



Łódź, dn. 14.10.2019

Prof. dr hab. n. med. Agata Majos

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej

Katedra Diagnostyki Obrazowej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Ocena
pracy na stopień doktora nauk medycznych**

lek. med. Justyny Wagel

„Ocena wartości badania dyfuzji rezonansu magnetycznego w diagnostyce guzów siodła tureckiego i okolicy okołosiodłowej.”

Metoda rezonansu magnetycznego (RM) jest dziś szeroko stosowanym narzędziem diagnostycznym, dobrze zakorzenionym w praktyce klinicznej. Co jednak pasjonujące, rozwój tej metody obrazowania pozostaje nadal niezwykle dynamiczny. Nieprzerwanie proponowane są nowe, często nowatorskie rozwiązania techniczne, matematyczne, aplikacyjne, które stwarzają możliwość coraz pełniejszego wejrzenia w morfologię, fizjologię a nawet funkcję tkanek i narządów organizmu człowieka w warunkach *in vivo*. Jednym z ciekawszych kierunków we współczesnej neuroradiologii niewątpliwie pozostaje wykorzystanie technik dyfuzyjnych. Ich użyteczność została już udowodniona m.in. w odniesieniu m.in. do zmian niedokrwiennych, demielinizacyjnych czy rozrostowych. Jednak pozostają obszary diagnostyczne – niezwykle istotne w praktyce klinicznej, gdzie nadal nie przeprowadzono właściwej weryfikacji tych technik. Bez wątplenia jednym z takich obszarów pozostaje okolica siodła tureckiego.

Praca doktorska lek. med. Justyny Wagel ma klasyczny układ edytorski: przygotowana jest starannie, zawiera 223 strony (!). Uzupełnia ją piśmiennictwo liczące 99 pozycji od 1981 roku do 2019 roku, choć zdecydowana większość doniesień pochodzi z ostatnich 7-8 lat. Dowodzi to aktualności i wagi klinicznej podjętej problematyki.

Tuż za stroną tytułową znalazło się krótkie wprowadzenia oraz umieszczono Spis treści oraz Wykaz najważniejszych skrótów używanych w rozprawie, co bardzo ułatwia poruszanie się w dysertacji.

Jako główny cel rozprawy lek. med. Justyna Wagel postawiła ocenę wartości badania dyfuzyjnego jako dodatkowej sekwencji w protokole badania MR przysadki w diagnostyce guzów siodła tureckiego i guzów okołosiodłowych.

Uzupełniły go cele szczegółowe:

1. Analiza wartości współczynnika dyfuzji ADC charakterystycznego dla poszczególnych typów guzów siodła i okolicy okołosiodłowej.
2. Ocena zastosowania pomiaru współczynnika dyfuzji ADC w diagnostyce różnicowej guzów siodła i okolicy okołosiodłowej.

Wstęp otwiera krótkie przedstawienie embriologii i anatomii przysadki, zatok jamistych i podwzgórza. Dalej następuje zwięzłe, ale wyczerpujące przedstawienie metod diagnostycznych wykorzystywanych do obrazowania siodła tureckiego i okolicy nadsiodłowej, w tym: badania rentgenowskiego, tomografii komputerowej, cewnikowania zatok skalistych, pozytronowej tomografii emisyjnej. Najszerzej – co zrozumiałe, omówione są poszczególne techniki badania metoda rezonansu magnetycznego; perfuzja, transfer magnetyzacji, spektroskopia, a zwłaszcza dyfuzja, z uwzględnieniem współczynnika ADC oraz metod: echoplanarnej DWI i PROPELLER DWI.

Kolejna, obszerna część *Wstępu* to charakterystyka poszczególnych stanów chorobowych mogących występować w rejonie przysadki mózgowej. W opinii Recenzentki jest jedna z bardziej wartościowych części rozprawy. W sposób ustrukturyzowany, przejrzysty i wyczerpujący Doktorantka dokonała pełnego przeglądu możliwych patologii; doskonała jest zarówno część poświęcona gruczolakom przysadki, jak również zmianom rozwojowym czy chorobom infekcyjnym, zapalnym i ziarniniakowym. Dowodzi to nie tylko głębokiej wiedzy lek. med. Justyny Wagel, ale i wyróżniających się umiejętności analitycznych. Część ta może być określona jako wzorcowe kompendium radiologiczne patologii okolicy siodła tureckiego.

W rozdziale „*Materiał i metody*” Autorka przedstawiła grupę pacjentów, u których przeprowadziła badania. Grupa ta liczyła 229 osób w wieku od 2 do 88 lat, średnia 56 lat, w tym 117 kobiet, co stanowiło 51% (śr. wieku 53,7 lat) i 112 mężczyzn (śr. wieku 58,4 lat). W grupie badanej wydzielono 29 grup pod względem rozpoznania histopatologicznych, przy czym grupę gruczolaków podzielono ze względu na utkanie guzów (zmiany lite i torbielowate) oraz aktywność hormonalną; dodatkowo - co ważne, wyodrębniono grupę gruczolaków skrwawionych oraz grupę gruczolaków inwazyjnych.

Najważniejszą część *Metodyki* stanowi opis sposobu przeprowadzania badań metoda rezonansu magnetycznego, gdzie przedstawiono parametry poszczególnych sekwencji, jak również sposoby przeprowadzenia pomiarów i obliczeń: wielkości zmian, intensywności sygnału, bezwzględnych i

względnych (w stosunku do prawidłowej istoty białej w prawym płacie skroniowym) parametrów Mean ADC, MIN ADC. W tym miejscu chciałabym prosić Doktorantkę o wyjaśnienie, skąd wybór właśnie istoty białej prawego płata skroniowego dla relatywizacji pomiarów dyfuzyjnych. Rozdział *Materiał i Metoda* zamyka przedstawienie zastosowanych metod statystycznych.

