

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ZAKŁAD RADIOLOGII OGÓLNEJ I PEDIATRYCZNEJ
KATEDRY RADIOLOGII
Kierownik: prof. dr hab. Urszula Zaleska-Dorobisz
ul. M. Curie- Skłodowskiej 68, 50-369 Wrocław
tel: 071/ 784 26 51, fax. 071/ 327 09 69
e-mail: urszula.zaleska-dorobisz@umw.edu.pl

Wrocław 18.11.2024r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Lek. Michała Lanckorońskiego

pt.: Przydatność badania metodą rezonansu magnetycznego całego ciała w
diagnostyce wybranych chorób reumatycznych wieku rozwojowego”

Rozprawa na stopień doktora

Promotor: prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł-Szopińska

Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji,
ul. Spartańska, 02-673 Warszawa

Warszawa 2024

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech publikacji noszących wspólny tytuł "Przydatność badania metodą rezonansu magnetycznego całego ciała w diagnostyce wybranych chorób reumatycznych wieku rozwojowego", o łącznym wskaźniku Impact Factor (IF) 7,2 i punktacji MNiSW 340, w tym jednej pracy oryginalnej opartej na badaniach własnych oraz dwóch artykułów poglądowych powstałych w ramach współpracy międzynarodowej.

Warty podkreślenia jest fakt, iż wszystkie trzy prace opublikowano w renomowanych zagranicznych czasopismach medycznych tj. *Journal of Clinical Medicine*, IF 3,0 i *Radiologic Clinics of North America*, IF 2,1. W jednej Doktorant jest pierwszym autorem, w dwóch drugim. Należą do nich:

1. Michał Lanckoroński, Piotr Gietka, Małgorzata Mańczak, Iwona Sudoł-Szopińska. Whole- Body MRI at Initial Presentation of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Their Overlapping Syndrome, and Non-Specific Arthropathy. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13, 998. doi.org/10.3390/jcm13040998 IF 3,0 Pkt. MNiSW 140
2. Chianca Vito, Michał Lanckoroński, Marco Curti, Majid Chalian, Iwona Sudoł-Szopińska, Chiara Giraud, Filippo Del Grande. Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Rheumatology. *Radiologic Clinics of North America*, 2024;62:865-876. S0033838924000216. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.02.008> IF 2,1 Pkt. MNiSW 100
3. Sudoł-Szopińska Iwona, Michał Lanckoroński, Torsten Diekhoff, Damjana Ključevšek, Filippo Del Grande, Andrea Doria. Update on MRI in Rheumatic Diseases. *Radiologic Clinics of North America*, 2024;62:821-836. S003383892400040X. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.03.003> IF 2,1 Pkt. MNiSW 100.

Temat rozprawy wybrany został w sposób przemyślany i ma charakter pragmatyczny. Głównym jej celem była ocena badania rezonansu magnetycznego całego ciała Whole-Body MR (WB-MRI) i jego zastosowanie w diagnostyce chorób reumatycznych u dzieci.

Materiał badawczy pracy oryginalnej obejmował pacjentów pediatrycznych, leczonych w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRIR). Ocenie retrospektywnej poddano wyniki badań rezonansu magnetycznego WB-MRI wykonanych w latach 2018-2022. Praca liczy 81 stron, podzielona jest na 12 rozdziałów,

zilustrowanych 10 tabelami i 25 rycinami. W pierwszych trzech rozdziałach liczących 17 stron Autor umieścił wykaz sktórow, streszczenie w języku polskim i angielskim, w kolejnym przedstawił wstęp, założenia i cele pracy, następnie podsumowanie i wnioski. Rozdział ósmy zawiera opublikowane artykuły składające się na cykl rozprawy doktorskiej, a trzy ostatnie opinie Komisji Bioetycznej, deklaracje współautorów oraz piśmiennictwo.

Pracę rozpoczyna liczący 3 strony wstęp wprowadzający czytelnika w podstawowe problemy, będące istotą dalszego ciągu rozprawy doktorskiej.

