

Warszawa, dn. 25.02.2017

## Recenzja

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

**Ocena wyboru tematu dysertacji:** Radioterapia stanowi uznaną metodą leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi. Jej wartość w odniesieniu zarówno do poprawy wyleczalności loko-regionalnej jak i do przedłużenia przeżycia całkowitego została dowiedziona. Postęp w dziedzinie onkologii, w tym wprowadzenie leczenia ukierunkowanego molekularnie i nowych skuteczniejszych schematów chemioterapii, a także wykrywanie raka piersi we wczesnych stopniach zaawansowania prowadzi do przedłużenia życia chorych na ten nowotwór. W tym kontekście bardzo ważna jest dbałość o jakość życia i zmniejszanie skutków ubocznych stosowanego leczenia. Kardiotoksyczność napromieniania chorych na raka piersi była szeroko badana i obecnie istnieje szereg technik radioterapii, które mają prowadzić do jej zmniejszenia. Problem toksyczności ze strony płuc napromieniania uzupełniającego chorych na raka piersi jest znacznie mniej poznany, gdyż uważa się, że jest to mniejszy problem kliniczny. Rzeczywiście, jak pisze Autorka dysertacji odczynu płucne radioterapii w tej grupie chorych występują rzadko. Z tej przyczyny, jest niewiele badań, w których dokonywano oceny funkcji płuc po radioterapii chorych na raka piersi metodami obiektywnymi, do których należy badanie spirometryczne. Autorka podjęła się oceny mało zbadanego zagadnienia, które w kontekście długiego przeżycia chorych i konieczności utrzymania jak najlepszej jego jakości bez powikłań stanowi o wartości podjęcia tematu dysertacji.

**Układ pracy:** Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 100 stron maszynopisu w układzie typowym, wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, załączniki, spis tabel, spis rycin i



piśmiennictwo. Napisana jest w sposób przystępny i rzeczowy, terminologia użyta jest poprawna. Nie ma zbędnych informacji. Osobiście czytałam tę pracę z przyjemnością i nie miałam żadnych trudności z rozumieniem toku wywodu Doktorantki.

We **Wstępie** Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące epidemiologii i leczenia raka piersi oraz stosownie do tematu pracy szeroko omówiła temat toksyczności płucnej radioterapii uzupełniającej z powodu raka piersi, omawiając anatomię i fizjologię dróg oddechowych, mechanizmy radiobiologiczne powstawania wczesnego i późnego odczynu popromiennego ze strony płuc oraz objawy kliniczne z tym związane. Omówienie to jest oparte na najnowszej wiedzy w tej dziedzinie i świadczy o doświadczeniu i dużej wiedzy doktorantki w zakresie leczenia chorych na raka piersi. Miałabym tylko jedno zastrzeżenie do tej części pracy, że brak jest jasnego sformułowania uzasadnienia podjęcia badania. Te informacje, choć zawarte są w treści Wstępu, są niejako domyślne, natomiast praca zyskałaby na przejrzystości, gdyby uzasadnienie podjęcia pracy zostało jasno sformułowane, szczególnie byłoby to przydatne dla osób mniej zajmujących się tematem. Muszę też zastrzec z recenzenckiego obowiązku, że podrozdział 7.8. (str. 24) zawierający jedno zdanie, że "stopień wczesnej toksyczności płuc po radioterapii ocenia się w skali pięciopunktowej skali RTOG/EORTC" to skrót myślowy, bo Doktorantka, jako radioterapeutka wie, że skal do oceny odczynu płucnego jest wiele, po prostu Doktorantka zastosowała tę jedną, rzeczywiście najczęściej używaną.

Głównym **Celem** pracy jest ocena funkcji płuc w badaniu spirometrycznym i ewentualnej ewolucji zmian wyników spirometrycznych w okresie ostrego odczynu popromiennego u pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi. Cele dodatkowe są rozwinięciem celu głównego i są oceną zależności pomiędzy danymi radioterapeutycznymi oraz klinicznymi pacjentek a parametrami spirometrycznymi po radioterapii.