Kolejna część dysertacji zawiera *Wyniki*. Dla uzyskania znakomitej przejrzystości pracy podzielono ją na cztery części; pierwsza z nich zawiera analizę cech ilościowych tj. wieku, wymiarów w trzech podstawowych płaszczyznach oraz bezwzględnych i względnych wartości MEAN I MIN ADC, w poszczególnych grupach patologii. Wyniki opisano oraz umieszczono w 29 tabelach – dla każdej z wyodrębnionych grup oddzielnie oraz zilustrowano 55 rycinami. Myślę, że pokazanie wyników w formie tabelarycznej jest w zupełności wystarczające; umieszczenie ich dodatkowo w tekście nie posiada dodatkowej wartości; z pewnością wymagało znacznej, żmudnej pracy i nadmiernie powiększyło objętość dysertacji.

Natomiast wyborem pomysłowym było przedstawienie rzadkich, bo pojedynczych patologii okolicy okołosiodłowej w formie opisów przypadków, często z zawarciem danych klinicznych, o zastosowanym leczeniu oraz dalszej historii chorych. Z jednej strony dane te pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie rozpoznań, z drugiej stanowią o dużej wartości w kontekście praktyki lekarskiej. Wyniki są też kapitalnie zilustrowane. Wszystko to razem udowadnia, że lek. Justyna Wagel posiada szeroką wiedzę kliniczną i swobodnie porusza się w jednym z trudniejszych diagnostycznie rejonów mózgowia.

Część druga zawiera wyniki analiz porównawczych cech jakościowych oraz ilościowych w poszczególnych grupach patologii, przy czym nie stwierdzono różnic statystycznych dla cech jakościowych – intensywności sygnału w poszczególnych sekwencjach oraz charakteru wzmocnienia kontrastowego.

Wyniki dwóch ostatnich części stanowiących analizę wartości granicznych optymalnie różnicujących cechy ilościowe dla poszczególnych grup patologii zaprezentowano na 42 wykresach jako krzywe ROC oraz w 11 tabelach podsumowujących. Przy czym należy zauważyć, że wśród wartości optymalnie różnicujących cechy ilościowe współczynnik ADC stanowił istotny parametr w 8 na 11 sytuacji.

Doktorantka przeprowadza *Dyskusję* oddzielnie dla poszczególnych, znacznie zróżnicowanych rodzajów zmian patologicznych przysadki i okolicy siodła tureckiego, co zrozumiałe. Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić niezwykle wysokie kompetencje lek. Justyny Wagel, gdyż omówienie przeprowadzone zostało w sposób głęboko przemyślany, wyczerpujący i krytyczny, a jednocześnie jasny i przejrzysty. Przy liczniejszych doniesieniach z literatury Autorka często posiłkuje się zestawieniami tabelarycznymi. Szczególnie ciekawe wydaje mi się omówienie gruczolaków z cechami krwawienia. W

grupie tej parametr MIN ADC pozwalał na różnicowanie z czaszkogardlakami szkliviakowatymi. Interesujące jest też spostrzeżenie, że nie znaleziono wartości ADC istotnie różnicujących gruczolaki przysadki od oponiaków. Obie kwestie mają istotne znaczenie praktyczne.

Podsumowaniem rozprawy jest osiem wniosków: trzech ogólnych oraz pięć szczegółowych. Wątpliwości Recenzentki budzi pierwszy wniosek ogólny w pełnej jego treści. Wszak ani w celach, ani założeniach pracy, ani nawet w metodyce i dyskusji Autorka nie porusza kwestii czasu trwania sekwencji dyfuzyjnej ani możliwości jej przeprowadzania w różnych skanerach RM. Zatem nie znajduję uzasadnienia tego wniosku. Proponuję całkowitą rezygnację lub ograniczenie jego treści do „*Badanie DWI powinno być stałym elementem protokołu badania MR przysadki.*” wraz z przeniesieniem wniosku w tym brzmieniu na ostatnie miejsce we wnioskach ogólnych. Pozostałe wnioski są logiczne wyważone. Jednocześnie podczas opracowywania artykułów, które nie mogą nie powstać z tak doskonale opracowanego materiału należy wymienione zalety sekwencji DWI przedyskutować w omówieniu.

Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa zawiera wartościową propozycję wykorzystania technik dyfuzyjnych w trudnej do oceny diagnostycznej okolicy siodła tureckiego. Technik o dużym potencjale klinicznym, które nadal wymagają rzetelnej weryfikacji. Zatem podjęty przez Doktorantkę projekt badawczy jest ambitny i doskonale wpisuje się w istotne zapotrzebowanie medycyny praktycznej.

Projekt został precyzyjnie i dojrzałe zaplanowany oraz konsekwentnie przeprowadzony. Wyniki są opracowane na niezwykle wysokim poziomie, prawie nie spotykanym w dysertacjach doktorskich; niezbitnie świadczą o ogromnej wnikliwości, rzetelności i pracowitości Doktorantki. Ich analiza nie budzi wątpliwości.

Nieznaczne, pojedyncze błędy stylistyczne, kompozycyjne czy edytorskie w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. Justyny Wagel niezwykle pozytywnie. Stąd też stwierdzam, że praca spełnia wszystkie wymagania stawiane przez odpowiednią Ustawę i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Justyny Wagel do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na bardzo wysoki poziom naukowy stawiam wniosek o nagrodzenie tej pracy jako wyróżniającej się.

Agata Majos