Przedstawiono w nim bardzo syntetycznie aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, patogenezы i przebiegu najczęściej występujących u dzieci i młodzieży chorób układu kostno-stawowego, czyli przewlekłego nawracającego, wielogniskowego zapalenia kości i szpiku (CRMO), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) i niespecyficznych artropatii (NA). Doktorant w krótki i zwarty sposób przedstawia charakterystykę kliniczną tych schorzeń podkreślając problemy diagnostyczne i terapeutyczne ze względu na utajony charakter i niespecyficzne objawy oraz trudności w określeniu ich aktywności. Badanie fizykalne i tradycyjne markery stanu zapalnego nie są czułymi wskaźnikami do diagnozowania i monitorowania postępu choroby czy skuteczności leczenia, a brak specyficznych objawów klinicznych jest głównym powodem opóźnień diagnostycznych, w efekcie czego pacjenci nie otrzymują optymalnego leczenia, co prowadzi do progresji choroby. W opisanych jednostkach chorobowych jak i w przykładach zespołu ich nakładania, czyli CRMO z MIZS (OS), który stwierdzany jest u około 30-80% pacjentów z CRMO, diagnostyka ze względu na mnogość niespecyficznych objawów jest szczególnie utrudniona. Obydwie jednostki chorobowe wykazują podobieństwa kliniczne, co więcej możliwe jest ich jednoczesne występowanie u jednego pacjenta, jak również ewolucja jednej w drugą. Do grupy badanej włączono również pacjentów z niespecyficzną artropatią (Nonspecific Artropathy, NA), tj. z dolegliwościami mięśniowo-szkieletowymi, o niejasnej etiologii, występującą głównie u płci żeńskiej i stanowiącą coraz większy problem diagnostyczno- terapeutyczny. Trudności w ocenie tych schorzeń stały się niewątpliwie inspiracją dla Autora do podjęcia się badań w tym zakresie.

Zasadnicza część wstępu dotyczy najważniejszego dla pracy problemu, obrazowania MR. Stały postęp w zakresie technologii MR, opracowywane nowe protokoły badań, nowe sekwencje, wreszcie doskonalone definicje oraz metody oceny zmian patologicznych, wpływają na optymalizację algorytmów diagnostycznych, co wg Autora ma szczególne znaczenie dla chorób reumatologicznych, dla których obraz kliniczny i wyniki laboratoryjne nie są specyficzne.

Wstęp i sposób ujęcia tematu pracy sam w sobie stanowi, ciekawy, bardzo transparentny artykuł poglądowy z pogranicza radiologii i reumatologii. Wiadomości w nim zawarte stanowią niezbędną podstawę wiedzy dla lekarzy specjalistów z tych dziedzin medycyny.

Cele pracy sprecyzowano w sposób zwięzły i rzeczowy na stronie 18. Głównym założeniem Autora było przeprowadzenie retrospektywnych badań jednośrodkowych w celu określenia i porównania charakteru, liczby i lokalizacji zmian w WB-MRI u pacjentów diagnozowanych pierwszorazowo z CRMO, MIZS, OS i NA. Pierwsza publikacja zatytułowana „Whole- Body MRI at Initial Presentation of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Their Overlapping Syndrome, and Non-Specific Arthropathy” zawiera badania własne oparte na materiale klinicznym obejmującym 173 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem CRMO, MIZS, OS i NA. Retrospektywnej analizie poddano wyniki badań WB-MRI wykonanych u wszystkich badanych dzieci. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w badaniach MR był obrzęk szpiku kostnego kończyn dolnych. Zmianę tę rozpoznawano u prawie wszystkich pacjentów z CRMO i z OS, nieco rzadziej u dzieci z MIZS i z NA. Wyсіk zapalny obserwowano głównie u dzieci z OS i MIZS. Zapalenie przyczepów ścięgnistych i mięśni stwierdzano znacznie rzadziej. Spostrzeżenia wynikające z przeprowadzonych analiz i wyników badań mają duże znaczenie poznawcze i praktyczne. Do ważnych osiągnięć Doktoranta należy zaliczyć wykazanie, że głównym wskazaniem do badania WB-MRI było MIZS, podczas gdy w innych metodach obrazowych dominowali pacjenci z CRMO. Należy podkreślić, że zaprezentowana w pracy grupa pacjentów z MIZS należy do najliczniejszych w dostępnym piśmiennictwie w kontekście zastosowania WB-MRI, a ocena zmian w obrazie MR u dzieci z zespołem nakładania (OS), należy do unikalnych.

W piśmiennictwie pionierski charakter ma również przeprowadzona przez Autora analiza zmian u pacjentów z niespecyficzną artropatią, co zasługuje na szczególne wyróżnienie.