W rozdziale **Material i Metoda** Doktorantka scharakteryzowała badaną grupę, zastosowane metody leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem techniki radioterapii, metody i zakres obserwacji oraz zastosowane metody statystyczne. Do badania włączono 100 pacjentek napromienianych uzupełniająco z powodu raka piersi w Oddziale Radioterapii DCO w okresie od VII 2012 do XI 2013. Biorąc pod uwagę, że wszystkie pacjentki miały wykonywane badanie spirometryczne przed radioterapią i po jej zakończeniu, co nie jest rutynowym postępowaniem w leczeniu chorych na raka piersi, przypuszczam, że było to badanie zaplanowane jako prospektywne, i że również ocena odczynu ze strony płuc była dokonywana w ramach badania prospektywnego. Brak mi tej informacji w opisie metody. Wiązałaby się z tym również konieczność podania informacji, czy były to kolejne pacjentki.



jakie były ewentualnie kryteria włączania i wyłączenia z badania i czy były chore, które nie wyraziły zgody na udział w badaniu lub wykonywanie badań spirometrycznych. Uzupełnienie tych informacji znacznie podwyższyłoby wartość pracy. Należałoby też w opisie Metody sprecyzować, co uznano za wiek menopauzy, gdyż zwraca uwagę w opisie grupy niższy niż w całej populacji wiek menopauzy, co budzi wątpliwość, czy w tym badaniu menopauza nie była w pewnym odsetku przypadków związana z innymi czynnikami, niż fizjologiczne, a zanik miesiączkowania mógł być związany np. z przebyłym leczeniem raka i sam w sobie nie był dowodem na to, że pacjentka osiągnęła hormonalnie stan menopauzy.

Leczenie pacjentek, w tym technika radioterapii były zgodne z obowiązującymi współcześnie standardami, co niewątpliwie podnosi wartość pracy, gdyż pozwoli odnieść uzyskane wyniki do współczesnej radioterapii. Pacjentki miały wykonywane badanie spirometryczne przed radioterapią i w ostatnim dniu napromieniania, a następnie w 3, 6 i 12 miesiącu po zakończeniu radioterapii. W czasie radioterapii, a następnie w odstępach czasowych jak wyżej, oceniano również klinicznie odczyny popromienne ze strony płuc. Wskazuje to na rozszerzenie celu pracy oceny spirometrycznej funkcji płuc również na czas późnego odczynu płucnego, który rozpoczyna się już po 3 im miesiącu od napromieniania i ocena w 6ym, a już na pewno w 12ym miesiącu dotyczyła późnej reakcji tkanki płucnej na napromienianie, a nie tylko reakcji wczesnej jak sformułowano w celu pracy. Nie jest zarzutem dla Autorki pracy, że zrobiła więcej, niż przewidywał jej cel pracy. Sugerowałabym jednak, żeby w ewentualnej publikacji wyników rozszerzyć sformułowanie celu pracy na ocenę przekraczającą okres wczesnego odczynu.

Jako metody statystyczne, Doktorantka poprawnie wybrała metodę regresji liniowej z punktem przegięcia oraz regresję wielopoziomową (modelowanie hierarchiczne).

**Wyniki (cel główny):** Podobnie jak w innych badaniach wykazano, że ostry odczyn popromienny ze strony płuc występuje wręcz epizodycznie. Tylko 5% chorych miało I stopień toksyczności ze strony płuc i nie stwierdzono wyższego stopnia odczynu płucnego w tej grupie. Doktorantka wykazała w odpowiednio długim okresie obserwacji wynoszącym 1 rok znamienne statystycznie obniżenie się pojemności życiowej płuc (FVC i FVC%) do ok. 6 miesięcy po radioterapii, a następnie do ok. 1 roku tendencję do poprawy tego wskaźnika w kolejnych badaniach. Wskaźnik MVV (skrót nie objaśniony w Wykazie Skrótów), wskazujący na zaburzenia typu obturacyjnego, ulegał również znamiennej statystycznie obniżeniu po radioterapii i tendencja spadkowa w tym przypadku utrzymywała się dłużej do ok. 9 miesięcy, po czym następowała również poprawa. Doktorantka przedstawiła ewolucję w



czasie po radioterapii wartości FVC, FVC% i MVV graficznie. Dla mnie jednak te ryciny są praktycznie nieczytelne. Z Metody wynika, że oceniano znacznie większy panel wskaźników spirometrycznych, a Doktorantka podała jedynie wyniki znamienne statystyczne. Uważam, że praca zyskałaby jeszcze bardziej na wartości, gdyby podano krótko również wyniki negatywne, np. ewolucję wyniku najczęściej ocenianego w radioterapii raka płuca wskaźnika FEV1.

**Wyniki (cele poboczne):** 1 – ocena zależności pomiędzy wynikami spirometrycznymi a danymi radioterapeutycznymi. Nie stwierdzono związku z obszarem napromieniania (miejscowo wyłącznie na pierś vs. napromienianie poszerzone o obszar regionalnych węzłów chłonnych) a zmianą wskaźników spirometrycznych. Natomiast stwierdzono związek z dawką całkowitą (podwyższenie dawki na łożę lub ścianę klatki piersiowej vs. napromienianie elektywne) a pogorszeniem wskaźników spirometrycznych. Wyższa dawka miała wpływ na większy spadek wartości spirometrycznych. Nie zbadano wpływu dawek podanych na płuco i serce na wyniki badań spirometrycznych, o czym napiszę szerzej poniżej.

2 - ocena zależności pomiędzy wynikami spirometrycznymi a danymi klinicznymi. Doktorantka wykazała związek pogorszenia się wartości spirometrycznych po radioterapii z szeregiem czynników, takich jak, napromienianie prawej piersi, wiek menopauzy, dłuższy czas od menopauzy, starszy wiek pacjentki, wystąpienie odczynu popromiennego ze strony płuc; dłuższy czas, jaki upłynął od zabiegu operacyjnego do radioterapii; oraz nieprawidłowości stwierdzone w badaniu spirometrycznym przed rozpoczęciem radioterapii.

**Dyskusja:** W Dyskusji Doktorantka analitycznie i krytycznie przedstawia własne wyniki w świetle innych badań. Świadczy to o jej dużej znajomości tematu. Uważam, że Doktorantka zgromadziła unikalny materiał dotyczący wpływu napromieniania uzupełniającego chorych na raka piersi z zastosowaniem współczesnych technik radioterapii na wyniki spirometryczne po leczeniu. Jak sama pisze, mimo braku objawów klinicznych dochodziło do znamienego statystycznie pogorszenia niektórych wskaźników spirometrycznych.

Zabrakło mi jednak w Dyskusji krytycznej analizy, jakie może być kliniczne znaczenie wykazanego pogorszenia wartości liczbowych niektórych wskaźników spirometrycznych. Wydaje się, że te wskaźniki pogarszały się przejściowo o poniżej 10% wartości bezwzględnych. Pozostaje dla mnie również niejasne, że znamienemu pogorszeniu ulegały tylko niektóre wskaźniki związane z obturacją, jak rzadko analizowany wskaźnik MVV, podczas gdy powszechnie używany do kwalifikacji do leczenia przez torakochirurgów i

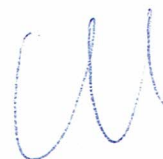


radioterapeutów wskaźnik FEV1 nie uległ statystycznie znamiennej redukcji. Czy nie może to być wynikiem błędu statystycznego, związanego z wielokrotnymi porównaniami? Nie jestem specjalistą chorób płuc, ale wydaje mi się, że ten wskaźnik MVV jest rzadko oceniany i analizowany, co również stwierdziła Doktorantka w Dyskusji, że brak jest prac na ten temat. Może bardziej należało się skupić na ocenie bardziej podstawowych wskaźników, bo taka praca miałaby wtedy większe znaczenie praktyczne? Natomiast wynik w zakresie zmian FVC po radioterapii uważam za bardzo interesujący.

