

Warszawa, 14.09.2023 r.

dr hab. n. med. Katarzyna Górka  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
katarzyna.gorska@wum.edu.pl

### **Recenzja Rozprawy Doktorskiej**

Tytuł: **Obraz radiologiczny i rozległość zmian płucnych a objawy i rokowanie u chorych na sarkoidozę.**

Autor: **Justyna Sobczak**

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Joanna Miłkowska-Dymanowska**

Tematem recenzowanej rozprawy doktorskiej była ocena zależności pomiędzy obrazem i rozległością zmian radiologicznych a objawami i rokowaniem u chorych na sarkoidozę.

Sarkoidoza to wieloukładowa choroba ziarniniakowa o nieustalonej etiologii, w przebiegu której w co najmniej 90% dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych klatki piersiowej i/lub zajęcia mięszu płucnego. W codziennej praktyce specjalisty chorób płuc sarkoidoza jest dość często spotykaną jednostką chorobową, która od momentu pierwszych doniesień na jej temat jest obiektem licznych badań naukowych. Jednocześnie z uwagi na różnorodny obraz kliniczny, na który składa się możliwość zajęcia praktycznie każdego narządu jest jednostką chorobową o bardzo złożonym przebiegu i rokowaniu.

Chociaż klasyczny radiogram klatki piersiowej jest często pierwszym badaniem obrazowym w diagnostyce u pacjentów z zajęciem płuc, tomografia komputerowa (CT) jest metodą bardziej czułą w wykrywaniu adenopatii i subtelnych zmian w mięszu, które mogą w przebiegu tej choroby być różnorodne. Badania obrazowe i ich interpretacja stanowią tylko jeden z elementów oceny stanu zdrowia chorego na sarkoidozę, która to ocena powinna mieć charakter holistyczny. W przeszłości zaproponowano kilka klasyfikacji sarkoidozy opartych m.in. o obraz radiologiczny, który korelowano z obrazem klinicznym i rokowaniem. Jedną z powszechnie stosowanych klasyfikacji jest klasyfikacja radiologiczna Scaddinga, która ma uznane znaczenie rokownicze. W kolejnych latach badacze proponowali kolejne, często bardzo złożone klasyfikacje łączące obraz radiologiczny i kliniczny. Jedną z takich analiz zaproponowali Van den Heuvel i wsp. określając możliwe cechy radiologiczne ocenione w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) chorych na sarkoidozę, wyodrębniając aż 22 nieprawidłowości występujące w przebiegu sarkoidozy i każdej z nich przypisując system punktacji. Stworzyli w ten sposób kwestionariusz oceny radiologicznej ciężkości sarkoidozy. Lekarka Justyna Sobczak, zdecydowała się w swojej

rozprawie doktorskiej na dokonanie oceny znaczenia klinicznego i rokowniczego poszczególnych zmian radiologicznych u chorych z rozpoznaniem sarkoidozy.

Cele szczegółowe badania obejmowały następujące pytania badawcze:

- Czy nasilenie zmian radiologicznych w badaniu HRCT wpływa na jakość życia oraz występowanie i nasilenie wybranych objawów klinicznych?
- Czy na podstawie analizy obrazów radiologicznych w badaniu HRCT można wyodrębnić najczęściej występujące podtypy radiologiczne?
- Czy chorzy na sarkoidozę z określonym podtypem radiologicznym różnią się pod względem występowania i nasilenia objawów klinicznych, zaburzeń wentylacji oraz jakości życia?
- Czy wyodrębnione podtypy radiologiczne różnią się pod względem odległego rokowania?

Podjęty przez doktorantkę temat jest bardzo aktualny i ważny poznawczo, ale, co należy podkreślić, trudny jednocześnie. Rola badań obrazowych w przewidywaniu przebiegu sarkoidozy jest wciąż ustalana. W bieżącej pracy Doktorantka zaplanowała analizę zmian radiologicznych, określenia wpływu nasilenia tych zmian na objawy i jakość życia chorych na sarkoidozę oraz stworzenie klasyfikacji, która byłaby przydatna w ocenie rokowania. Nasilenie zmian radiologicznych w obrazach HRCT oparto na wcześniej zaproponowanym w literaturze kwestionariuszu Van den Heuvel'a (który zmodyfikowano na potrzeby badania) i skonfrontowano je z wynikami badań czynnościowych płuc oraz z objawami opisanymi w kwestionariuszach: kwestionariuszu oceny zmęczenia (FAS) i kwestionariuszu jakości życia (SHQ).

Przedstawiona do recenzji praca liczy 99 stron, ma tradycyjny układ rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, analiza statystyczna, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, zbiór piśmiennictwa. Praca została napisana starannie i przejrzyście, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń. Rozprawa doktorska uatrakcyjniona jest przez 20 rycin, 23 tabele oraz 4 załączniki.

Lekarz Justyna Sobczak w rozdziale WSTĘP szczegółowo omówiła zagadnienia dotyczące sarkoidozy, uwzględniając definicję i dane epidemiologiczne. W dalszej części omówiła bardzo dokładnie potencjalne czynniki etiologiczne wywołujące sarkoidozę oraz obraz kliniczny, ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia układu oddechowego i węzłów chłonnych wnęk płucnych i śródpiersia. W dalszej części opisała aktualne zasady rozpoznawania i leczenia sarkoidozy, wskazując na trend poszukiwania fenotypów klinicznych, tym samym uzasadniając wybór tematu rozprawy doktorskiej. Ta część pracy zawiera szczegółowe informacje wskazujące na szeroką wiedzę Doktorantki w tym obszarze, na uwagę zasługuje podrozdział "Manifestacje radiologiczne sarkoidozy", w którym przedstawiła proponowane w literaturze różne modele klasyfikacji tej heterogennej choroby.

Cele doktorantka sformułowała w jasny i zrozumiały sposób. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami GCP. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (zgoda z dnia 12 marca 2019, nr RNN/87/19/KE). Badaną grupę stanowiło 111 chorych na sarkoidozę z zajęciem płuc lub węzłów chłonnych klatki piersiowej, hospitalizowanych w Oddziale Pulmonologii i Alergologii USK nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi oraz objętych opieką ambulatoryjną w Poradni Pulmonologicznej dla dorosłych przy USK Nr 1. Określone zostały kryteria włączenia i wyłączenia. Doktorantka szczegółowo opisała elementy oceny, które przewidywał projekt oraz użyte kwestionariusze oceny zmęczenia (FAS) oraz jakości życia (SHQ). Pierwszym etapem badania była retrospektywna analiza dostępnych obrazów tomografii komputerowej klatki piersiowej w oparciu o zmodyfikowany do potrzeb badania kwestionariusz opracowany pierwotnie przez Van den Heuvel'a. Doktorantka szczegółowo przedstawiła elementy oceniane w tym kwestionariuszu oraz dołączyła go do pracy jako Załącznik 2. Oceny badań obrazowych dokonywało dwóch doświadczonych specjalistów chorób płuc, a ostateczny wynik ustalano na drodze konsensusu. Wyniki oceny nasilenia zmian radiologicznych Doktorantka odniosła do objawów klinicznych, w tym do zmęczenia, a także do wyników wybranych badań czynnościowych płuc. W drugiej części badania dokonywano prospektywnej oceny pacjentów po minimum 12 miesiącach od pierwszej obserwacji.

W pracy przyjęto poprawną metodologię statystyczną, która pozwala poprawnie wnioskować z obserwowanych wyników. W analizie uwzględniono ocenę rozkładu zmiennych, dla rozróżnienia czy można zastosować testy parametryczne lub nieparametryczne. Zastosowano prawidłowe testy do oceny zmiennych jakościowych i ilościowych. Ważnym elementem analiz statystycznych była ocena zależności, korelacji. Metody statystyczne zostały wzbogacone o analizy skupień aglomeracji metodą Warda (grupowanie) oraz analizy wariancji.

W rozdziale WYNIKI Doktorantka szczegółowo opisała częstość występowania poszczególnych nieprawidłowości radiologicznych, czynnościowych i objawów klinicznych oraz przedstawiła korelacje występujące między nimi. Na podstawie przeanalizowanych obrazów Doktorantka zaproponowała klasyfikację radiologiczną szeregującą pacjentów w 4 podtypy radiologiczne (1 - węzłowy, 2 - rozproszony-guzkowy, 3 - centralny, 4 - włóknienie płuc), które szczegółowo opisała i zilustrowała graficznie na rycinach. Najczęściej występującym podtypem radiologicznym był podtyp węzłowy, który dotyczył ponad połowy badanych, najrzadziej obserwowany był podtyp centralny (12,6%) i włóknienie (4,5%). Zauważono, że im wyższy podtyp tym większe zaawansowanie zmian radiologicznych opisanych kwestionariuszem Van den Heuvela, a w konsekwencji gorsza czynność płuc. Doktorantka przeprowadziła również analizę skupień cech radiologicznych, która pozwoliła wyłonić kolejne 4 grupy radiologiczne (od A do D). Porównując obie klasyfikacje lek. Justyna Sobczak stwierdziła obecność jedynie minimalnej zgodności między nimi. Na wyniki złożyły się również liczne analizy zależności między podtypami i grupami radiologicznymi a obrazem klinicznym i czynnościowym płuc. Jedną z istotnych obserwacji było wykazanie braku korelacji między zaawansowaniem zmian radiologicznych a jakością życia, czy uczuciem zmęczenia badanych pacjentów. Cenną obserwacją była analiza grupy badanej (follow up) średnio po 42 miesiącach od pierwszej oceny, która jednak dotyczyła tylko 39

osób. Kontrola obejmowała ponowną ocenę kliniczną, radiologiczną oraz czynnościową. W celu oceny ciężkości przebiegu choroby w obserwacji uwzględniano także konieczność leczenia farmakologicznego. Doktorantka również podjęła próbę analizy rokowania w podtypach radiologicznych jednak z uwagi na małą liczebność grup wnioskowanie było trudne. Analiza korespondencji pozwoliła wykazać, że rokowanie było zależne od podtypu radiologicznego, podczas gdy nie wykazano zależności w poszczególnych grupach radiologicznych.

W rozdziale DYSKUSJA autorka skomentowała najistotniejsze wyniki, odnosząc je do wyników innych badaczy, w tym z najnowszych pozycji piśmiennictwa. Ważnym aspektem było wskazanie na małą zgodność między podziałem radiologicznym sarkoidozy opartym o doświadczenie klinicysty, a wyłonionym na drodze grupowania. Pytanie, który z tych podziałów radiologicznych jest bardziej wartościowy pozostawiono otwartym, choć klasyfikacja oparta na doświadczeniu klinicznym wydawała się mieć przewagę w ocenie rokowania.

W części WNIOSKI lek. Justyna Sobczak sformułowała 4 punkty, które stanowią odpowiedź na wyznaczone cele, chociaż trzeci punkt nie zawiera odpowiedzi na wszystkie zagadnienia zawarte w trzecim celu (więcej poniżej w uwagach). Doktorantka wykazała, że nasilenie zmian radiologicznych w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości nie wpływało na jakość życia oraz występowanie zmęczenia, wiązało się natomiast z nasileniem duszności. Wyniki badania potwierdziły, że na podstawie analizy obrazów HRCT można wyodrębnić najczęściej występujące podtypy radiologiczne, bazując na wiedzy i doświadczeniu specjalistów z dziedziny sarkoidozy, bądź na podstawie analizie klastrowej wyodrębnionych cech radiologicznych, jednak zgodność między tymi metodami była minimalna. Chorzy na sarkoidozę z określonym podtypem radiologicznym różnili się pod względem ciężkości zaburzeń wentylacji. W podtypie 1 (węzłowym) wykazano znamienne częstsze występowanie remisji, tym samym dobre rokowanie, natomiast w podtypie 2 (rozproszonym-guzkowym) wykazano istotną progresję zmian radiologicznych.

PIŚMIENNICTWO zawiera 129 pozycji. Uwzględniono najważniejsze publikacje, które odnoszą się do prezentowanej tematyki, w tym te najbardziej aktualne.

Po zapoznaniu się z lekturą zauważam pewne ograniczenia pracy, które przedstawiam poniżej:

- Głównym ograniczeniem jest retrospektywny charakter pierwszej części pracy, który nie pozwala dokonać tak precyzyjnego wnioskowania jak badanie prospektywne. Można przypuszczać, że właśnie to ograniczenie przyczyniło się do braku powstania szczegółowej charakterystyki grupy badanej, w tym m.in. określenia czasu trwania objawów, czy czasu od rozpoznania sarkoidozy.
- Zabrakło wydzielonej części dotyczącej ograniczeń pracy, która jest ważnym elementem pracy naukowej wskazującym na krytyczne podejście badacza do prezentowanego projektu.

choć na usprawiedliwienie zauważam, że pewne elementy wskazujące na ograniczenia pracy znalazły się w części DYSKUSJA.

- ❑ Zwraca uwagę relatywnie, w porównaniu do grupy wyjściowej, mała liczebność grupy poddanej ocenie w czasie (poddanej follow up). Jako recenzentka chciałabym znaleźć w tekście informacje o sposobie rekrutacji pacjentów do badań kontrolnych, z uwzględnieniem informacji jak ta rekrutacja przebiegała, dlaczego ostatecznie tylko u 39 (z wyjściowej liczby 111) dokonano oceny. Ta mała liczebność grupy w sposób istotny ogranicza możliwość wnioskowania o rokowaniu.

Z obowiązku recenzentki chciałam zwrócić uwagę na pewne aspekty, które wymienię chronologicznie:

- ❑ We WSTĘPIE w części poświęconej diagnostyce sarkoidozy, w zdaniu: „Obecnie EBUS/EUS stanowi metodę z wyboru w diagnostyce sarkoidozy, w której dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych wnek i śródpiersia, jego wyższą skuteczność wykazali także w swoich badaniach polscy badacze” zabrakło precyzji co do określenia w odniesieniu do czego EBUS/EUS ma wyższą skuteczność.
- ❑ W kolejnym zdaniu pojawiła się informacja o roli oceny płynu BAL w diagnostyce sarkoidozy, jednak zabrakło oddzielenia od poprzedniego wątku tematycznego i wprowadzenia co to za materiał, który nie musi być oczywisty dla wszystkich czytelników, zabrakło również rozwinięcia skrótu „BAL”.
- ❑ Mam wątpliwość czy wśród węzłów chłonnych klatki piersiowej najczęściej powiększonych w przebiegu sarkoidozy nie powinny też być wymienione węzły podostrogowe (grupa 7) (str. 9, zdanie: „Najczęściej dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych wnek oraz prawych węzłów przytchawicznych” oraz str. 15). W w/w zdaniach warto byłoby doprecyzować, które węzły przytchawicze Autorka miała na myśli (domyślam się, że chodziło o dolne?). Warto było w tym miejscu podać cytację.
- ❑ Pod koniec części WSTĘP, przed przedstawieniem celów oczekiwałam kilku zdań podsumowujących / wyjaśniających co leżało u podłoża podjęcia przez Doktorantkę danej tematyki.
- ❑ W pracy zabrakło wskazania jakiego okresu przebiegu sarkoidozy dotyczyła analiza retrospektywna danych – przypuszczam, że były to dane z okresu rozpoznania choroby, jednak nie znalazłam takich informacji w tekście. Istotne byłoby określenie czy były to dane tylko z momentu rozpoznania (co warunkowałoby bardziej homogeną grupę), czy również były to dane uzyskane podczas obserwacji – takie informacje powinny zostać uwzględnione w kryteriach włączenia/wyłączenia. Odpowiednio powinny znaleźć się tam również informacje na temat leczenia.

- ❑ W powiązaniu z poprzednim punktem, na rokowanie w sarkoidozie duży wpływ ma jej przebieg: ostry czy przewlekły – czy podczas rekrutacji do badania brano pod uwagę ten ważny element?
- ❑ W Tabeli 3 (str. 30) umieszczono miary statystyczne wartości zbadanych parametrów klinicznych – jednak nie uwzględniono rozstępu międzykwartylowego, jednocześnie bardziej czytelne byłoby w takiej tabeli zaznaczenie (kolorem / odnośnikiem) która miara jest przypisana do konkretnego parametru po uwzględnieniu rozkładu tych zmiennych.
- ❑ W części WYNIKI zabrakło mi ogólnej charakterystyki grupy badanej oraz zestawienia charakterystyki poszczególnych podtypów radiologicznych.
- ❑ W analizach statystycznych wielokrotnie Doktorantka korzystała z korelacji, na potrzeby pracy doktorskiej wskazanym byłoby umieszczenie określenia punktów odcięcia dla siły korelacji – np. w części METODY STATYSTYCZNE.
- ❑ Przy definiowaniu podtypu centralnego (3.) nie odniesiono się do guzków, obecności grzybnika czy włóknienia – co uczyniono we wcześniejszych podtypach – wydaje się że konsekwentnie powinny te informacje być uwzględnione.
- ❑ Jak Doktorantka odniesie się do wyników zawartych w Tabeli 7, w której opisano częstość występowania cechy radiologicznej w poszczególnych podgrupach, gdzie „plaster miodu” występował u odpowiednio 3,39 i 19,35% chorych z podtypu 1 i 2 gdzie miało nie być cech włóknienia, a w podtypie 4 – włóknienie, występowanie plastra miodu wynosiło 0%?
- ❑ W części WYNIKI w podrozdziale „Powtórna ocena” nie znalazłam przyjętych dla potrzeb pracy definicji progresji, stabilizacji czy remisji.
- ❑ Na rycinach porównujących parametry wyjściowe i kontrolne zabrakło wartości „p”, np. Rycina 11, 12, 13, 14, 15.
- ❑ Doktorantka nie uniknęła pewnych błędów porządkowych – nieprawidłowe odwołania do numeracji rycin (od str. 60, gdzie odwołanie w tekście jest do Ryciny 9, a powinno być do Ryciny 14), czy tabel (odwołanie do Tabeli 20, a powinno być do Tabeli 19, itd.). Doprecyzowania wymaga również korelacja ze strony 43 gdzie określona została jako „dodatnia” a zapisano  $R = - 0,335$ . Wskazane jest również ujednoczenie numeracji dla podtypów radiologicznych – pierwotnie Doktorantka używała cyfr arabskich, na stronie 66 i 68 zastosowała cyfry rzymskie (w tekście, bo na Rycinie 17 jest zachowana forma pierwotnie użyta).
- ❑ Na Rycinie 14 zabrakło precyzyjnego określenia czego dotyczy: progresja/ stabilizacja/ remisja częściowa czy całkowita, czego dotyczy pogorszenie/ brak zmian/ poprawa, czy wreszcie czego dotyczą „%”. Rycina powinna być czytelnym, osobnym bytem, a ta rycina pozwala odbiorcy na dużą dozę dowolności w interpretacji.
- ❑ W nawiązaniu do wniosku trzeciego chciałabym zapytać co Autorka miała na myśli pisząc: „Chorzy na sarkoidozę z określonym podtypem radiologicznym różnią się pod względem

ciężkości zaburzeń wentylacji"? I co z odpowiedzią na sformułowane pytanie badawcze: „Czy chorzy na sarkoidozę z określonym podtypem radiologicznym różnią się pod względem występowania i nasilenia objawów klinicznych, .... oraz jakości życia?”?

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy, która jest wartościowym źródłem poznawczym.

## **WNIOSKI**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe kryteria (art. 13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późn. zm.) tj.: stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest ocena zależności pomiędzy obrazem i rozległością zmian radiologicznych a objawami i rokowaniem u chorych na sarkoidozę. Autorka wykazała się ogólną wiedzę teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Praca jest istotnym dorobkiem naukowym, świadczy o dojrzałości doktorantki, umiejętności prowadzenia badań naukowych, szczegółowego analizowania wyników i wnioskowania a także o pracowitości i staranności autorki. Wyniki tej pracy z pewnością mają szansę stać się przedmiotem licznych cytowań i dają podwaliny do planowania potrzebnych dalszych badań prospektywnych, najlepiej wieloośrodkowych.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie lek. Justyny Sobczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Katarzyna Górską



Dziękuję Wyższemu Lickarskiemu UM w Łodzi

wpłynęło dnia 27.08.2022

podpis EM.