

Warszawa, 15 stycznia 2024r.

Prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
Zakład Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Hałaburda-Rola
pt. „Zastosowanie kliniczne tomografii komputerowej wysokiej
rozdzielczości (HRCT) w diagnostyce płucnych powikłań infekcyjnych
u chorych z chorobami hematologicznymi.”.**

Przedstawiona mi do oceny praca stanowiąca cykl dwóch publikacji jest prawidłowo ustrukturyzowana, obejmuje 58 stron tekstu, w tym dwie dysertacje opublikowane w czasopismach Hematology i Cancers, w których Kandydatka jest pierwszym Autorem (łączny IF obu prac wynosi 7,464). Dysertacja zawiera streszczenie w języku polskim oraz angielskim, a także dobrze przygotowane, czytelne ryciny. Piśmiennictwo do obu prac jest właściwie dobrane, nie budzi zastrzeżeń.

Prace wchodzące w skład cyklu:

1. Clinical utility of the updated European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium computed tomography criteria of invasive pulmonary aspergillosis in hematological malignancies; Hematology
2. Comparison of Computed Tomography Scoring Systems in Patients with COVID-19 and Hematological Malignancies; Cancers

Tematy obu dysertacji są ważne z klinicznego i badawczego punktu widzenia, jeżeli uwzględnimy fakt, iż wzrost częstości stosowania chemioterapii oraz leczenia immunosupresyjnego na przestrzeni ostatnich 30 lat spowodował wzrost zachorowań na inwazyjną grzybicę płucną z 0.4% na 3.1% w populacji ogólnej oraz podwyższenie odsetka pacjentów z rozpoznaniem IPA z 18% do 65% pośród wszystkich inwazyjnych grzybic płucnych. Ze względu na wysoką śmiertelność, przekraczającą 50% u pacjentów nieleczonych, konieczna jest szybka i miarodajna diagnostyka w celu zastosowania odpowiedniej terapii.

Nowotwory hematologiczne stanowią grupę wysokiego ryzyka powikłań zapalnych zarówno bakteryjnych, wirusowych jak i grzybiczych, ze względu na niską odporność związaną z chorobą podstawową, a także powikłanie terapii. Najczęstszą infekcją u chorych hematologicznych jest inwazyjna aspergiloza płucna (IPA), której najczęstszym patogenem jest *Aspergillus* spp.

Mechanizm choroby to nacieki ściany oskrzela oraz około oskrzelowych naczyń tętniczych. Powszechnie uważa się, iż najczęstszymi schorzeniami hematologicznymi sprzyjającymi rozwojowi inwazyjnej aspergilozy płucnej są: ostra i przewlekła białaczka szpikowa, chemioterapia, sterydoterapia, leczenie immunosupresyjne oraz przeszczepienie szpiku kostnego.

Kolejnym ważnym tematem badawczym jest analiza skal do oceny zmian ilościowych w mięszu płuc u chorych hematologicznych z COVID-19.

Cele pracy

Celami szczegółowymi pracy były:

- Ocena przydatności klinicznej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości u pacjentów z nowotworami hematologicznymi w rozpoznawaniu prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy płucnej według zaktualizowanych kryteriów EORTC/MSG.
- Analiza porównawcza i wybór najbardziej przydatnej skali służącej ocenie ilościowej zmian w mięszu płucnym u pacjentów hematologicznych z COVID-19.

Cele przedstawione zostały przejrzystie.

Pierwsza omawiana publikacja pt.: "Clinical utility of the updated European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium computed tomography criteria of invasive pulmonary aspergillosis in hematological malignancies." Hałaburda-Rola M, Dzieciatkowski T, Górka M, Rowiński O, Grabowska-Derlatka L., dotyczy wielu aspektów choroby.

Kryteria rozpoznania IPA opracowane przez European Organisation for Research and Treatment for Cancer Mycoses Study Group criteria (EORTC/MSG criteria), kategoryzują schorzenie jako możliwe, prawdopodobne bądź pewne, w zależności od czynników ryzyka, objawów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych.

W swojej publikacji Autorka i wsp. skupili się na nowatorskim zagadnieniu jakim jest zastosowanie wspomnianych wyżej, klinicznie zaktualizowanych kryteriów EORTC/MSG

Praca ma charakter oryginalny, stanowi retrospektywną analizę TKWR u pacjentów z nowotworami hematologicznym i neutropenią; opisano w niej objawy kliniczne oraz omówiono czynniki ryzyka rozwoju IPA. Przedstawione zostały ponadto najnowsze radiologiczne kryteria diagnostyczne oraz szeroko zostały opisane zmiany radiologiczne występujące w przebiegu IPA. Autorka zwraca w uwagę na nowy objaw radiologiczny jakim jest zagęszczenie miąższu klinowatego kształtu. W analizowanym materiale objaw ten stwierdzono u 48.6% pacjentów, w tym u 11.4% był on pojedynczy. Autorka zwraca uwagę na trudności diagnostyczne w ocenie obrazów TKWR. Ważnym wnioskiem wynikającym z analizy materiału jest możliwość współwystępowania cech radiologicznych IPA z innymi zmianami zapalnymi płuc, jak np. zakażenia bakteryjne, zatory septyczne, bądź krwawienia do miąższu płucnego.

Wysoką wartość predykcyjną mają guzkowe zagęszczenia z halo lub bez, opisywane w TKWR u pacjentów z obniżoną odpornością i czynnikami ryzyka rozwoju IPA. W szerszej populacji zmiany te często występują w innych sytuacjach klinicznych m.in. w przebiegu infekcji o innej etiologii, w tym wirusowej.

Druga praca prezentowanego cyklu: „Comparison of Computed Tomography Scoring Systems in Patients with COVID-19 and Hematological Malignancies” Hałaburda-Rola M, Drozd-Sokołowska J, Januszewicz M, Grabowska-Derlatka L.

Wirus Sars-Cov-2, opisany w 2019 roku, który spowodował pandemię COVID-19, stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Z dotychczasowych doniesień wynika, że infekcje COVID-19 u pacjentów hematologicznych mogą mieć nietypowy, przewlekły przebieg i cechują się wysoką śmiertelnością. Radiologiczne cechy infekcji COVID-19 są zbliżone do objawów innych infekcji wirusowych i zmieniają się wraz z czasem trwania infekcji. Początkowo występują zagęszczenia o typie „matowej szyby”, najczęściej zlokalizowane obwodowo, symetrycznie w płatach dolnych oraz zmiany o typie kostki brukowej z pogrubieniem przegród śródzrazikowych.

Praca ta stanowi oryginalną, retrospektywną analizę porównawczą skal półilościowych stosowanych w TKWR do oceny rozległości zajęcia miąższu płucnego przez zmiany patologiczne, występujące w przebiegu infekcji COVID-19 u pacjentów z chorobami hematologicznymi. Do analizy włączono 50 pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz z potwierdzonym zakażeniem COVID-19. U wszystkich badanych wykonano TKWR klatki piersiowej, jednofazowo, bez podania środka kontrastującego, na pełnym wdechu. Do analizy obrazów tomografii komputerowej wykorzystano trzy skale półilościowe tj. CT Severity Score, CT Score i Total Severity Score oraz jedną skalę jakościową- modified Total Severity Score. Badania poddane analizie były w pełni zanonimizowane i interpretowane przez dwóch lekarzy radiologów z wieloletnim doświadczeniem w ocenie obrazów tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów hematologicznych. W analizie uwzględniono następujące parametry: czas interpretacji obrazów w danej skali, zgodność pomiędzy obserwatorami w interpretacji obrazów oraz czułość i swoistość wybranych skal w rozpoznawaniu COVID-19 o przebiegu ciężkim i lekkim. Na podstawie interpretacji badań, uzyskano następujące wyniki: CT Score i Chest CT Severity Score cechują się bardzo wysoką czułością i swoistością pod względem dokładności diagnostycznej. Ponadto, biorąc pod uwagę najkrótszą medianę czasu analizy w skali CT Severity Score można wnioskować, że metoda ta jest preferowana w ocenie TKWR klatki piersiowej u pacjentów hematologicznych z COVID-19.

Ocena TKWR klatki piersiowej pacjentów z nowotworami hematologicznymi jest trudna, wymaga znajomości cech radiologicznych występujących w chorobach hematologicznych i wiedzy klinicznej dotyczącej podstawowej jednostki chorobowej, czynników ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych i stosowanego leczenia. Przedstawione publikacje potwierdzają zasadność stosowania najnowszych kryteriów rozpoznawania inwazyjnej aspergilozy płucnej u chorych hematologicznych oraz sugerują zastosowanie skal oceniających zmiany w mięszu płucnym w przebiegu COVID-19 celem bardziej obiektywnej korelacji objawów radiologicznych ze stanem klinicznym pacjentów z chorobami hematologicznymi.

Wnioski

Wnioski są jasne, korespondują z celami pracy:

1. Zastosowanie najnowszych kryteriów EORTC/MSG, rozszerzonych o nowe objawy radiologiczne istotnie wpłynęło na postępowanie kliniczne w badanej grupie pacjentów i zwiększyło wartość diagnostyczną wyjściowej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości o 11,4% w rozpoznawaniu prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy płucnej.
2. Na podstawie analizy porównawczej skal stosowanych do oceny zaawansowania zmian zapalnych w mięszu płucnym w przebiegu COVID-19, można wnioskować, iż skala Chest CT Severity Score stanowi metodę rekomendowaną w grupie pacjentów z nowotworami hematologicznymi i COVID-19.

W oparciu o ocenę rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, prawidłowego doboru metody badawczej i opracowywania wyników badań oraz trafnego doboru piśmiennictwa do tematu rozprawy.

Jednocześnie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Marty Hałaburda-Rola pt. „Zastosowanie kliniczne tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) w diagnostyce płucnych powikłań infekcyjnych u chorych z chorobami hematologicznymi.” spełnia

warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668), została przygotowywana pod opieką promotora i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Na uwagę zasługuje fakt, iż prace opublikowane zostały w wysokoimpaktowych czasopismach i są zbliżone tematycznie.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Marty Hałaburda-Rola do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jerzy Walecki

