



**KLINIKA ONKOLOGII
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU**

Kierownik: Prof. dr hab. med. Marek, Z. Wojtukiewicz

15-027 Białystok, ul. Ogrodowa 12, tel.: (85) 7435510; fax.: 48 (85) 6646783, e-mail: onkologia@umb.edu.pl

Białystok, 25.05.2021r.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii UMB

ewa.sierko@iq.pl

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Katarzyny Wiśniowskiej-Kabara

**pt. „Ocena późnych odczynów popromiennych w gruczole tarczowym
w korelacji ze stężeniem cytokiny TGF- β 1 u chorych leczonych napromienianiem
z powodu nowotworów regionu głowy i szyi”**

Nowotwory złośliwe okolicy głowy i szyi stanowią istotny problem kliniczny z uwagi na częstość zachorowań (w 2018r. stanowiły 4% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe w Polsce), ale również dlatego, że dotyczą niezwykle ważnej części ludzkiego ciała, której wygląd i funkcja przekładają się na jakość życia każdego człowieka. Optymalny wybór metody lub kombinacji metod leczenia przeciwnowotworowego jest czynnikiem warunkującym uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych w tej grupie chorych i wpisuje się w koncepcję spersonalizowanego postępowania w onkologii. Aktualnie, zgodnie z rekomendacjami WHO, zwraca się uwagę nie tylko na efektywność leczenia ale również na zachowanie jak najlepszej jakości życia po jego zakończeniu. Jedną z głównych metod leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi w postępowaniu radykalnym jest radioterapia. Współczesna, wysokokonformalna radioterapia, taka jak IMRT, VMAT daje możliwość ochrony wrażliwych tkanek prawidłowych. Niemniej jednak w praktyce klinicznej obserwuje się występowanie zarówno wczesnych, jak i późnych odczynów popromiennych, spośród których

niedoczynność tarczycy jest jednym z najczęstszych powikłań popromiennych po zastosowaniu radioterapii na okolicę głowy i szyi a objawy niedoczynności tego narządu mogą mieć duży wpływ na pogorszenie jakości życia ozdrowieńców. Dlatego też poszukiwanie i aktualizowanie informacji dotyczących czynników prognostycznych w tej grupie pacjentów jest bardzo aktualne i potrzebne.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska lek. med. lek. med. Katarzyny Wiśniowskiej-Kabara pt. „Ocena późnych odczynów popromiennych w gruczole tarczowym w korelacji ze stężeniem cytokiny TGF- β 1 u chorych leczonych napromienianiem z powodu nowotworów regionu głowy i szyi” jest opracowaniem 97 stronicowym zredagowanym w formie manuskryptu. Opracowanie ma układ klasyczny, składa się z sekcji: „Wstęp”, „Cele pracy”, „Metodyka”, „Materiał i charakterystyka kliniczna”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”. Zasadnicze części pracy doktorskiej poprzedza wykaz i omówienie zastosowanych skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, zaś pracę wieńczą „Załączniki”, zawierające protokół badania klinicznego oraz wzór zgody pacjenta na udział w badaniu.

Doktorantka opis wykonanych badań poprzedziła 22-stronicowym „Wstępem”, w którym zwięźle omówiła etiologię, epidemiologię, patologię i sposoby leczenia wielodyscyplinarnego chorych na nowotwory głowy i szyi, w tym - radioterapii. Lek. K. Wiśniowska-Kabara przedstawiła w nim również patomechanizm powstawania i klinikę odczynów popromiennych, ze szczególnym uwzględnieniem narządu, któremu poświęcona jest praca doktorska – tarczycy. Podsumowała również dostępne informacje dotyczące biologii TGF- β 1 i jego pluripotentnego wpływu na patomechanizm powikłań popromiennych a także udział innych mechanizmów biorących udział we włóknieniu tkanek po radioterapii. Lektura „Wstępu” upewnia recenzenta, że doktorantka przygotowała się sumienie i merytorycznie do przeprowadzenia badań będących przedmiotem pracy doktorskiej i analizy uzyskanych wyników. Dysertacja doktorska opatrzona jest 5 szczegółowymi tabelami, elegancko przedstawiającymi uzyskane wyniki badań oraz sumarycznie 10 rycinami, które pomagają w zrozumieniu przekazywanej treści. Rycina 3, czytelna graficznie, powinna zawierać wyjaśnienia użytych skrótów, co pomogłoby w jej pełnym zrozumieniu.

