

Warszawa, 22 stycznia 2022

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz
Kierownik Zakładu Diagnostyki Obrazowej
Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lekarz Marii Katarzyny Jeśkiewicz**

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

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora dr hab. n. med. Elżbiety Radzikowskiej,
Profesora Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Podstawę prawną wykonania recenzji stanowi Uchwała nr 64/2021 Rady Naukowej Instytutu
Gruźlicy i Chorób Płuc .

Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH) jest rzadką chorobą cechującą się proliferacją komórek Langerhansa obarczonych mutacjami genów szlaku kinazy białkowej stymulowanej mitogenami z towarzyszącym polimorficznym naciekiem zapalnym. Procesem chorobowym objęte są zwykle te narządy, w których występowanie wymienionych komórek Langerhansa jest fizjologiczne. Jednym z nich, w szczególności u osób dorosłych, są płuca. Diagnostyka obrazowa a zwłaszcza tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości stanowi jeden z najważniejszych elementów prowadzących do postawienia diagnozy. Zestawienie danych klinicznych z charakterystycznym dla choroby obrazem radiologicznym w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości jest dopuszczalne dla prawdopodobnego rozpoznania płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa. Zgodnie z kryteriami

określonymi przez Towarzystwo Histiocytozy, pewne rozpoznanie LCH wymaga wykazania w badaniu histologicznym pobranych zmian tkankowych charakterystycznych ziarniniaków eozynofilnych oraz obecności komórek wykazujących ekspresję jednego z antygenów CD1a lub CD207.

Przedmiotem pracy jest ocena badań tomografii komputerowej klatki piersiowej u chorych na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa – PLCH oraz ocena odmienności obrazu radiologicznego klatki piersiowej 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.

Przeprowadzona analiza opiera się na najliczniejszej (z dotychczas opublikowanych) grupie pacjentów, chorujących na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa. Czynnikiem podnoszącym wartość przeprowadzonego badania jest fakt, że 85% analizowanych pacjentów miało postawione pewne rozpoznanie choroby, potwierdzone badaniem histologicznym i immunohistochemicznym.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autorka nie ograniczyła się do oceny badań obrazowych ale analizę poszerzyła o dane kliniczne dotyczące m. in. wieku, płci, palenia tytoniu lub marihuany, chorób towarzyszących, badań czynnościowych układu oddechowego, echokardiograficznej oceny ciśnienia w tętnicy płucnej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień naukowy to retrospektywna analiza danych 129 pacjentów hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2007-2021 z rozpoznaniem histiocytozy z komórek Langerhansa. Izolowaną postać płucną LCH rozpoznano u 94 pacjentów (73%) a postać wielosystemową u 35 chorych.

Rozprawa ma typowy dla tego typu opracowań układ i zawiera następujące rozdziały: Wprowadzenie, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusję, Wnioski, Streszczenie w języku polskim, Indeks skrótów, Piśmiennictwo. Obszerne piśmiennictwo cytowane w pracy w liczbie 127 pozycji, jest prawidłowo dobrane i aktualne, 24% z cytowanych prac zostało opublikowanych w ostatnim pięcioleciu.

W spisie treści nie zauważyłam jednak wykazu tabel i rycin oraz streszczenia w języku angielskim.

Praca zawarta jest na 108 stronach druku, posiada 8 tabel i 50 rycin.

Autorka nie ustrzegła się błędu w numeracji rycin, po Rycinie 45 znajduje się Rycina 50 (strona 73) a następnie umieszczone są kolejne Ryciny 46, 47, 48, 49 (strony 76 i 77).

Zastosowany sposób prezentowania piśmiennictwa w porządku alfabetycznym nie sprawdził się w przypadku cytowania artykułów „Radzikowska 2018” – w spisie piśmiennictwa są dwie prace tej Autorki z tego samego roku.

Rozdział: Wprowadzenie

Użycie słowa Wprowadzenie jako tytułu rozdziału a następnie słowa Wstęp jako podtytułu wydaje się niepotrzebne, ponieważ wyrazy te są synonimami.

W tym dobrze napisanym, obszernym rozdziale Doktorantka zaprezentowała głęboką znajomość problematyki związanej z histiocytozą z komórek Langerhansa (LCH); szeroko omawia między innymi: epidemiologię, podział tej jednostki chorobowej, patogenezę oraz wyczerpująco opisuje spektrum objawów klinicznych, diagnostykę radiologiczną oraz badania laboratoryjne, czynnościowe, patomorfologiczne. Dużo miejsca Autorka poświęciła diagnostyce różnicowej i leczeniu choroby. Rozdział Wprowadzenie to kompendium wiedzy o tej rzadkiej chorobie.

Warto zaznaczyć, że starannie przygotowana część literaturowa świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki umożliwiającym wykonanie zaplanowanego badania.

Doktorantka wyznaczyła sobie dwa szczegółowe cele pracy:

1. Ocena zmian radiologicznych w klatce piersiowej uwidacznianych badaniem tomografii komputerowej u chorych na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa.
2. Analiza odmienności zmian radiologicznych wykrywanych w izolowanej postaci płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa (IPLCH) w stosunku do postaci wielosystemowej (MS-PLCH), w której płuca są jednym z wielu zajętych chorobą narządów.

Zwraca uwagę brak hipotezy badawczej.

Metoda badawcza, w tym kryteria oceny badań tomografii komputerowej, zostały dokładnie opisane i nie budzą zastrzeżeń.

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych testów, a tabele i ryciny ułatwiają ich prześledzenie. Wyniki pracy są dobrze udokumentowane, uzyskane wyniki Doktorantka zilustrowała właściwie dobranymi tabelami i rycinami. Należy

podkreślić staranność ich przedstawienia oraz czytelność. O błędnej numeracji rycin wspomniałam poprzednio.

Analizując objawy radiologiczne Doktorantka zwróciła uwagę na występowanie u chorych na PLCH zaburzeń architektury miąższu płuc, której symptomem jest objaw złącza. Uwidoczniono te zmiany w badaniach 32% chorych i stwierdzono zależność pomiędzy obecnością objawu złącza a średnią nasilenia zmian torbielowatych. Jest to bardzo ciekawa obserwacja, po raz pierwszy zauważona i analizowana przez Autorkę dysertacji. Nasuwa się pytanie: jak wyjaśnić związek obecności objawu złącza ze stopniem nasilenia zmian torbielowatych oraz guzkowych?

Autorka szczegółowej analizie poddała także ocenę stopnia zajęcia nadprzeponowych partii płuc u chorych na PLCH. W grupie 50% pacjentów wolne od zmian były partie podstawne płata środkowego i języczka oraz partie podstawne płatów dolnych. Tak szczegółowa analiza prezentowana jest po raz pierwszy.

Podobnie oryginalną, niepublikowaną dotychczas obserwacją, jest stwierdzenie większej częstości rozedmy u mężczyzn chorych na PLCH w stosunku do kobiet (44% vs. 19%; $p=0,002$). Czy Autorka może przedstawić wyjaśnienie przyczyny tego faktu?

W literaturze znajdują się nieliczne publikacje, w których autorzy oceniali grubość ścian torbieli, ale prace te oparte były na nielicznych grupach pacjentów. Dlatego tak cenne jest opracowanie wykonane przez Doktorantkę, które wykazało, że najczęściej w 89% przypadków występowały torbiele cienkościenne. Czy grubość ścian torbieli ma zdaniem Autorki znaczenie prognostyczne?

Kolejnym elementem pracy, który dotychczas nie był omawiany w piśmiennictwie, była analiza zmian torbielowatych u chorych na IPLCH i MS-PLCH, która wykazała, że małe nasilenie zmian torbielowatych występowało istotnie statystycznie częściej u chorych na IPLCH, w porównaniu z chorymi na MS-PLCH.

Wartościową częścią dyskusji jest próba odpowiedzi na pytanie: czy istnieją radiologiczne i/lub kliniczne czynniki pozwalające zróżnicować grupę chorych na IPLCH od chorych na MS-PLCH. Autorka stwierdziła, że dla rozpoznania IPLCH najistotniejsze okazały się: palenie papierosów (wyrażone liczbą paczko/lat) i nasilenie zmian torbielowatych. Algorytm zastosowany w tej analizie dla grup chorych na IPLCH i MS-PLCH, mógłby mieć zastosowanie w pracy radiologa i klinicysty będąc pomocnym w przewidywaniu rozległości choroby.

Doktorantka potwierdziła, że nasilenie zmian torbielowatych jest większe u chorych z obturacją dróg oddechowych w stosunku do pacjentów bez obturacji. Doktorantka wykazała, że w

badanej grupie pacjentów gradient ciśnień fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną - TVPG był istotnie wyższy u chorych, u których w badaniu tomografii komputerowej wykazano poszerzenie pnia płucnego powyżej 30mm. Stwierdziła dodatnią korelację pomiędzy TVPG i nasileniem zmian torbielowatych oraz ujemną pomiędzy nasileniem zmian guzkowych a wzrostem gradientu TVPG.

Analiza statystyczna wykonanych badań czynnościowych wykazała ujemną zależność pomiędzy nasileniem zmian torbielowatych a natężoną objętością wydechową pierwszosekundową, pojemnością życiową płuc, wskaźnikiem transferu dla tlenu węglowego.

Dyskusja jest bardzo dobrze opracowana, zajmuje 7 stron maszynopisu. Doktorantka w sposób szczegółowy i poprawny omawia uzyskane wyniki w odniesieniu do danych dostępnych z piśmiennictwa. Krytycznie przeprowadzona dyskusja świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki i znajomości piśmiennictwa.

Wnioski

Na zakończenie dysertacji Doktorantka formułuje 12 wniosków. Zdaniem recenzenta wnioski o numerach 2-11 są powtórzeniem opisu wyników przeprowadzonego badania. Sądzę, że bez straty dla całości pracy liczbę wniosków można zredukować z pozostawieniem tych, które wynikają z dysertacji a odpowiadają postawionym celom:

1. Najczęściej stwierdzanymi zmianami w badaniu TK klatki piersiowej u chorych na PLCH były odpowiednio: torbiele, guzki, objaw złącza, rozedma, nieco rzadziej zmiany siateczkowate oraz guzki z rozpadem, zaś najrzadziej zacienienia o charakterze matowej szyby, rozstrzenie oskrzeli oraz zmiany o typie plastra miodu.
2. Nasilenie zmian torbielowatych oraz palenie papierosów wyrażone w paczko/latach były czynnikami różnicującymi chorych na izolowaną postać płucną histiocytozy od postaci wielosystemowej z zajęciem płuc.

Proponowałabym także dodanie wniosku:

3. Morfologia zmian stwierdzanych w badaniu tomografii komputerowej koreluje z badaniami czynnościowymi płuc i badaniem echokardiograficznym.

Wnioski umieszczone w Streszczeniu nie są zgodne z wnioskami znajdującym w tekście dysertacji. Sugerowałabym ujednolicenie tekstu.

Proponuję także usunięcie zdania znajdującego się we wnioskach Streszczenia: "Tomografia komputerowa klatki piersiowej jest niezwykle pomocna w diagnostyce chorych na PLCH".

Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości jest badaniem z wyboru w ocenie zmian śródmiąższowych płuc. Wspomina o tym również Autorka m.in. na stronie 13: "Badanie to jest złotym standardem w ocenie zmian śródmiąższowych".

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na niefortunne, wielokrotne użycie przez Doktorantkę słowa "charakter" w odniesieniu do oceny zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych. Charakter odnosi się raczej do usposobienia, osobowości. Zmiany uwidaczniane w badaniach obrazowych oceniamy pod kątem ich morfologii.

Druga uwaga dotyczy użycia nieprawidłowej formy "środek kontrastowy". Poprawnie powinno stosować się formę: środek kontrastujący.

Podsumowując, chciałabym jednak podkreślić, że wszystkie uwagi i sugestie zawarte w przedstawionej recenzji w żadnej mierze nie umniejszają dokonań lekarz Marii Katarzyny Jeśkiewicz a poziom przedstawionej mi do recenzji rozprawy oceniam bardzo wysoko. Praca jest napisana pod każdym względem poprawnie, dobrą polszczyzną. Wybór tematu pracy doktorskiej uważam za trafny i interesujący. Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele i doprowadziła do wyciągnięcia wartościowych wniosków.

Gorąco zachęcam do upowszechnienia tej pracy w postaci artykułu.

Rozprawa doktorska lekarz Marii Katarzyny Jeśkiewicz „Ocena zmian radiologicznych w klatce piersiowej uwidacznianych badaniem tomografii komputerowej u chorych na płucną postać histiocytozy z komórek Langerhansa” spełnia warunki określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.(Dz.U. Nr. 65, poz. 595, z późn.zm.).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić ją Radzie Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie i wnoszę o dopuszczenie lekarz Marii Katarzyny Jeśkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej dyskusji nad rozprawą. Jednocześnie, z uwagi na szerokie ujęcie tematu oraz wysoką wartość merytoryczną pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Zakład Diagnostyki Obrazowej
prof. dr hab. n med.
Elżbieta Jurkiewicz