



NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa (Anin)
www.ikard.pl

Zakład Radiologii
Prof. dr hab.n.med. Ilona Michałowska
Kierownik Zakładu

Tel.: 22 3434167

e-mail: imichalowska@ikard.pl

Warszawa 10.02.2024

Recenzja

pracy doktorskiej **lek. Marty Halaburdy-Roli**

Zastosowanie kliniczne tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) w diagnostyce płucnych powikłań infekcyjnych u chorych z chorobami hematologicznymi.

Promotor: Dr hab. n. med. Laretta Grabowska- Derlatka

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl dwóch prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych (punkty cyklu publikacji: Ministerstwa Edukacji i Nauki 240; łączny Impact Factor: 7,464).

Infekcje układu oddechowego u pacjentów z chorobami hematologicznymi stanowią istotny problem kliniczny. Pacjenci ci mają większą skłonność do infekcji w porównaniu z ogólną populacją co spowodowane jest zaburzeniami układu odpornościowego związanymi z samą chorobą jak również w związku z leczeniem.

Inwazyjna aspergiloza płucna (IPA) jest jedną z najczęstszych infekcji układu oddechowego u pacjentów z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi. Ze względu na dużą śmiertelność u pacjentów z IPA decydujące znaczenie w powodzeniu leczenia ma wczesne

rozpoznanie jak również najszybsze podjęcie terapii. Obraz kliniczny inwazyjnej aspergilozy jest mało charakterystyczny a diagnostyka trudna i wielokierunkowa.

Tomografia komputerowa płuc wysokiej rozdzielczości (TKWR) jest podstawową metodą obrazową w diagnostyce IPA.

Podobnie jak inwazyjna aspergiloza płucna, zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może mieć nietypowy przebieg prowadząc do ciężkiego zapalenia płuc z zespołem ostrej niewydolności oddechowej. Najcięższy przebieg choroby obserwuje się u osób starszych z rozpoznanymi wcześniej chorobami przewlekłymi lub zaburzeniami odporności. Kryteria rozpoznania zakażenia Covid-19 nie uwzględniają badań obrazowych takich jak tomografia komputerowa, jednakże TK jest podstawową metodą obrazową pozwalającą na uwidocznienie zmian w płucach oraz ocenę ich zaawansowania co może mieć znaczenie w postępowaniu z chorym i wyborze sposobu leczenia. Temat rozprawy uważam za istotny, wyniki mogą przyczynić się do szybszego rozpoznania infekcji u pacjentów z chorobami hematologicznymi i poprawy ich leczenia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma typowy układ dla prac opierających się na cyklu prac oryginalnych. W skład rozprawy wchodzi dwie prace oryginalne opublikowane w języku angielskim w czasopismach naukowych z listy JCR, sumaryczna wartość współczynnika IF 7,464, punkty Ministerstwa Edukacji i Nauki 240.

1. **Halaburda-Rola M.**, Dzieciatkowski T., Górka M., Rowiński O., Grabowska-Derlatka L., 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*. 2021 Dec;26(1):398-407. doi: 10.1080/16078454.2021.1931739. IF: 2,264 MEiN: 40 pkt.
2. **Halaburda-Rola M.**, Drozd-Sokolowska J., Januszewicz M., Grabowska-Derlatka L., Comparison of Computed Tomography Scoring Systems in Patients with COVID-19 and Hematological Malignancies. *Cancers*. 2023; 15(9):2417. <https://doi.org/10.3390/cancers15092417> IF: 5,2 MEiN: 200 pkt.

We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą rozprawy, doktorantka jest pierwszym autorem. Doktorantka dołączyła oświadczenia współautorów publikacji, z których wynika, że miała znaczący udział w tworzeniu prac.

Recenzowana rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu składa się ze słów kluczy w języku polskim i angielskim, z wykazu prac stanowiących rozprawę dokorską, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celu rozprawy, podsumowania, kopii opublikowanych artykułów, wniosków, opinii Komisji Bioetycznej oraz oświadczeń współautorów publikacji określających indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie. Rozprawa obejmuje 58 stron.

We wstępie doktorantka w zwięzły sposób opisuje powikłania infekcyjne występujące u pacjentów z chorobami hematologicznym, zwracając uwagę na inwazyjną aspergilozę płucną będącą jednym z częstszych powikłań w tej grupie chorych. Wysoka śmiertelność w przypadku nie podjęcia leczenia przekraczająca 50% stwarza konieczność szybkiej i miarodajnej diagnostyki w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Rozpoznanie IPA opiera się na kryteriach Grupy badawczej Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Grzybic Nowotworowych (European Organisation for Research and Treatment for Cancer Mycoses Study Group criteria - EORTC/MSG). Doktorantka przedstawia radiologiczne objawy występujące w inwazyjnej aspergiliozie płuc w badaniu TKWR, jak również przedstawia zaktualizowaną wersję kryteriów EORTC/MSG z 2020 roku, gdzie do typowych objawów radiologicznych włączono obszary klinowych, segmentalnych bądź płatowych zagęszczeń mięsistych.

Infekcje COVID-19 u pacjentów hematologicznych mogą mieć również nietypowy, przewlekły przebieg, a także cechują się wysoką śmiertelnością, sięgającą 50%. Radiologiczne objawy infekcji COVID-19 są podobne do objawów innych infekcji wirusowych i zmieniają się wraz z czasem trwania infekcji. Objawy radiologiczne choroby COVID-19 są nieswoiste. Zgodnie z zaleceniami Fleischner Society, TKWR nie jest metodą diagnostyczną zalecaną do rozpoznania choroby, natomiast jest wskazana u pacjentów z potwierdzoną infekcją COVID-19 u których doszło do pogorszenia wydolności oddechowej, a także u osób z łagodnymi objawami klinicznymi, u których istnieje duże ryzyko progresji choroby, między innymi u pacjentów z immunosupresją. W celu obiektywnej analizy zmian w płucach opracowano kilka skal oceny ilościowej i jakościowej.

Doktorantka sformułowała **dwa cele pracy**:

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

Material i metodyka badań

W obu pracach grupę badaną stanowili pacjenci z chorobami hematologicznymi, analizowano badania TKWR płuc, które były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy.

W pierwszej pracy retrospektywnej analizie poddano badania TKWR płuc u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i neutropenią oraz z klinicznym podejrzeniem IPA.

Badania były oceniane pod kątem jakościowym, lokalizacji oraz wielkości zmian.

Oceniane zmiany w płucach podzielono na dwie grupy:

- zmiany typowe dla IPA - dobrze odgraniczone zagęszczenia guzkowe z halo lub bez, objaw „powietrznego rąbka w kształcie półksiężyca”, kawitacje, a także nowe kryterium rozpoznania IPA- skonsolidowane zagęszczenia miąższowe segmentalne lub subsegmentalne klinowatego kształtu.
- zmiany atypowe dla IPA- zagęszczenia o typie matowej szyby (GGO), płyn w jamach opłucnowych, pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz limfadenopatia śródpiersia.

W drugiej pracy grupę badaną stanowili pacjenci z nowotworami hematologicznymi oraz z potwierdzonym przy pomocy testu RT-PCR zakażeniem COVID-19.

Analizie poddano badania TKWR płuc, do oceny zmian w płucach wykorzystano trzy skale ilościowe tj. CT Severity Score, CT Score i Total Severity Score oraz jedną skalę jakościową- modified Total Severity Score. W publikacji Doktorantka dokładnie opisuje sposób oceny zmian w płucach stosowany w różnych skalach.

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.

Analiza statystyczna jest prawidłowo przeprowadzona.

Wyniki pracy w obu publikacjach przedstawiono w formie tekstowej, uzupełnione są tabelami oraz rycinami.

