

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku  
I Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409530, fax: (085) 7324-149, e-mail:  
wojciechnaumnik@gmail.com

---

Białystok, 08.10.2023

Opinia  
o dysertacji doktorskiej pt.

**„OBRAZ RADIOLOGICZNY I ROZLEGŁOŚĆ ZMIAN PŁUCNYCH A OBJAWY I  
ROKOWANIE U CHORYCH NA SARKOIDOZĘ”**

Autorstwa Lek. Justyny Sobczak

Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Wojciecha Piotrowskiego  
Promotor pomocniczy: dr n. med. Joanna Miłkowska-Dymanowska

Sarkoidoza jest nadal chorobą o mało poznanej etiologii, występującą najczęściej u młodych dorosłych między 20 a 40-ym rokiem życia. Jest to wieloukładowa choroba zapalna, w przebiegu której powstają nieserowaciejące ziarniniaki nabłonkowe, manifestująca się głównie powiększeniem węzłów chłonnych wnęk płucnych oraz zmianami śródmiąższowymi w płucach. Tą lokalizację zmian stwierdza się u co najmniej 90% chorych, ale może dojść do zajęcia właściwie wszystkich narządów i układów, co wpływa w sposób istotny na objawy kliniczne tego schorzenia. Sarkoidoza nadal przysparza wielu problemów diagnostycznych, zwłaszcza w przypadku nietypowych lub przewlekłych objawów. Późne rozpoznanie może być także przyczyną nagłej śmierci chorego (np. w sarkoidozie serca), inwalidztwa oddechowego, jakim jest nieodwracalne włóknienie miąższu płuc. Często się zdarza, że chorzy w stadium I są diagnozowani inwazyjnie w celu pobrania materiału do badań histologicznych (często brak wskazań do diagnostyki) lub są leczeni kortykosteroidami, co może pogorszyć rokowanie. Każda próba udoskonalenia oceny aktywności sarkoidozy, jej rozległości, oceny pod kątem wskazań do leczenia, prognozowania jej przebiegu, jest niezwykle cenna. Wobec złożoności zagadnień

diagnostyki i leczenia ideałem było by stworzenie zaawansowanego modelu matematycznego służącego do monitorowania przebiegu tej choroby.

Przedmiot podjętych przez Doktorantkę badań jest ciekawy i uzasadniony - zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, praktyczne, jak i planowanie przyszłych terapii.

Monografia wraz z piśmiennictwem liczy 99 stron druku. Posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ. Obszerny wstęp poprzedzony jest spisem treści, tabel i rycin zawartych w pracy, co ułatwia jej analizę. Brakuje spisu skrótów stosowanych w pracy, ułatwiło by to znacznie jej czytanie.

We *Wstępie* Autorka przybliżyła definicję, epidemiologię i etiologię sarkoidozy. Jednocześnie obrazowo i bardzo przejrzysto omawia jej obraz kliniczny z zajęciem układu oddechowego, węzłów chłonnych, szczegółowo przedstawia aspekty rozpoznania. Bardzo ciekawie przedstawia najważniejsze kwestie poruszone przez ekspertów American Thoracic Society (ATS), World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) oraz European Respiratory Society (ERS). Doktorantka bardzo przejrzysto omawia wskazania do leczenia, stosowanie opcji terapeutycznych. Dużą wartość edukacyjną ma opis fenotypów z klasyfikacją klinicznej aktywności sarkoidozy (SCAC), a także fragment pracy dotyczący manifestacji radiologicznej schorzenia.

*Cele pracy*, podane w sposób zwięzły, syntetyczny i logiczny, wypływają z rozważań zawartych we wstępie. Doktorantka postawiła sobie za cel pracy odpowiedź na 4 główne pytania problemowe:

- Czy nasilenie zmian radiologicznych w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) 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?

*Materiał do badań* stanowili chorzy na sarkoidozę hospitalizowani w Oddziale Pulmonologii i Alergologii USK nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi oraz objęci opieką ambulatoryjną w Poradni Pulmonologicznej dla dorosłych przy USK Nr 1. Rozpoznanie sarkoidozy było zgodne z aktualnymi wytycznymi ATS 2020.

Autorka bardzo przejrzyście przedstawiła kryteria włączenia (chorzy z potwierdzoną sarkoidozą węzłową, węzłowo-płucną lub płucną; wiek powyżej 18 lat; świadoma zgoda na udział w badaniu) i wyłączenia do badań (istotna klinicznie sarkoidoza pozapłucna; inne choroby układu oddechowego, w tym inne choroby śródmiąższowe płuc, zapalenie naczyń oraz ostre i przewlekłe infekcje, w tym gruźlica i grzybice; inne choroby ogólnoustrojowe, mogące wpływać na funkcję układu oddechowego i obraz płuc w badaniach obrazowych; zakażenie układu oddechowego w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania). Dużą wartością pracy jest niezwykle dokładna ocena obrazów radiologicznych, TKWR, wykonywanej zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczącymi diagnostyki chorób śródmiąższowych. Narzędzie do oceny stanowił kwestionariusz opracowany przez Van den Heuvel'a. Wymieniane w nim nieprawidłowości to m.in. obecność guzków oskrzelowonaczyniowych, podopłucnowych, miąższowych oraz konsolidacje obwodowe i miąższowe, matowa szyba, plaster miodu, elementy mozaiki, obecność grzybniaka, zgrubienia przegród międzypłatowych i opłucnej, rozstrzenie oskrzeli lub ich zniekształcenie, zaburzenie architektoniki płuca, obecność pułapki powietrznej oraz pomiary powiększonych węzłów chłonnych. Podane elementy były oceniane są pod kątem ich obecności lub braku (0/1) albo procentowego obszaru zajętego płata (0-4). Ocena dotyczyła każdego z płatów z osobna. Suma punktów określiła ciężkość zmian radiologicznych i stanowiła wynik analizowany w obliczeniach statystycznych. Na potrzeby tego opracowania Autorka dokonała modyfikacji w proponowanym kwestionariuszu. Należy podkreślić, że analizę obrazu radiologicznego dokonano przez dwóch doświadczonych specjalistów pneumonologii (wieloletni doświadczenie w diagnostyce chorób śródmiąższowych płuc).

Do oceny objawów klinicznych Autorka zastosowała specjalne, zwalidowane kwestionariusze:

- do oceny ciężkości zmęczenia - kwestionariusz FAS (ang. Fatigue Assessment Scale)

- do oceny jakości życia - kwestionariusza SHQ (ang. Sarcoidosis Health Questionnaire)

Do analizy badań czynnościowych układu oddechowego Autorka przedstawiła bardzo przejrzysty i praktyczny schemat opierający się na pomiarach FEV1/FVC i wartości FVC.

*Metody badań* zastosowane przez Doktorantkę i techniki analizy statystycznej są ogólnie przyjęte i w pełni poprawne. Metody statystyczne zastosowane w pracy są starannie dobrane i adekwatne zarówno do założeń jak i obranych technik. Jedynym zastrzeżeniem w tej części pracy jest błąd/lapsus językowy na stronie 25: „prawidłoweuznaje”.

*Wyniki badań* Autorka przedstawiła na 42-óch stronach, co zajmuje około 40% objętości całej dysertacji. Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła w postaci opisowej oraz zilustrowała je 23-ema tabelami i 20-oma rycinami. Zwraca uwagę wielką staranność opracowania i bardzo ładną formą graficzną. Wyniki badań są bardzo ciekawe. Doktorantka zauważyła, że:

- pacjenci z wyższym wynikiem kwestionariusza Van den Heuvel'a uzyskiwali niższe wyniki FEV1%, FVC%, TLCOc%;
- u pacjentów z wyższą punktacją Van den Heuvel'a częściej występowała nieprawidłowa dyfuzja;
- u pacjentów z wyższym wynikiem kwestionariusza Van den Heuvel'a częściej obserwowano nieprawidłową spirometrię;
- pacjenci z wyższym wynikiem kwestionariusza Van den Heuvel'a wyżej oceniali nasilenie duszności;
- pacjenci starsi uzyskiwali wyższy wynik punktacji Van den Heuvel'a • pacjenci z wyższym wynikiem SHQ rzadziej odczuwali duszność.

Bardzo dokładna analiza obrazów badań TKWR pozwoliła Autorce na wyłonienie 4-ech najczęściej występujących grup objawów radiologicznych, które określono mianem podtypów radiologicznych:

- podtyp węzłowy
- podtyp rozproszony-guzkowy

- podtyp centralny
- włóknienie

Doktorantka wykazała dodatnią korelację podtypu z wynikiem kwestionariusza Van den Heuvel'a, z nieprawidłową dyfuzją i spirometrią; ujemną z FEV1, FVC i TLCOc. Bardzo wartościowym elementem zawartym w wynikach pracy jest powtórna ocena pacjentów (follow up). Autorka zauważyła istotne korelacje pomiędzy ewolucją radiologiczną, a częstością występowania kaszlu, zmianami FVC oraz częstością stwierdzanego nieprawidłowego badania czynnościowego. Doktorantka obserwowała u pacjentów z remisją spadek częstości występowania kaszlu, wzrost FVC oraz mniejszy odsetek nieprawidłowych badań czynnościowych. Ponadto zauważyła spadek FEV1 i FVC u pacjentów z progresją i stabilizacją oraz wzrost u pacjentów z częściową remisją. W analizach post-hoc wskazała że wartości FEV1 oraz FVC różniły się pomiędzy pacjentami z remisją częściową oraz pacjentami ze stabilizacją. Autorka bardzo szczegółowo opisuje analizy statystyczne zgodnie z założonymi celami. Jednakże analizę rycin utrudnia nieco fakt braku współczynnika istotności statystycznej P oraz przedstawienie korelacji w postaci tabel, a nie rycin. Zapewne było by to trudne ze względu na dużą ilość opisywanych korelacji, ale w przypadku niskich wartości współczynnika korelacji R analiza tabelaryczna danych jest nie zawsze miarodajna. Pragnę jednak podkreślić, iż wyniki badań uzyskane przez Doktorantkę uważam za rzetelne, bardzo ciekawe i istotne w przyszłych kierunkach badań.

*Dyskusja*, to dość istotny rozdział monografii. Autorka skupia się tu przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z przeprowadzonych badań i wykazuje podobieństwa lub niespójności wyników i opinii badaczy zajmujących się podobnym do podjętego przez Nią problemem. Doktorantka w przeprowadzonej analizie, podjęła próbę oceny czynników klinicznych, radiologicznych i danych uzyskanych z bardzo ciekawych ankiet. Dane uwzględnione w badaniu pochodziły od standardowo leczonych pacjentów w Oddziale Pulmonologii i Alergologii USK nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi oraz w Poradni Pulmonologicznej dla dorosłych przy USK Nr 1. Autorka dyskutuje w sposób umiętny i ciekawy z doniesieniami innych badaczy. Skupiła się na analizie zmian radiologicznych, określeniu wpływu nasilenia tych zmian na objawy i jakości życia chorych na sarkoidozę. Autorka omawia próbę stworzenia klasyfikacji, która byłaby przydatna w ocenie rokowania.

Doktorantka dyskutuje nasilenie zmian radiologicznych w TKWR opartych na kwestionariuszu Van den Heuvel'a i konfrontuje je z wynikami badań czynnościowych płuc oraz z objawami opisanymi w przeprowadzonych ankietach (FVC, FEV1, FEV1/FVC, TLC0c, FAS, SHQ). Doktorantka ponadto zauważyła, że im wyższy podtyp radiologiczny tym większe zaawansowanie zmian radiologicznych opisanych kwestionariuszem Van den Heuvela, a w konsekwencji gorsza czynność płuc.

Bardzo ciekawie przedstawiła Doktorantka propozycję połączenia doświadczenia klinicznego z metodami matematyczno-informatycznymi. Program komputerowy w oparciu o wyselekcjonowane przez klinicystę dane, mógłby stworzyć pewien wzorzec (algorytm) a następnie wykorzystywać go do kolejnych analiz, w tym do oceny rokowania. Należy podkreślić pełną dojrzałość Autorki do formułowania wywodów naukowych, w sposób bardzo logiczny i krytyczny. Krytycznie Doktorantka zauważyła, że wyniki dotyczące rokowania w poszczególnych podtypach oraz grupach okazały się trudne do ustalenia w związku z małą liczebnością grupy. Ponadto, ocena rokowania na podstawie danych niejednokrotnie jest ograniczona z powodu braku informacji dotyczących szczegółów leczenia, jego rodzaju oraz czasu trwania w okresie obserwacji.

*Wnioski* wynikające z przeprowadzonych badań Doktorantka zawarła w 4 punktach:

1. Nasilenie zmian radiologicznych w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości nie wpływa na jakość życia oraz występowanie zmęczenia, wiąże się natomiast z nasileniem duszności.

2. Na podstawie analizy obrazów radiologicznych w badaniu HRCT można wyodrębnić najczęściej występujące podtypy radiologiczne, bazując na wiedzy i doświadczeniu specjalistów z dziedziny sarkoidozy bądź na analizie klastrowej wyodrębnionych cech radiologicznych. Zgodność między tymi metodami jest jednakże minimalna. Trudno wskazać, która z nich ma większą wartość.

3. Chorzy na sarkoidozę z określonym podtypem radiologicznym różnią się pod względem ciężkości zaburzeń wentylacji.

4. W podtypie 1, czyli węzłowym można wskazać na znamienne częstsze występowanie remisji, wykazując tym samym dobre rokowanie, natomiast w podtypie 2 istotną progresję

zmian radiologicznych.

Wracając do meritum tej części dysertacji, stwierdzam poprawność logiczną i redakcyjną wszystkich wniosków zaprezentowanych w pracy.

Dla porządku dodam, że piśmiennictwo liczy 129 pozycji i w zdecydowanej większości pochodzi z kilku ostatnich lat. Załączony spis tabel, rycin stanowczo ułatwia czytanie pracy. Streszczenie liczy 3 strony, jest rzeczowe i merytoryczne, co również ułatwia zapoznanie się z problemem.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałem przyjemność recenzować, jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu problemów diagnostyczno/terapeutycznych sarkoidozy, choroby o wciąż o nieznannej etiologii, jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono bardzo starannie, z wykorzystaniem prawidłowego warsztatu badawczego. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą, którą poparła własnym doświadczeniem a także aktualnym piśmiennictwem, trafnie wykorzystanym we wstępie, metodyce i dyskusji.

Równie jednoznaczny jest mój wniosek końcowy: praca pt. „Obraz radiologiczny i rozległość zmian płucnych a objawy i rokowanie u chorych na sarkoidozę” autorstwa Lek. Justyny Sobczak wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowskiego i promotora pomocniczego dr n. med. Joanny Miłkowskiej- Dymanowskiej spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym składam na ręce Przewodniczącego Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Lek. Justyny Sobczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof dr hab. n. med. Wojciech Naumnik

**KIEROWNIK**  
I Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy  
z Pododdziałem Chemioterapii  
Nowotworów Płuc  
prof. dr hab. n. med. Wojciech Naumnik