Uzupełnieniem cyklu są dwie prace poglądowe. Omówiono w nich technikę badania WB-MRI, zwracając, m.in., uwagę na brak standaryzacji badania wynikający z mnogości protokołów i sekwencji stosowanych w różnych ośrodkach. Przedstawiono zalety i znacznie w diagnostyce chorób tkanki łącznej, spondyloartropatii (SpA), a także w CRMO i SAPHO, na etapie wczesnej diagnostyki oraz monitorowania leczenia.

W publikacji nr 2 pt. "Whole - Body Magnetic Resonance Imaging in Rheumatology" zwrócono uwagę na mnogość protokołów badań WB-MRI i stosowanych sekwencji, w tym sekwencję STIR (rekomendowaną przez Podkomitet ds. Zapaleń Stawów przy ESSR), sekwencję Dixon (z uwagi na jednorodną saturację tkanki tłuszczowej) oraz technikę DWI (Diffusion Weighted Imaging), pozwalającą na uzyskiwanie informacji jakościowych i ilościowych. Omówiono wskazania do WB-MRI oraz zmiany zapalne widoczne w poszczególnych chorobach reumatycznych. W przypadku młodzieńcych spondyloartropatii, metoda pozwala na rozpoznanie obrzęku szpiku kostnego, zapaleń stawów, pochewek ścięgniowych, przyczepów ścięgniowych i kaletek, co wg. Autora ma znacznie we wczesnej diagnostyce, monitorowaniu przebiegu choroby i skuteczności leczenia. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów badanie pozwala na wczesne wykrycie zapalenia błony maziowej, zmian w kręgosłupie szyjnym, a także odgrywa kluczową rolę w ocenie odpowiedzi na leczenie, w chorobach układowych umożliwia ocenę zmian wieloogniskowych i symetrycznych m.in. martwicy kości, stanowiąc złoty standard w diagnostyce i obserwacji tych schorzeń.

Autor podkreśla rolę wzmocnienia pokontrastowego w ocenie aktywności procesu zapalnego i obrzęku szpiku kostnego oraz mięśni. Obrazowanie procesu włóknienia tkanek obserwowane w stadium przewlekłym jest pomocne w monitorowaniu skuteczności leczenia immunosupresyjnego, a także w ocenie odpowiedzi na leczenie glikokortykosterydami. W idiopatycznych miopatiach zapalnych, takich jak zapalenie skórno-mięśniowe, w tym typu młodzieńczego, WB-MRI jest metodą z wyboru do rozpoznawania zapalenia mięśni i identyfikacji mięśni optymalnych pod kątem wykonania biopsji, a w zespole antysyntetazowym do monitorowania choroby.

W trzeciej publikacji poglądowej pt.: „Update on MRI in Rheumatic Diseases” (Publikacja nr 3) Doktorant wraz z współpracownikami przedstawił przegląd zastosowań WB-MRI u dorosłych i dzieci w oparciu o aktualne publikacje. Potwierdził, że rola badania WB-MRI wzrasta, gdyż jest ono coraz częściej wykorzystywane w diagnostyce chorób reumatycznych, umożliwiając ocenę rozległości i aktywności chorób o charakterze

wielostawowym, zajmujących szpik kostny, stawy, entezy oraz mięśnie całego ciała w czasie jednego badania. Ze względu na wysoką rozdzielczość kontrastową badanych tkanek badanie umożliwia wykrywanie wczesnych zmian zapalnych i stanowi obiektywne narzędzie do oceny rozległości i aktywności chorób. W publikacji przybliżono wyniki badania ankietowego ESSR przeprowadzonego wśród radiologów z różnych ośrodków europejskich przez Girauda i wsp., w którym zidentyfikowano najczęstsze wskazania kliniczne do WB-MRI. Określenie lokalizacji i rodzaju zmian zapalnych typowych dla określonej jednostki chorobowej za pomocą MR, pozwala na identyfikację pacjentów z predyspozycjami genetycznymi do rozwoju danej choroby, co ma znacznie kliniczne, gdyż wpływa na planowane długoterminowe leczenie. W pracy podkreślono jednocześnie konieczność ostrożnej interpretacji zmian widocznych w obrazach WB-MRI i konieczności ich korelacji z obrazem klinicznym, zwłaszcza obszarów wysokiego sygnału szpiku kostnego u dzieci, który jest często obserwowany w populacji pediatrycznej, a może mieć charakter fizjologiczny, związany z rozwojem organizmu dziecka.

