

Wrocław, 25.08.2021r.

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Moniki Prokop-Piotrkowskiej

**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”.**

Podstawą formalną wykonania recenzji zgodnie z Uchwałą Rady Dyscypliny Wydziału Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, było wyznaczenie mnie na recenzenta dysertacji doktorskiej lek. med. Moniki Prokop- Piotrowskiej.

Ocena wieku kostnego jest najczęściej używanym wskaźnikiem w określeniu dojrzałości biologicznej dziecka, od okresu niemowlęcego do osiągnięcia wieku dorosłego. W praktyce klinicznej stosowana jest najczęściej przez endokrynologów dziecięcych. Procesy wzrastania i dojrzewania zachodzą u dzieci w różnym tempie, co jest konsekwencją wpływu wielu czynników. Opóźniony wiek kostny występuje u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, konstytucyjnym opóźnieniem wzrastania i rozwoju, niedoczynnością tarczycy, niedożywieniem, chorobami metabolicznymi. Przyspieszony wiek kostny dotyczy dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem, z otyłością, nadmiernym wzrostem, wrodzonym przeroście kory nadnerczy oraz innych patologii, w których dochodzi do przewlekłego podwyższenia poziomu hormonów płciowych, a także w niektórych schorzeniach genetycznych.

Pomimo dużego postępu w diagnostyce obrazowej do oceny wieku kostnego wykorzystuje się najczęściej tradycyjne metody manualne, polegające na porównaniu radiogramu niedominującej dłoni badanego ze zdjęciami wzorcowymi dla odpowiedniego wieku kostnego umieszczonymi w atlasie.

Do najbardziej znanych należą atlasy opublikowane w latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia Greulich-Pyle oraz Tanner-Whitehouse, stworzone na podstawie populacji dzieci amerykańskich. W Polsce od lat używany jest atlas Kopczyńskiej-Sikorskiej, oparty na badaniach populacji dzieci warszawskich, opublikowany w 1968r. Niezależnie od rodzaju atlasu porównawcza metoda manualna ma wiele wad – jest czasochłonna, subiektywna,

cechuje się dużą zmiennością oceny zarówno pomiędzy różnymi oceniającymi jak i tym samym oceniającym. Z tego powodu klinicyści od dawna szukają precyzyjnej metody oceny dojrzałości biologicznej u dzieci, która umożliwiała by ocenę wieku kostnego, w pełni obiektywną i niezależną od badającego.

W celu optymalnego i obiektywnego określenia wieku kostnego dziecka w ostatnich latach wprowadzane są programy komputerowe pozwalające na ocenę automatyczną w odniesieniu do wieku biologicznego, a nie metrykalnego.

Jednym z najnowszych programów badawczych, którego wiarygodność została potwierdzona w licznych badaniach naukowych, jest program BoneXpert, oparty na najnowszych osiągnięciach technologicznych, m. in. konwolucyjnych sieciach neuronowych, umożliwiającymi automatyczną ocenę wieku kostnego, na podstawie zdjęć rentgenowskich dzieci europejskich. Pomiar wieku kostnego wg programu BX ocenia się w kilku etapach i pozwala na uzyskanie dwóch wyników oceny wieku kostnego – wg kryteriów atlasu GreulichPyle (BA GP) oraz atlasu analitycznego – Tanner-Whitehouse 3 (BA TW3).

Prace analizujące różnice w zakresie wieku kostnego do metrykalnego między dziećmi z częściowym i całkowitym niedoborem hormonu wzrostu oraz z niską wagą urodzeniową, jako przyczyną niedoboru wzrostu należą do nielicznych.

Dotychczas nie przeprowadzono także badań klinicznych w celu określania przydatności norm będących podstawą oceny w programie BoneXpert dla populacji polskiej.

W tym świetle każda próba oceny wartości diagnostycznej zautomatyzowanych metod służących ocenie wieku kostnego i ich wykorzystania w procesie leczenia jest wielce oczekiwana, a przedstawiona do recenzji praca wpisuje się doskonale w ten nurt badawczy i ma charakter pionierski pod tym względem.

Podjęcie takiej tematyki badań przez Autorkę, lekarza radiologa uważam za niezwykle cenne i niekonwencjonalne, a jednocześnie wysoce przydatne w praktyce klinicznej.

Dysertacja lek. Moniki Prokop-Piotrowskiej ma klasyczny układ edytorski, obejmuje 112 stron tekstu, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, 34 tabel, 13 rycin, bardzo czytelnie przedstawionych i przejrzyste ilustrujących omawianą tematykę i wyniki badań. Praca przygotowana jest starannie w wydruku komputerowym, uzupełniona piśmiennictwem liczącym 160 pozycji.



Pracę rozpoczyna liczący 16 stron wstęp przynoszący szerokie informacje na temat metod oceny wieku kostnego, zarówno tradycyjnych jak i nowoczesnych polegających na pół- lub automatycznej ocenie struktury kostnej.

W kolejnych podrozdziałach Autorka analizuje przydatność atlasów GR T-W, wskazując na ich zalety ale i wady, m.in. podkreślając, że ocena na podstawie GR jest subiektywna, co potwierdziły badania, a także, że ma on ograniczone zastosowanie we współczesnych populacjach o różnym pochodzeniu etnicznym i geograficznym. Metodę analityczną lub punktową wg atlasu Tanner-Whitehouse uznaje za bardziej obiektywną i powtarzalną niż metoda całościowa GP. Badanie wieku kostnego metodą analityczną lub punktową odbywa się na podstawie oceny dojrzałości 20 oddzielnych punktów kostnych (ang. regions of interest) w danych kościach ręki. Poziom dojrzałości poszczególnych punktów kostnych jest oceniany w oddzielnych skalach i nadawane są im wartości liczbowe, odpowiadające danemu wiekowi kostnemu, wg oddzielnych tabel dla dziewcząt i chłopców.

W dalszej części wstępu Autorka ocenia przydatność w klinice endokrynologicznej atlasu Kopczyńskiej-Sikorskiej najpowszechniej stosowanego przez polskich lekarzy radiologów, cyfrowego atlasu Gilansa i Ratib, a także określa wartość innych technik obrazowych wykorzystywanych do oceny wieku kostnego dziecka, jak ultrasonografia nadgarstka, czy rezonans magnetyczny.

Przedstawienie szczegółowej charakterystyki tradycyjnych i automatycznych metod dla oceny wieku kostnego jest niezbędne dla zrozumienia konieczności prawidłowego określania stopnia dojrzałości biologicznej dziecka.

W związku z przedstawionymi bardzo szczegółowo wadami tradycyjnych metod oceny wieku kostnego, takimi jak duża zmienność wyników pomiędzy różnymi osobami oceniającymi oraz pomiędzy kilkoma ocenami jednego badania przez tę samą osobę a także fakt, że oznaczenia te są bardzo czasochłonne, Autorka uzasadnia potrzebę nowoczesnego ujęcia tematyki i wprowadzenia obiektywnych narzędzi, które umożliwiłyby uzyskanie precyzyjnej, powtarzalnej i szybkiej oceny dojrzałości układu kostnego.

W dalszych częściach Autorka podkreśla, że w świetle licznych prób automatyzacji procesów diagnostycznych w medycynie (Computer-Aided Diagnosis - CAD), wiek kostny był jednym z pierwszych badań radiologicznych, których ocenę spróbowano zautomatyzować, co na pewno miało wpływ na podjęcie tematyki dysertacji. Przedstawia



bardzo przejrzysty opis kolejnych technik automatycznych, wykorzystywanych w klinice endokrynologicznej, co podwyższa znaczenie merytoryczne pracy.

Kolejno zdefiniowano programy automatyczne wykorzystywane do oceny wieku kostnego, jak CASAS - skomputeryzowany system analizy obrazu do oceny wieku, a także sztuczna inteligencję i uczenie maszynowe. W następnym podrozdziale Autorka omawia różnice w budowie struktur kostnych, branych pod uwagę przy ocenie wieku kostnego występujących u dzieci w tym samym wieku, a różniące się w zależności od populacji, rasy, a nawet wśród dzieci z różnych krajów europejskich.

Biorąc pod uwagę fakt wspomniany wcześniej, że wiek kostny jest różny w stosunku do metrykalnego u zdrowych dzieci o różnym pochodzeniu etnicznym, a nawet w obrębie różnych krajów europejskich, należy zakładać, że tak samo wiek kostny dzieci z niedoborem wzrostu może być różny w zależności od badanej populacji.

Przedstawienie tak szczegółowej charakterystyki procedur oceny wieku kostnego jest niezbędne dla prawidłowego zrozumienia i opanowania złożonego procesu wzrostu struktur kostnych, pozwala na dokładniejszą ocenę ich odchyleń i zaburzeń wzrastania oraz podjęcie odpowiedniego leczenia.

Wstęp stanowi bardzo obszerny fragment pracy, zdaniem recenzenta bez szkody dla spójności przekazu mógłby być nieco skrócony, a część zawartych w nim treści przeniesiona do metodyki i dyskusji. Pozwoli to na pełniejsze zbalansowanie dysertacji. Jednak sposób ujęcia tematu przez Autorkę pracy i zakres przedstawionych informacji sam w sobie stanowi doskonały artykuł poglądowy z pogranicza kliniki endokrynologii, pediatrii i diagnostyki obrazowej. Wiadomości w nim zawarte stanowią niezbędną podstawę wiedzy dla lekarzy specjalistów pediatrii i radiologów.

Rozdział „cel pracy” zawiera zwięzłe uzasadnienie podjęcia trudu pracy i określa 3 cele badawcze, które Autorka zamierza zrealizować. W odczuciu recenzenta dwa ostatnie cele są najważniejsze i stanowią podstawową oś projektu. W odczuciu recenzenta w porównaniu z 6 wnioskami, należałoby nieco rozbudować cele pracy.

Rozdział „Materiał i metoda” napisany jest na 4 stronach, dobór technik badawczych nie budzi istotnych zastrzeżeń i jest wyrazem profesjonalizmu Autora.

Badana grupa obejmowała 1000 dzieci z zaburzeniami procesów wzrastania i dojrzewania. Cały projekt jest oparty na analizie wieku kostnego.



Grupa obserwacji jest dostatecznie liczna, aby w ramach założonego projektu uzyskać wnioski wsparte siłą dowodu statystycznego. Zaproponowana metoda analizy statystycznej nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki zostały zaprezentowane na 3 stronach wydruku w tabelach i na wykresach i rycinach, bardzo czytelnych, przejrzystych i doskonale wkomponowanych w treść tej części dysertacji. Jest to jedna z obszerniejszych części pracy.

Na uwagę zasługuje analiza porównawcza wieków kostnych ocenianych metodami manualnymi i automatycznymi, z uwzględnieniem podziału na wiek i grupy chorych z obniżeniem hormonu wzrostu i uwzględnieniem unikalnego parametru Bone Health Index (BHI), będącego miarą masy kostnej i stopnia mineralizacji, wyliczonej jako funkcja gęstości korowej trzech środkowych kości śródrezcza oraz ich wielkości, odgrywającego znacznie w grupie pediatrycznych pacjentów z poradni endokrynologicznej, onkologicznej i nefrologicznej.

Omówienie wyników zawarte jest na 12 stronach i przynosi ustosunkowanie się Autorki do własnych obserwacji i danych piśmiennictwa. Doktorantka omawia wyniki prac innych autorów, analizując przydatność poszczególnych metod technik do oceny wieku kostnego.

W podsumowaniu Autorka podkreśla, że badania metodą BoneExpert niosą znaczący potencjał diagnostyczny, dla pacjentów pediatrycznych. Powyżej przedstawione wyniki stanowią zaczątek systematycznego i zakrojonego na większą skalę projektu badawczego.

Na podstawie analizy przedstawionego materiału Autorka wyciąga 6 wniosków. Są one logiczne i wynikają z treścią pracy. Pierwszy wniosek jest dość oczywisty. Dowodzi realizacji założonych celów ale bez istotnych praktycznych konkluzji. Najbardziej wartościowe są wnioski 3, 4 i 5. Zawierają one bowiem praktyczne rekomendacje.

W rozdziale Piśmiennictwo ujęto 160 pozycji uszeregowanych w kolejności alfabetycznej. W ogromnej większości są to pozycje anglojęzyczne publikowane w ostatnim dziesięcioleciu. Pojedyncze są opracowania polskie i publikacje podręcznikowe. Załączone na końcu streszczenie jest w pełni adekwatne- nie brakuje wersji angielskiej, która jednak wymaga korekty językowej.

Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów językowych i edycyjnych, które nie umniejszają wartości pracy.

W pracy Doktorantka podjęła i opracowała ciekawy, aktualny i ważny temat, doskonale przemyślany i pragmatyczny. Zaproponowana metodyka projektu zakładająca porównanie wyników tradycyjnych badań radiologicznych z metodami cyfrowymi w grupie dzieci z częściowym i całkowitym niedoborem hormonu wzrostu oraz urodzonymi z małą masą i/lub długością urodzeniową ciała w stosunku do wieku ciążowego, jako przyczyną niedoboru wzrostu w populacji polskiej dobrze świadczy o naukowym przygotowaniu Autorki. Celowe jest, aby poszerzyć obserwacje zwiększając grupy badanych dzieci i poszerzenie weryfikacji, aby wypracować solidnie ugruntowane rekomendacje dla wprowadzenia leczenia.

Na podstawie przedstawionej mi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowanej przez lek. med. Moniki Prokop- Piotrowskiej stwierdzam, że stanowi ona samodzielną i dobrze przygotowaną pracę badawczą i zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Pomnik -Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie jej do kolejnych 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 Instytutu Pomnik -Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska w pełni odpowiada wymogom określonym w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Kierownik Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatrii

ZAKŁADU RADIOLOGII OGÓLNEJ I PEDIATRII  
KIEROWNIK  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Im. Jana Mikulicza-Radeckiego Szpitala Klinicznego  
Prof. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz

Prof. dr hab. Urszula Zaleska-Dorobisz