Bardzo żałuję, że Doktorantka, dysponując tak unikalnym materiałem nie podjęła się bardziej pogłębionej analizy wpływu dawek podanych na płuco, a także ewentualnie na serce na zmiany wskaźników spirometrycznych po radioterapii. Podejście takie, że włączono do analizy toksyczności płucnej tylko wielkość napromienianego obszaru i dawkę całkowitą jest typowe dla starszych prac, w których nie dysponowano taką znajomością dawek podanych na płuca, jakie można otrzymać ze współczesnych systemów planowania leczenia. Pisze też o tym pośrednio Doktorantka w Dyskusji. Bardzo zachęcam Doktorantkę do zajęcia się tym tematem szczegółowo w następnej pracy. Będzie to bardzo ciekawa praca, gdyż nie ma takich prac prospektywnych w piśmiennictwie.

Jestem ciekawa, jak Doktorantka wyjaśni wpływ długiego czasu, jaki upłynął od menopauzy na wyniki spirometryczne. Im pacjentka jest starsza, tym jest dłuższy czas, jaki upłynął od jej menopauzy. Starszy wiek był związany z pogorszeniem wskaźników po radioterapii. Czy więc sam fakt upływu czasu od menopauzy był niezależnym czynnikiem wpływającym na zaobserwowany wynik? Pytam o to, bo obserwację, że wiek wpływał na pogorszenie wyników spirometrycznych po radioterapii uważam za bardzo ciekawy wynik. Wiem też, że Doktorantka opublikowała b. interesującą pracę na temat objawów menopauzy u kobiet leczonych z powodu raka piersi, pewnie ma na ten temat dużą wiedzę, więc chciałabym poszerzyć moją wiedzę w tym zakresie.

Słusznie Doktorantka zauważa, że wynik wskazujący na pogorszenie wskaźników spirometrycznych po radioterapii przy dłuższym czasie, jaki upłynął od operacji do radioterapii może być związany ze stosowaniem chemioterapii, gdyż przedłużenie tego czasu występowało przy stosowaniu chemioterapii pooperacyjnej. To jest również bardzo ciekawa obserwacja i myślę, że Doktorantka zajmie się taką oceną bardziej szczegółowo w następnej pracy, bo również brak jest takich właściwie udokumentowanych obserwacji w piśmiennictwie.



Wyjaśnienie, że napromienianie prawej strony było związane z większym pogorszeniem wyników spirometrii, bo prawe płuco ma większą objętość, mnie nie przekonuje. Jest przecież tak, że w toksyczności płuca znaczenie ma procent objętości płuca objętego daną dawką i im większa objętość płuca, tym mniejszy % objęty wyższą dawką i tym mniejsza toksyczność. Odwrotna zależność obserwowana jest dla guza, w tym przypadku dla piersi. Innymi słowy, przekonywałoby mnie to tłumaczenie, gdyby prawe piersi miały w tej grupie większą objętość, ale objętość prawego płuca chyba nie może mieć znaczenia. Mógł to być w mojej opinii wynik przypadku lub dokładniejsza analiza dawek podanych na płuca przyniesie odpowiedź na to pytanie.

Dysertacja kończy się sformułowaniem pięciu **Wniosków** wynikających z przeprowadzonych badań i analizy uzyskanych wyników.

**Piśmiennictwo** zawiera 101 właściwie dobranych pozycji, bezpośrednio odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji pracę, przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Uważam, że jest ona wartościowa z klinicznego punktu widzenia. Dziękuję Wysokiej Radzie za danie mi możliwości recenzowania tej ciekawej pracy. Mimo że (jak każdą pracę) można by ją w pewnych aspektach jeszcze ulepszyć i niektóre kwestie i podejścia mogły być ujęte inaczej, to uważam, że Doktorantka wykonała bardzo ciekawe badanie i poszerzyła moją wiedzę na temat skutków radioterapii uzupełniającej chorych na rak piersi. Jest to rzetelnie przeprowadzone badanie kliniczne.

Mam więc zaszczyt stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Iwony Wiśniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Radioterapeuta – onkolog

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka  
specjalista radioterapeuta onkolog  
6199979