W pracy 1 wchodzącej w skład cyklu publikacji analizie poddano 35 pacjentów z potwierdzoną inwazyjną aspergilozą płuc. U wszystkich z grupy badanej stwierdzono typowe, radiologiczne objawy IPA.

Najczęstszymi radiologicznymi objawami były zagęszczenia guzkowe otoczone halo lub bez, które występowały u 88.5% pacjentów. U 60% pacjentów rozpoznano objawy radiologiczne nietypowe dla IPA, takie jak GGO, płyn w jamach opłucnowych, pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz limfadenopatię śródpiersia, występujące odpowiednio u 31.4%, 34.3%, 14.3%, 11.4% populacji. Skonsolidowane zagęszczenia mięsiste segmentalne lub subsegmentalne klinowatego kształtu występowały u 48.6% pacjentów, przy czym u 11.4% pacjentów były jedynymi objawami radiologicznymi typowymi dla IPA.

Do drugiej pracy wchodzącej w skład cyklu publikacji włączono 50 pacjentów, 56% o ciężkim przebiegu COVID-19, 44% o lekkim przebiegu. Wśród najważniejszych wyników należy wymienić:

- skale CT Score i Chest CT Severity Score cechowały się bardzo wysoką czułością i swoistością pod względem dokładności diagnostycznej wynoszące odpowiednio - czułość 75% i 72,7%, swoistość - 100% i 98,2%
- mediana czasu analizy używając skal CT Score, Chest CT Severity Score oraz Total Severity Score wynosiła odpowiednio 35sek, 30sek oraz 30 sek.

Dyskusja w obu publikacjach prowadzona jest w sposób usystematyzowany.

W pracy 1 dotyczącej IPA Doktorantka podkreśla konieczność interpretacji badań TKWR w odniesieniu do badań klinicznych i laboratoryjnych. Omawia różne objawy radiologiczne w płucach spotykane w inwazyjnej aspergillozie płuc oraz ich diagnostykę różnicową.

W publikacji 2 Doktorantka zwraca uwagę, że skale używane do oceny zmian w płucach w przebiegu infekcji Covid 19 pozwalają na standaryzację i bardziej obiektywną ocenę, jak również mogą służyć jako czynnik prognostyczny. Wyniki Doktorantki w ocenie zmian w płucach są zgodne z wynikami innych autorów. Doktorantka podkreśla, że wg jej wiedzy jest to pierwsza praca, która analizuje wartość diagnostyczną różnych skal służących do oceny zmian w płucach u pacjentów z zakażeniem Covid – 19 i chorobami hematologicznymi.

Doktorantka jest świadoma ograniczeń swojej pracy wynikających z jednoośrodkowego badania opartego na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów. Podkreśla, że różne rodzaje

nowotworów hematologicznych, różny stopień ich zaawansowania jak również retrospektywny charakter pracy mogły mieć wpływ na wyniki badań.

W podsumowaniu lekarz Marta Hałaburda-Rola stwierdza, że TKWR jest cenną metodą obrazową w rozpoznawaniu powikłań infekcyjnych u pacjentów hematologicznych.

Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

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.

Piśmiennictwo w obu publikacjach jest dobrze dobrane i wykorzystane, zawiera aktualne artykuły.

Przy lekturze rozprawy doktorskiej lek. **Marty Halaburdy-Roli** nasuwa się uwaga:

- we wnioskach doktorantka nie powinna zamieszczać wyników

Powyższa uwaga nie umniejsza jednak wartości pracy.

Wniosek końcowy

Oceniając przedstawioną pracę stwierdzam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością zaplanowania i prowadzenia badań naukowych, przeprowadzenia analizy uzyskanych wyników i ich interpretacji. Obie publikacje zawierają liczne ryciny przedstawiające zmiany w płucach u pacjentów z chorobami hematologicznymi zarówno w przebiegu IPA jak i zakażenia Covid-19 co jest cennym uzupełnieniem i znacznie podnosi wartość prac.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Marty Hałaburdy-
Roli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



