

dr hab. n. med. Jerzy Wydmański
Prof. nadzw. Centrum Onkologii-Institutu
im. MSC, Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże AK 15, 44-101 Gliwice

Gliwice, dnia 26.03.2017r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Iwony Wiśniewskiej pt. „Ocena wskaźników funkcji płuc w okresie ostrego odczynu popromiennego u pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi”.

Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Tukiendorf prof. nadzw. COI

Rozprawa doktorska liczy 100 stron, została podzielona na 12 rozdziałów, które zawierają 7 tabel, 8 rycin i 3 załączniki. Piśmiennictwo stanowi 101 najistotniejszych pozycji, w większości anglojęzycznych. Układ pracy i strona edytorska nie budzą zastrzeżeń.

We wstępie omówiono epidemiologię i czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na raka piersi. Autorka zwraca szczególną uwagę na znaczenie rokownicze badania histopatologicznego, jak również dokładnie analizuje obowiązującą klasyfikację zaawansowania raka piersi. Kolejnymi zagadnieniami poruszonymi w tym rozdziale są: szczegółowe omówienie diagnostyki z określeniem roli badań obrazowych oraz analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych. Autorka omawia precyzyjnie zasady leczenia chorych na raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem standardów stosowanych w radioterapii. Wyczerpująco została przedstawiona anatomia i fizjologia układu oddechowego. Dalej autorka z dużym zrozumieniem problemu wyjaśnia patomechanizm ostrego i późnego odczynu popromiennego w płucach. Następnie przedmiotem rozważań są zagadnienia radiobiologiczne związane z podjednostkami czynnościowymi i komórkami tarczowymi. Autorka na ich podstawie wyjaśnia dużą promieniowrażliwość płuc. W kontekście tematu rozprawy doktorskiej omówienie tego właśnie zagadnienia badawczego przez kandydata uważam za bardzo trafne. Autorka omawia kliniczne aspekty popromiennego uszkodzenia płuc, ze szczególnym uwzględnieniem czynników wpływających na nasilenie

popromiennego zapalenia płuc. W mojej ocenie zagadnienia poruszane we wstępie zostały przedstawione w sposób logiczny i wyczerpujący pod względem merytorycznym.

Celem pracy była ocena funkcji płuc po radioterapii oraz zbadanie wpływu wybranych czynników klinicznych oraz dozymetrycznych na wydolność oddechową.

Dla realizacji zamierzonych celów pracy autorka włączyła w ramach prospektywnego badania 100 chorych na raka piersi po leczeniu operacyjnym, w większości oszczędzającym, w I-III stopniu zaawansowaniu patologicznego. Przed- lub po-operacyjną chemioterapię zastosowano u 56% chorych, natomiast hormonoterapię u 79% chorych. U wszystkich chorych zastosowano radykalną konformalną radioterapię, w oparciu o 2 schematy frakcjonowania dawki: 45 Gy w 20 frakcjach lub 50 Gy w 25 frakcjach. W przypadku wysokiego ryzyka wznowy miejscowej podwyższano dawkę o 10-16 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym. W trakcie planowania radioterapii autorka przyjęła powszechnie akceptowane dawki tolerancji dla narządów krytycznych. Uszkodzenia popromienne płuc oceniano w oparciu o wybrane parametry badania spirometrycznego, które było wykonywane przed radioterapią, po jej zakończeniu, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Ponadto badano nasilenie odczynu popromiennego według skali RTOG.

Autorka posłużyła się nowoczesnymi metodami obliczeniowymi do analizy statystycznej zebranych danych. Na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie regresji liniowej z punktem przegięcia. W tym miejscu warto podkreślić, że analiza zaprezentowanych wyników została oparta na solidnie zebranych materiale klinicznym pochodzącym z jednego ośrodka onkologicznego o uznanej pozycji klinicznej i naukowej.

Prezentowane wyniki dotyczące odczynów popromiennych w płucach u chorych na raka piersi są porównywalne do prezentowanych w literaturze światowej. Zaledwie u 5% chorych pod koniec radioterapii wystąpił ostry objawowy odczyn popromienny I stopnia wg RTOG/EORTC. Ze względu na małą liczbę zdarzeń analiza korelacji pomiędzy nasileniem ostrego odczynu popromiennego i czynnikami klinicznymi oraz dozymetrycznymi jest dość kontrowersyjna. Autorka zdaje sobie z tego sprawę. Warte uwagi jest zatem zastosowanie badań spirometrycznych do obiektywnego monitorowania uszkodzeń popromiennych płuc. Autorka przedstawia interesujące wyniki analizy badań spirometrycznych, które potwierdzają subkliniczne popromienne uszkodzenie płuc. I tak, po zakończeniu radioterapii zaobserwowano znamienne stały spadek wartości 3 wskaźników spirometrycznych FVC, FVC% i MVV, aż do tzw. punktu przegięcia, który występował średnio po 6-9 miesiącach. Po tym okresie

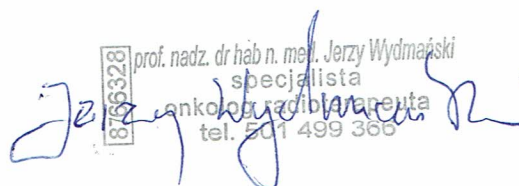
następowała powolna poprawa wskaźników spirometrycznych. Zmiany wartości wskaźników spirometrycznych w czasie były obserwowane u wszystkich chorych, co ciekawe bez względu na wielkość napromienianego obszaru. Autorka przeprowadziła cenną analizę wskaźników spirometrycznych metodą regresji wielopoziomowej. Przykładowo średni czas trwania maksymalnego wydechu (FET) ulegał skróceniu o 1s/rok. W szczegółowej analizie autorka zaobserwowała istotny wpływ dodatkowej dawki oraz lokalizacji napromienianego obszaru na redukcję czasu trwania maksymalnego wydechu.

Kolejnym istotnym zagadnieniem poruszonym w rozprawie doktorskiej była skrupulatna analiza nasilenia odczynu popromiennego w zależności od wybranych czynników klinicznych oraz parametrów leczenia. Na podstawie wyników wieloczynnikowej regresji hierarchicznej autorka stworzyła model prognostyczny pozwalający na indywidualne oszacowanie spadku wartości danego wskaźnika spirometrycznego po radioterapii dla każdej pacjentki.

Dyskusja jest prowadzona w sposób zwięzły i dojrzały, wnioski odpowiadają założonym celom pracy i są zgodne z przedstawionymi wynikami.

Rozprawa doktorska **lek. Iwony Wiśniewskiej pt. „Ocena wskaźników funkcji płuc w okresie ostrego odczynu popromiennego u pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi”** jest bardzo ważnym i interesującym opracowaniem naukowym oceniającym ryzyko uszkodzenia popromiennego płuc. Badanie kliniczne lek. Iwony Wiśniewskiej wpisuje się znakomicie w światowy trend badań nad obiektywizacją oceny odczynów popromiennych w zdrowych narządach i tkankach poprzez systematyczne zastosowanie badania spirometrycznego do monitorowania subklinicznych uszkodzeń płuc po radioterapii. Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie na podstawie doświadczeń polskiego ośrodka onkologicznego. Doktorantka wykazała się właściwą wiedzą teoretyczną w temacie prowadzonych samodzielnych badań naukowych. Zatem rozprawa doktorska spełnia kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej o dopuszczenie lekarza **Iwony Wiśniewskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


5016320 prof. nadz. dr hab. n. med. Jerzy Wydmański
specjalista
onkolog radioterapeuta
tel. 501 499 366