Dyskusja zawarta na stronach 18-23 napisana jest z dużą swobodą, krytycznie przeprowadzona wykazuje dobre rozeznanie Autora w piśmiennictwie dotyczącym omawianego tematu, a także Jego dojrzałość w naukowej ocenie wyników badań. Doktorant w sposób bardzo wyważony i rzeczowy porównuje wyniki własnych badań z wynikami innych autorów.

Całość rozprawy kończą rozbudowane, ale trafnie sformułowane wnioski będące logicznym podsumowaniem wyników publikacji cyklu i wynikające z ich treści. Pierwszy wniosek ma duże kliniczne, gdyż stanowi kliniczną rekomendację do wykorzystania badania WB-MRI zarówno w rozpoznawaniu zmian zapalnych, ale także w diagnostyce różnicowej. Kolejne cztery wnioski mają wartość poznawczą i praktyczną. Dowodzą realizacji założonych celów. Najbardziej wartościowe są wnioski wynikające z oceny charakteru zmian w obrazach MR, gdyż pozwalają na dokładną charakterystykę poszczególnych schorzeń, umożliwiają prawidłowe rozpoznanie, a także prognozowanie ciężkości przebiegu zapalenia. Mają one ważne znaczenie praktyczne.

Załączone streszczenie jest w pełni adekwatne- nie brakuje wersji angielskiej.

Nie dopatrzyłam się w pracy żadnych istotnych uchybień merytorycznych i metodycznych. Praca jest napisana poprawnie, dobrą polszczyzną a wybrany temat ma

znaczenie praktyczne, co zasługuje na wyróżnienie. Doktorant nie ustrzegł się niewielkich błędów językowych i edycyjnych, które nie umniejszają wartości pracy.

Z obowiązku recenzenta pragnę zadać pytanie.

W pracy analizowane nieprawidłowości w poszczególnych jednostkach chorobowych są oceniane w sposób typowy, tj. jakościowo, tzn. określany jest typ zmian, ich liczba, lokalizacja.

Pytanie: czy istnieją metody bardziej obiektywnej oceny tych zmian, jakościowe lub ilościowe dla omawianych jednostek? Tym samym proszę Doktoranta o odniesienie się do powyższej uwagi. Nadmieniam, że nie rzutuje ona znacząco na odbiór opracowania.

Nowoczesność, interdyscyplinarny charakter i dojrzałość badawcza zaprezentowane przez Doktoranta w recenzowanej dysertacji, jak również jej walory praktyczne sprawiają, iż wiedza w niej zawarta powinna być szeroko rozpropagowana w programie nauczania radiologii, a także w reumatologii dziecięcej. Cykl publikacji ukazuje zagadnienia stojące przed radiologią w obliczu zachorowań na choroby układu kostno-stawowego u dzieci.

Ocena merytoryczna pracy.

Cel pracy jest sformułowany jasno i jednoznacznie. Materiał badawczy dobrze dobrany. Wyniki badań dobrze opracowane i udokumentowane, mogą mieć znaczenie praktyczne. Tekst w poszczególnych pracach jest zrozumiały, ciekawie i konsekwentnie rozplanowany, ryciny bardzo czytelne i dobrze zróżnicowane, tabele przejrzyste. Podjęta przez Doktoranta tematyka badań jest niezwykle istotna w świetle ważnego społecznie problemu jakim jest diagnostyka i leczenie chorób reumatycznych u dzieci i młodzieży. Wnioski odpowiadają w pełni założeniom pracy i wydają się być istotne dla kliniki. Uzyskane wyniki znalazły podsumowanie w trafnie sformułowanych wnioskach kończących pracę. Wynika z nich, że zakładane na początku projektu założenia zostały osiągnięte. Opublikowany cykl prac stanowi ważne opracowanie na temat przydatności i wartości badania MR w diagnostyce chorób reumatycznych u dzieci i młodzieży.

Oceniając przedstawione publikacje składające się na rozprawę doktorską Lek. Michała Lanckorońskiego pt. „Przydatność badania metodą rezonansu magnetycznego całego ciała w diagnostyce wybranych chorób reumatycznych wieku rozwojowego” uważam, że odpowiadają one w pełni wymogom prac doktorskich i spełniają warunki

określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce(t.j.Dz.U. z 2022r, poz.574 ze zm.).

Z tego też względu przedkładam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną dysertacji oraz jej nowatorski charakter wnoszę o jej wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie.

Kierownik Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej
Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Prof. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz