

Zabrze /25-01-2022

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz  
Marii Katarzyny Jeśkiewicz**

**pt „Ocena zmian radiologicznych w klatce piersiowej  
uwidacznianych badaniem tomografii komputerowej u chorych na  
płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa”**

Katedra i Klinika  
Chorób Płuc i Gruźlicy

41-800, Zabrze,  
ul. Ks. Koziotka 1  
[www.chorobypluc.sum.edu.pl](http://www.chorobypluc.sum.edu.pl)

KIEROWNIK

prof. dr hab.n.med.  
Dariusz Ziara  
tel.: (+48 32) 373 22 17

SEKRETARIAT

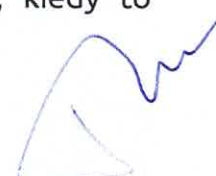
tel.: (+48 32) 373 22 35

fax: (+48 32) 373 22 40  
[ftpulmza@sum.edu.pl](mailto:ftpulmza@sum.edu.pl)

Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH) jest chorobą o nieznanej etiologii bardzo rzadko występującą (u dorosłych 0,1/100 000). Charakteryzuje się klonalną proliferacją zmutowanych komórek wywodzących się z linii dendrytycznej zwanych komórkami Langerhansa (LC- Langerhans cell) z których ponad połowa wykazuje ekspresję onkogenu BRAFV600E (v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B), a w 25% przypadków obserwowane są mutacje w obrębie genów NRAS, KRAS lub kinazy MAP2K1 (mitogen activated protein kinase 1). Proliferacji komórek Langerhansa towarzyszy polimorficzny naciek zapalny, formowanie ziarniniaków eozynofilnych i postępująca destrukcja otaczających tkanek. Procesem chorobowym objęte są zwykle te narządy, w których fizjologicznie obecne są komórki Langerhansa. Jednym z narządów zajmowanych przez proces chorobowy, zwłaszcza u dorosłych, są płuca.

Płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa (PLCH- pulmonary Langerhans' cell histiocytosis) należy do rzadkich śródmiąższowych, torbielowatych chorób płuc. Występuje głównie u młodych dorosłych, z podobną częstością u obu płci. Na tle innych histiocytoz wyróżnia ją wysoki związek z paleniem tytoniu.

Płuca mogą być zajęte jako organ izolowany, albo też jako jeden z wielu organów w przebiegu choroby wielosystemowej, kiedy to



ziarniniaki histiocytarne lokalizują się także w kościach, skórze, ośrodkowym układzie nerwowym, a w szczególności w przysadce mózgowej.

W rozpoznaniu płucnej postaci histiocytozy (PLCH), oprócz badania histo-patologicznego pobranych wycinków z płuc, kluczową rolę odgrywa diagnostyka radiologiczna, a w szczególności tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonywana techniką wysokiej rozdzielczości (HRCT). W badaniu HRCT PLCH manifestuje się najczęściej obecnością guzków o średnicy od 2 do 10 mm, zmian siateczkowatych oraz przede wszystkim obecnością torbieli o zróżnicowanym charakterze (torbiele cienkościenne, grubościenne, zatokowe). Zmiany dominują w górnych polach płucnych z oszczędzaniem obszarów przypodstawnych płuc i kątów żebrowo-przeponowych.

Interpretacja zmian w badaniu HRCT może nastroczać czasami wiele trudności, bowiem zmiany w PLCH należy różnicować z patologią radiologiczną innych torbielowatych i nietorbielowatych chorób śródmiąższowych płuc – ot chociażby z limfangioleiomiomatozą, LIP, rozległymi i/lub mnogimi rozstrzeniami oskrzeli, włóknieniem płuc w przebiegu chorób śródmiąższowych z towarzyszącymi pęcherzami rozedmowymi, itd. Charakter i rozległość zmian radiologicznych mogą zależeć od zaawansowania choroby, co związane jest głównie z czasem trwania samej choroby, ale i być może z dynamiką przebiegu PLCH u konkretnego chorego i narażeniem na dym papierosowy.

Kontrowersje może budzić także ocena zależności stopnia upośledzenia czynności płuc, w tym rozwoju nadciśnienia płucnego, od rozległości i charakteru zmian patologicznych uwidocznionych badaniem HRCT. Podkreślić należy fakt, że dotychczas prezentowane prace na temat zmian charakteru i częstości występowania różnych zmian radiologicznych i związku z upośledzeniem badań czynnościowych u chorych na PLCH obejmowały często małą liczbę



przypadków, a uzyskiwane wyniki przez różnych autorów nie zawsze były spójne.

Dlatego też z dużym uznaniem i przyjemnością przyjąłem do recenzji niniejszą rozprawę doktorską, która wedle mojej wiedzy jest pierwszym w Polsce tak wszechstronnym opracowaniem w bardzo dużej grupie chorych na PLCH oraz rozсіяną postać histiocytozy. Podkreślenia wymaga fakt, że doktorantka jest specjalistą radiologiem, a praca pochodzi z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, co jest gwarancją nie tylko właściwego rozpoznania, ale także gwarancją prawidłowo przeprowadzonych i zinterpretowanych badań obrazowych płuc jak i badań czynnościowych oraz ukł serca. Promotorem pracy jest pani dr hab. Elżbieta Radzikowska, niekwestionowany ekspert w zakresie rzadkich chorób płuc, w tym właśnie histiocytozy.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska pt. „Ocena zmian radiologicznych w klatce piersiowej uwidacznianych badaniem tomografii komputerowej u chorych na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa” liczy 108 stron i składa się z typowych dla tego typu rozpraw rozdziałów. W rozdziale I tj. „Wprowadzeniu”, liczącym 29 stron, po krótkim wstępie autorka przedstawia dane dotyczące epidemiologii, patogenezы, aktualnych podziałów i klasyfikacji histiocytozy. Następnie przechodzi do przedstawienia zarysu diagnostyki radiologicznej, zastosowania badań czynnościowych, a także badań laboratoryjnych i badań patomorfologicznych w ocenie zaawansowania i rozpoznawaniu choroby. Doktorantka kończy „Wprowadzenie” omawiając także różnicowanie histiocytozy z innymi chorobami przebiegającymi z obecnością torbieli i guzków w płucach oraz porusza krótko problemy związane z leczeniem oraz rokowaniem. Podkreślam, że rozdział „Wprowadzenie” zawiera olbrzymi ładunek najnowszych informacji i był czytany przeze mnie z dużym zainteresowaniem. Warto



zaznaczyć, że praca w tym i następnych rozdziałach jest wzbogacona licznymi obrazami radiologicznymi pochodzącymi z pracowni TK IGiChP, przedstawiającymi zmiany patologiczne u chorych na PLCH.

Następny rozdział „Cele pracy” przedstawia dwa cele rozprawy postawione przez doktorantkę. Cel pierwszy to ocena zmian radiologicznych uwidacznianych badaniem TK klatki piersiowej u chorych na PLCH, a cel drugi (wg mnie bardzo ważny !) to ocena odmienności zmian radiologicznych w obrębie klatki piersiowej obrazowanych u chorych na izolowaną postać płucną histiocytozy z komórek Langerhansa (IPLCH) w stosunku do postaci wielosystemowej (MS-PLCH), w której płuca są jednym z wielu zajętych chorobą narządów.

W rozdziale „Materiał i metody” lekarz Maria Jeśkiewicz przedstawia badaną grupę 129 pacjentów (68 kobiet i 61 mężczyzn, średnia wieku 39 lat) hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2007 –2021 z ostatecznym rozpoznaniem LCH.

U chorych analizowano dane kliniczne dotyczące wieku, płci, palenia tytoniu, palenia marihuany, chorób towarzyszących, opóźnienia diagnostycznego, objawów choroby w chwili rozpoznania, w tym szczególnie obecności odmy opłucnowej, rozległości choroby oraz oceniono wyniki badań czynnościowych układu oddechowego i echokardiograficznej oceny ciśnienia w tętnicy płucnej. Szczegółowej analizie poddano badanie TK klatki piersiowej wykonywane w IGiChP określając jakościowo i ilościowo uwidocznione zmiany radiologiczne.

Rozległość choroby ustalano zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Towarzystwo Histiocytozy uwzględniając liczbę i zajęcie poszczególnych układów. Trzydziestu pięciu chorych (27%) zakwalifikowano do MS-PLCH, bowiem poza zmianami w płucach choroba zajmowała inny narząd lub system. Celem ustalenia



rozległości choroby wykonywano badania laboratoryjne, TK twarzoczaszki, MR mózgu i przysadki mózgowej, PET/TK, scyntygram kości, USG jamy brzusznej i tarczycy, a zmiany w obrębie kości czy rdzenia kręgowego potwierdzano odpowiednimi badaniami obrazowymi.

Dobre metody statystyczne uzyskanych wyników nie budzą zastrzeżeń.

W rozdziale „Wyniki” rezultaty badań przedstawiono w tekście ilustrując je dodatkowo 49 przejrzystymi rycinami i 8 czytelnymi tabelami.

Najczęściej stwierdzanymi zmianami w badaniu TK klatki piersiowej były: torbiele (89%), guzki (73%), objaw złącza (32%), rozedma (31%), zmiany siateczkowate (22%) i guzki z rozpadem (21%). Zacienienia o charakterze matowej szyby uwidoczniono u 11% chorych. Rozstrzenie oskrzeli i zmiany o typie plastra miodu występowały odpowiednio u 7% i 1% chorych. Guzki o średnicy poniżej 5 mm stwierdzono u 74% chorych, guzki o średnicy od 5-10 mm u 24% chorych, a najrzadziej guzki o średnicy powyżej 10 mm, które wykryto jedynie u 2% chorych. Torbiele cienkościenne, torbiele grubościenne i torbiele zatokowate uwidoczniono odpowiednio u 89%, 43% i 60% chorych. Ocena ilościowa wykazała, że najczęściej występowało małe nasilenie zmian guzkowych (74%), zaś średnie i duże stwierdzono odpowiednio u 24% i 2% chorych. Nasilenie zmian torbielowatych było dość jednorodne w całej grupie i uwidoczniono małe u 26% chorych, średnie u 29% chorych, a duże i bardzo duże odpowiednio u 26% i 19% chorych.

Zajęcie partii nadprzeponowych płuc obserwowano u 26% chorych.

Istotna statystycznie okazała się zależność pomiędzy obecnością objawu złącza a średnią nasilenia zmian torbielowatych. Nasilenie



zmian torbielowatych było istotnie większe u chorych z objawem złącza w porównaniu do chorych bez tego objawu ( $17 \pm 3,9$  vs.  $9,5 \pm 6,4$ ;  $p=0,0000$ ). Ponadto wykazano, że wraz z postępem nasilenia zmian torbielowatych w płucach zwiększał się odsetek osób, u których stwierdzono objaw złącza, natomiast zmniejszało się nasilenie zmian guzkowych.

Istotnym celem pracy była także ocena odmienności zmian radiologicznych wykrywanych badaniem TK klatki piersiowej u chorych na IPLCH w stosunku do chorych na MS-PLCH. Ilościowa ocena zmian torbielowatych wykazała istotnie statystycznie większe nasilenie małych zmian torbielowatych w grupie IPLCH w stosunku do chorych na MS-PLCH (31% vs. 11%;  $p=0,025$ ), w przeciwieństwie do dużego nasilenia zmian torbielowatych, które występowało istotnie częściej u chorych na MS-PLCH, w zestawieniu z chorymi na IPLCH (40% vs. 20%;  $p=0,023$ ).

Nie wykazano korelacji pomiędzy nasileniem zmian torbielowatych a występowaniem odmy opłucnowej, zarówno w całej badanej grupie chorych jak i w grupach chorych na IPLCH i MS-PLCH.

W prezentowanej grupie gradient ciśnień fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (TVPG) był istotnie wyższy u chorych, u których w badaniu TK klatki piersiowej wykazano poszerzenie (powyżej 30 mm) pnia tętnicy płucnej. Ponadto stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy TVPG i nasileniem zmian torbielowatych ( $r=0,42$ ;  $p=0,0000$ ), zaś ujemną zależność pomiędzy nasileniem zmian guzkowych, a wzrostem TVPG ( $r=-0,20$   $p=0,0226$ ). Jednocześnie z analizowanymi obrazami radiologicznymi wykonano badania czynnościowe u chorych na PLCH. Analiza statystyczna wykazała ujemną zależność pomiędzy nasileniem zmian torbielowatych a FEV1 ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0000$ ), FVC ( $r=-0,26$ ;  $p=0,0029$ ), wskaźnikiem FEV1%/VC ( $r=-0,34$ ;  $p=0,0001$ ) oraz DCO ( $r=-0,54$ ;  $p=0,0000$ ).



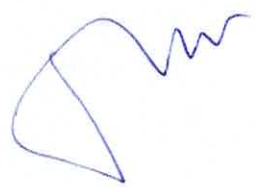
Na podstawie analiz jednoczynnikowych, a następnie wieloczynnikowych ustalono, że najistotniejszymi czynnikami różnicującymi IPLCH od MS-PLCH były palenie papierosów (wyrażone liczbą paczko/lat) i nasilenie zmian torbielowatych. Stosując tabelę wiarygodności ustalono, że cechy te z prawdopodobieństwem 79,5% pozwalają zakwalifikować chorych do faktycznej grupy IPLCH, a z prawdopodobieństwem 20,5% do grupy MS-PLCH. Większa intensywność palenia i mniejsze nasilenia zmian torbielowatych wiązało się z większym prawdopodobieństwem izolowanego zajęcia płuc.

W rozdziale „Dyskusja” doktorantka rzeczowo omawia uzyskane wyniki konfrontując je z wynikami innych autorów. Dyskusja jest przemyślana, rzeczowa, interesująca i świadczy o dobrej znajomości tematu oraz swobodzie argumentacji i kontrargumentacji. Prawidłowo cytowane są właściwie wyselekcjonowane pozycje piśmiennictwa, na które składa się 127 prac głównie anglojęzycznych, z których aż 50 pochodzi z ostatnich 5 lat.

Rozprawę kończy aż 12 wniosków (to zbyt wiele), które w mojej ocenie stanowią raczej podsumowanie wyników, niemniej odpowiadają w pełni na może zbyt ogólnie wyrażone cele pracy. Za najistotniejsze uznaję wnioski 4, 6, 8, 11 i 12.

Korzystając z obowiązku i przywileju recenzenta będąc pod dużym wrażeniem ogromu pracy doktorantki oraz jej dokładności i staranności pragnę zwrócić uwagę na pewne uchybienia, których doktorantka jednak się nie ustrzegła.

W mojej ocenie zabrakło w prezentowanej pracy podrozdziału „Założenia pracy” albo osobnego, albo też umieszczonego w „Celach pracy”, w którym to podrozdziale autorka wyjaśniłaby i uzasadniła dlaczego podjęła taki temat badań, tzn. dlaczego postanowiła oceniać



zmiany radiologiczne, które mimo rzadkości choroby są przecież znane i opisywane przez różnych autorów od kilkudziesięciu lat.

W podrozdziale „Materiał i metody” doktorantka opisując zasady oceny ilościowej, tzw score dla guzków i torbieli w płucach, nie podała źródła, tzn. oryginalnej pracy, na której się wzorowała. Jak mi nie mam opisana skala nie jest oryginalną, stworzoną przez autorkę na potrzeby tej pracy skalą, ale jest zaczerpnięta z publikacji Taziego i wsp. z 2012 roku.

Autorka nie precyzuje także określenia „objaw złącza”, a przecież poświęca mu dużo miejsca w wynikach. W dyskusji zaś konkluduje zdawkowo, że inni autorzy nie opisywali tego objawu w histiocytozie. Doktorantka nie przedstawia prac, które dowodziłyby jednoznacznej przydatności tego objawu w ocenie zaburzeń architektury płuc w innych niż histiocytoza jednostkach chorobowych. Notabene nie znalazłem w polskojęzycznych pracach z zakresu radiologii układu oddechowego, posługując się różnymi bazami internetowymi, określenia „objaw złącza”. Tłumacząc określenie „objaw złącza” na język angielski (junction sign, connector sign, joint sign, connexion-, coupling-) także w bazie PUBMED takie określenie nie egzystuje. Nie jest wymieniany taki objaw wśród bodaj blisko 50 najważniejszych objawów dotyczących radiologii układu oddechowego ( Athiyappan Kumaresh et al. Back to Basics – ‘Must Know’ Classical Signs in Thoracic Radiology. J Clin Imaging Sci. 2015; 5: 43 ), ani też nie występuje w terminologii Fleischner Society (Hansell D.M. i wsp. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008; 246: 697-722). Domyślam się, że chodzi o nieprawidłowy zarys śródpiersia spowodowany zaburzoną architekturą płuc i uwidocznionymi włóknistymi pasmami (jakby złączami) biegnącymi z parenchymy w kierunku śródpiersia naciągającymi namiotowato jego zarys. Być może ten objaw opisywany jest w niektórych podręcznikach radiologii, których nie przewertowałem dość wnikliwie. Oczywiście



znany jest powszechnie termin „anterior junction line” czyli przednia linia łącząca oraz posterior junction line. Ocena linii przedniej łączącej na zdjęciu rtg PA pomocna jest przy ocenie patologii śródpiersia i np. linia ta ulega obliteracji w przypadku patologicznych mas (guzów) w śródpiersiu przednim. Nawiasem mówiąc ocena kształtu śródpiersia przedniego i zawartości tkanki tłuszczowej była przedmiotem badania Lee CH i wsp. u chorych na IPF i NSIP w 2006 roku (CT Analysis of the Anterior Mediastinum in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia Korean J Radiol 2006;7:173-179) i w przypadku pracy doktorantki mogłaby być jednym z dodatkowych celów rozprawy.

Wydaje mi się, że więcej osobnego miejsca należy poświęcić także cechom i ocenie rozległości współistniejącej rozedmy (jakiej? brzeżnej? centrolobularnej czy panlobularnej?), zwłaszcza jeżeli nie stosowano specjalnego oprogramowania pozwalającego na określenie stopnia pochłaniania promieniowania i tym samym ilościowej analizy zmian rozedmowych w płucach.

Wzmiankując o aparatach TK należy podać nie tylko firmę, ale i kraj pochodzenia oraz rok produkcji. Nie przedstawiono w pracy czy badania wykonywane na 2 typach aparatów różniły się jakościowo i czy mogło mieć to wpływ na wyniki? Co było powodem wykorzystania dwóch typów urządzeń?

Studiując rozdział materiał i metody nie napotkałem wzmianki na temat zastosowanych norm dla badań czynnościowych płuc. Skąpo zostało opisane badanie echokardiograficzne. Nie wątpię oczywiście w wiarygodność wyników tych ważnych badań bowiem pochodzą one z IGiChP. Nieco dziwić może fakt, że relatywnie dużo miejsca w wynikach zajmuje badanie korelacji pomiędzy parametrami spirometrycznymi, DCO, gradientem ciśnień fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną a ilościową oceną (score) zmian w HRCT a nie uwzględniono takich analiz w celach pracy. Oczywiście to bardzo



dobrze, że takowe obliczenia zostały przeprowadzone, bo to dodatkowy atut rozprawy, ale zamiar przeprowadzenia analizy takich danych mógłby zostać w celach pracy uwzględniony.

Oceniając uzyskane przez autorkę wyniki i będąc pod dużym wrażeniem ogromu włożonej pracy muszę jednak stwierdzić, że nie znalazłem prostej odpowiedzi na nasuwające się ważne pytanie: u jakiego odsetka chorych konstelacja i lokalizacja zmian torbielowato-guzkowych, siateczkowych i innych pozwoliła na jednoznaczne radiologiczne rozpoznanie histiocytozy, a u ilu chorych rozpoznanie radiologiczne było wątpliwe lub praktycznie niemożliwe, zwłaszcza porównując grupy z potwierdzeniem (70%) i bez potwierdzenia histopatologicznego (30%). Takie moje dywagacje mogą być podyktowane m.in. ważną obserwacją doktorantki dotyczącą zmian o lokalizacji nadprzeponowej u blisko 26% chorych (co nie jest typowym objawem w histiocytozie).

Zwracając uwagę na dużą wartość edytorską pracy, tj. czytelność tekstu, rycin i tabel oraz poprawność językową zauważyłem jednak, że piśmiennictwo ułożone alfabetycznie wg nazwisk pierwszego autora jest przedstawione w pozycji nr 44, 45 i 46 itd. bowiem nr 44 to Haroche, a nr 45 to Howarth, zaś nr 45 to Hazim a Hazim chyba powinien być po Haroche, a przed Howarth, który znaleźć się powinien aż w pozycji 50 po Heritier. Większość redakcji czasopism zagranicznych, jak i polskich nie żąda postawienia przecinka po nazwisku pierwszego autora przed inicjałami imion, ale jeśli takie są oficjalne wymogi w IGiChP to oczywiście przyjmuję to do wiadomości.

Przedstawione przeze mnie uwagi absolutnie nie umniejszają wartości rozprawy, którą oceniam wysoce pozytywnie, niemniej uwagi te powinny być uwzględnione przy przygotowaniu pracy do druku.

Doktorantka wykonała dużą, wartościową i bardzo istotną z praktycznego, klinicznego punktu widzenia pracę badawczą



wnajwiększej (jak dotychczas) grupie chorych na histiocytozę. Nie umniejsza istotnie wartości pracy fakt, że jest to analiza retrospektywna. Oryginalną, niepublikowaną dotychczas obserwacją jest stwierdzenie przez doktorantkę większej częstości rozedmy u mężczyzn chorych na PLCH w stosunku do kobiet (44% vs 19%;  $p=0,002$ ). Istotnym, do tej pory nie publikowanym w piśmiennictwie, elementem pracy była także szczegółowa ocena odmienności radiologicznych zmian w izolowanej płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa (IPLCH) w stosunku do postaci wielosystemowej (MS-PLCH), w której płuca są jednym z wielu zajętych chorobą narządów. Nie wykazano, aby chorzy na IPLCH różnili się od chorych na MS-PLCH stopniem uszkodzenia funkcjonalnego płuc, zaburzeniami transferu tlenu węgla przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową, czy obecnością radiologicznych i ultrasonograficznych cech nadciśnienia w tętnicy płucnej. Powyższe obserwacje nie były dotychczas raportowane w piśmiennictwie.

Zwracam się zatem do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie i Pana Dyrektora IGChP dr hab. n. med. Stefana Wesołowskiego z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Marii Katarzyny Jeśkiewicz do dalszych etapów związanych z nadaniem stopnia doktora nauk medycznych.

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI  
Chorób Płuc i Gruźlicy SUM  
prof. dr hab. n. med. Dariusz Ziara