Celem pracy była ocena dynamiki zmian stężenia TSH, TGF- β 1, zmian objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego w badaniu USG przed i w trakcie radioterapii oraz w różnych punktach czasowych po jej zakończeniu a ponadto - wpływu dynamiki zmian stężenia TGF- β 1 na poziom TSH oraz na zmiany objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego w badaniu USG w wyżej wymienionych punktach czasowych.

W części „Metodyka” Doktorantka precyzyjnie opisała sposób kwalifikacji chorych do poszczególnych etapów, techniki napromieniania, harmonogram badań, metodykę pobrania materiału biologicznego do badań, laboratoryjnej analizy stężenia TGF- β 1, parametry analizowane podczas badania USG tarczycy oraz wykorzystane metody statystyczne. Do analizy statystycznej lek. Wiśniowska-Kabara włączyła 56 chorych na nowotwory głowy i szyi poddanych radioterapii IMRT. Badanie o charakterze prospektywnym prowadzone było w latach 2014-2016. Większość pacjentów stanowili pacjenci z rakami ustnej części gardła i krtani. Dawka średnia na gruczoł tarczowy wynosiła 48Gy (3-63Gy). U 27 chorych przekroczono zalecaną dawkę promieniowania (D₅₀ 45Gy) na ten narząd.

Wyniki zaprezentowane zostały w sposób czytelny z wykorzystaniem 7 rycin i 2 tabel.

W dyskusji Doktorantka w sposób wyważony interpretuje wyniki przeprowadzonego badania, i odnosi uzyskane wyniki do danych literaturowych. Szeroko dyskutuje zauważone zmiany stężenia TGF- β 1 w odniesieniu do różnych patomechanizmów odpowiedzialnych za popromienne zmiany o charakterze włóknienia w tkankach prawidłowych, m.in. uszkodzenia naczyń, aktywacji procesu krzepnięcia krwi, obecności stanu zapalnego, niedokrwienia, niedotlenienia, czy stresu oksydacyjnego. W dyskusji lek. Wiśniowska-Kabara dokumentuje swoją dojrzałość do realizacji pracy naukowej.

Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała 5 klarownych, bardzo szczegółowych wniosków, spośród których za najważniejszy uważam wniosek 1, wskazujący, że niedoczynność tarczycy jest istotnym klinicznie późnym następstwem radioterapii u chorych leczonych z powodu nowotworu głowy i szyi. Zmiany stężenia TSH we krwi po przebytej

radioterapii są widoczne we wczesnym etapie obserwacji. Kontrola stężenia hormonów tarczycowych, przede wszystkim, TSH, powinna być rozpoczęta kilka miesięcy po przebytych napromieniowaniu.

Ważne są też wnioski doktorantki o stwierdzeniu negatywnych korelacji pomiędzy stężeniem i dynamiką zmian stężeń TGF- β 1 a stężeniem TSH, czy zmianami w obrazie morfologicznym gruczołu tarczowego obserwowanymi w badaniu USG, gdyż dają one obiektywne wejście w poruszaną problematykę. W rzeczywistości publikacyjnej, niestety, badania z wynikami „negatywnymi” są rzadko publikowane. Wniosek 3 jest *de facto* podsumowaniem uzyskanych wyników.

Starannie dobrane piśmiennictwo obejmuje 142 aktualne pozycje polskie i anglojęzyczne, spośród których 53 pochodzi z ostatnich 10 lat. W niektórych pozycjach piśmiennictwa brak jest ujednoczonego zapisu źródła pracy – tytuł czasopisma pisany jest pełnymi wyrazami (np. poz. 6, 7), w innych - pisany skrótem. W pozycji 32 – brak tytułu publikacji.

Reasumując, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem ciekawym, wartościowym, w pełni spełnia wymogi pracy na stopień doktora nauk medycznych. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Wiśniowskiej-Kabara do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko

