analizy wariancji (ANOVA).

Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy IP-CZD w 2018 roku (uchwała nr 24/BKE/2018 z dn. 26.09.2018).

Rozdział IV „Wyniki” w podrozdziale 1 zawiera charakterystykę pacjentów, u których oceniano wiek kostny- było to 1000 dzieci, 452 dziewczynki i 448 chłopców., obliczono ich średni wiek. Te dane powinny znaleźć się w poprzednim rozdziale, gdyż nie są wynikiem badania. W dalszej części autorka opisuje średni wiek pacjentów, oraz średni wiek kostny oznaczony na podstawie atlasu Greulich -Pyle i na podstawie atlasu Sikorskiej -Kopczyńskiej. Te wyniki obliczeń były używane do dalszych analiz.. Wiek kostny został oznaczony metoda automatyczną u 997 pacjentów, gdyż u pozostałych 23 pacjentów system nie mógł ocenić wieku kostnego.

Autorka zamieściła histogramy wieku kalendarzowego, wieku kostnego oznaczonego metodą manualną i wieku kostnego oznaczonego metoda automatyczną pozwalające porównać te metody w poszczególnych grupach wiekowych..

Cenna obserwacją, jest stwierdzenie na podstawie analizy liniowej regresji wielopoziomowej, że wykonywanie pomiarów przez różne osoby nie ma wpływu na ocenę wieku kostnego. Średnia różnica pomiędzy dwoma ocenami manualnymi – przez lekarza z Kliniki

Endokrynologii IP-CZD wg atlasu GP oraz przez lekarza z Zakładu Diagnostyki Obrazowej IP-CZD wg atlasu Kopczyńskiej-Sikorskiej wyniosła ok. 1 miesiąc i 24 dni. Przy czym ocena przez lekarza endokrynologa była średnio o 1,8 miesiąca wyższa niż ocena lekarza radiologa. Jest to różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) ale nieistotna klinicznie.

W podziale na klasy wiekowe, istotna statystycznie różnica jest obserwowana w 4 klasach wieku: 1-2 lata, 5-6 lat , 8-9 lat 12-13 lat jest to bardzo ważne, gdyż różnica ta może wpływać na decyzję o leczeniu w programach lekowych stosowanych w tym wieku dzieci.

Porównanie pomiędzy sobą obu metod oceny manualnej wg lekarza z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii i wg lekarza z Zakładu Diagnostyki Obrazowej autorka wykazała statystycznie istotną różnicę. Największe statystycznie istotne różnice obserwowano porównując metody manualne z metodą automatyczną - parametr BA TW3.

Podobne istotnie statystycznie różnice ( $p < 0,05$ ) miało porównanie obu parametrów w obrębie oceny automatycznej (BA TW3 vs. BA GP) względem siebie. W podrozdziale 5 opisano wiek kostny oznaczony różnymi metodami w 3 grupach pacjentów.: z całkowitym niedoborem hormonu wzrostu, z częściowym niedoborem hormonu wzrostu i ze zbyt małą masą urodzeniową i/lub długością ciała w stosunku do wieku ciążowego (SGA). W zakresie

relacji wieku kostnego ocenionego metodą manualną do metrykalnego pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów, istotne statystycznie różnice stwierdzono pomiędzy wszystkimi trzema grupami dzieci z rozpoznaniem całkowity niedobór GH/częściowy niedobór GH/SGA a pozostałymi pacjentami. W grupach dzieci z powyższymi rozpoznaniem wiek kostny był istotnie bardziej opóźniony w stosunku do kalendarzowego niż w grupie pozostałych pacjentów. Ponadto, zaobserwowano istotnie statystyczną różnicę pomiędzy pacjentami z całkowitym niedoborem hormonu wzrostu a pacjentami urodzonymi jako SGA. U pacjentów z całkowitym niedoborem hormonu wzrostu wiek kostny był istotnie bardziej opóźniony w stosunku do kalendarzowego niż w populacji dzieci urodzonych jako SGA. Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z całkowitym i częściowym niedoborem hormonu wzrostu oraz pomiędzy pacjentami z częściowym niedoborem hormonu wzrostu a urodzonych jako SGA. Różnice pomiędzy oceną manualną a automatyczną nie są istotne statystycznie

W ciekawie prowadzonej dyskusji autorka interpretuje uzyskane wyniki na podstawie dostępnej literatury. Obiektywnie odnosi się do obserwacji innych badaczy. Styl pisania doktorantki jest swobodny, a jednocześnie zwięzły i kompetentny. Najbardziej interesująca jest interpretacja badań dotyczących pracy radiologów w oparciu o atlas polski wieku kostnego Kopczyńskiej -Sikorskiej opracowany na podstawie populacji dzieci polskich i młodszy niż znany powszechnie atlas Greulich-Pyle. Ważne jest również stwierdzenie, że wg badań innych autorów różnice w ocenie wieku kostnego metodą manualną i automatyczną nie są istotne statystycznie.

Po omówieniu uzyskanych wyników autorka formułuje 6 wniosków logicznie wynikających z treści pracy i będących odpowiedzią na postawione uprzednio tezy. Szczególnie ważny jest wniosek 1. – Automatyczna metoda oceny wieku kostnego z użyciem programu BoneXpert może być stosowana w populacji polskiej. Wykazana istotna różnica pomiędzy oceną automatyczną (parametr BA GP) i manualną wieku kostnego jest klinicznie nieistotna (1 miesiąc). Wniosek 4 - Wykazano istotną różnicę pomiędzy ocenami wieku kostnego przez lekarzy Zakładu Radiologii Obrazowej IP-CZD (atlas Kopczyńskiej - Sikorskiej) a oceną lekarza Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD (atlas Greulich-Pyle)- wskazuje na konieczność unifikacji metod manualnych oceny wieku kostnego.

Kolejne wnioski:

5. Wykazano istotnie większe opóźnienie wieku kostnego w stosunku do metrykalnego u dzieci z całkowitym i częściowym niedoborem hormonu wzrostu oraz urodzonych jako SGA w porównaniu z grupą pozostałych pacjentów.

6. U dzieci z całkowitym niedoborem hormonu wzrostu wykazano istotnie większe opóźnienie wieku kostnego w stosunku do metrykalnego w porównaniu do dzieci urodzonych jako SGA. – mają swoje odbicie w wiedzy klinicznej.

Praca jest napisana poprawnie językowo i stylistycznie.

## **2. Ocena metodologiczna pracy**

Założenia pracy są prawidłowo sformułowane i zwracają uwagę na brak wyczerpujących danych w piśmiennictwie polskim i światowym dotyczących badanych parametrów wieku kostnego określanego metodami manualnymi i automatycznymi.

Cele pracy są prawidłowo postawione i interesujące dla klinicysty.

Wyjątkowo starannie dobrano metody badawcze. Poprawnie skonstruowano schemat badania.

Dobrze dobrano metody statystyczne.

Piśmiennictwo w liczbie 163 prac jest dobrane starannie, adekwatne do przedstawianego zagadnienia. Zwraca uwagę duża liczba nowych doniesień z ostatnich 3 lat ( 36 prac stanowią one 22% całej analizowanej literatury).

Praca ma typowy układ pracy oryginalnej a podział treści pozwala na logiczne podążanie za myślą autorki. Analizę ułatwiają tabele w liczbie 34 i wykresy -ryciny w liczbie 13.

Przedstawione wyniki badań znajdują zastosowanie w praktyce i pozwolą na wymienne stosowanie metod manualnych oceny wieku kostnego i metody automatycznej.

W ocenie metod określania wieku kostnego zabrakła tabel i wykresów odrębnych dla atlasu Kopczyńskiej - Sikorskiej. Dane dotyczące tej bardzo często używanej metody manualnej przewijają się w tekście, ale nie zostały osobno przeanalizowane.

*Podsumowując jako recenzent powołany przez Radę Naukową Instytutu „ Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” stwierdzam, iż przedstawiona praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Moniki Prokop-Piotrkowskiej wskazuje na dużą samodzielność doktorantki i dojrzałość naukową. Oceniając wysoko w całości rozprawę doktorską uważam, że prezentuje ona ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, oraz że spełnia ona warunki określone ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki jak też warunki Rozp. Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r.*

*Biorąc pod uwagę oryginalność przeprowadzonych badań, analizę licznych parametrów klinicznych, opanowany nowoczesny warsztat badawczy i słuszność wysnutych wniosków z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka „ o dopuszczenie lek. Moniki Prokop-Piotrkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.*

*Prof. dr hab. n. med. Iwona Beń-Skowronek*

