



Poznań, 23.07.2017

Ocena dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego pt.

***„Wartość brachyterapii w leczeniu stanów przedrakowych pochwy, raka szyjki macicy
i wznów w tym obszarze”***

dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Dr n.med. Agnieszka Żółciak-Siwińska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim II Akademii Medycznej w Warszawie w 1995 r. Tytuł specjalisty w radioterapii onkologicznej uzyskała w 2004 roku. Od 1996 roku dr med. Agnieszka Żółciak-Siwińska pracuje w Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie; najpierw w Zakładzie Teleradioterapii a od 2007 roku na stanowisku adiunkta w Zakładzie Brachyterapii, gdzie od 2010 roku pełni funkcję zastępcy kierownika tegoż zakładu. Stopień naukowy doktora nauk medycznych dr n. med Agnieszka Żółciak-Siwińska uzyskała w roku 2007 na podstawie pracy „Ocena preferencji chorych na raka odbytnicy przy wyborze typu operacji – amputacji sposobem brzuszno-krzyżowym lub resekcji przedniej”.

Zainteresowania naukowe oraz kliniczne dr n.med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej są jednorodne i dotyczą różnych aspektów leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Siłą rzeczy, ze względu na miejsce pracy, większość publikacji poświęconych jest leczeniu radioterapią. Na początku swej drogi naukowej Agnieszka Żółciak-Siwińska zajmowała się leczeniem chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W tym okresie opublikowała szereg prac na temat leczenia oponiaków, rdzeniaków płodowych, glejaków oraz wyściółczaków wewnątrzczaszkowych. W publikacjach analizowano skuteczność radioterapii, próbowano określić czynniki prognostycznie korzystne oraz niekorzystne i zawsze analizowano odległe skutki uboczne radioterapii. Kolejny obszar zainteresowań Habilitantki stanowiły nowotwory układu pokarmowego. Publikacje z tej dziedziny dotyczą jakości leczenia ze szczególnym uwzględnieniem odtwarzalności pól leczenia oraz aspektów psychologicznych związanych z wyborem metody leczenia. To ostatnie zagadnienie było

przedmiotem wspomnianej wyżej rozprawy doktorskiej dr med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej. Kolejne lata przyniosły publikacje z zakresu leczenia raka płuca. Tu również przedmiotem badań była szeroko pojęta jakość leczenia powiązana z próbą wyznaczenia standardów w planowaniu oraz dostarczaniu dawki do obszaru guza.

Rozpoczęcie pracy w Zakładzie Brachyterapii przez Agnieszkę Żółciak-Siwińską spowodowało, że zajęła się ona leczeniem radioterapią nowotworów ginekologicznych, a szczególnie raka szyjki macicy. Liczne publikacje z tego zakresu dotyczą wszelkich aspektów napromieniania tego nowotworu. Kilka publikacji poświęcono retrospektywnej analizie wyników leczenia chorych napromienianych w Centrum Onkologii. Badano liczne grupy chorych, zarówno z najczęściej występującym rakiem płaskonabłonkowym, ale także szczególną uwagę zwracano na rzadziej spotykane postacie tego nowotworu, czyli raka gruczołowego, glassy-cell, czy drobnokomórkowego. W publikacjach oceniano wyniki leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania nowotworu, zależnie od jego gradingu oraz występowania lub nie czynników prognostycznych. Opisywano także powikłania po leczeniu oraz badano wpływ napromieniania na jakość życia chorych. W 2010 roku dr med. Agnieszka Żółciak-Siwińska zajęła się opracowaniem standardów w planowaniu leczenia chorych na nowotwory ginekologiczne. Związane było to ze zmianą sposobu planowania 2D na 3D. W Zakładzie Brachyterapii prowadzono także badania I i III fazy nad zastosowaniem śródtkankowej hipertermii. Efektem tego były dwie publikacje w prestiżowych czasopismach.

Siłą rzeczy, po dogłębnym poznaniu wszelkich zalet i niedoskonałości radioterapii, dr med. Agnieszka Żółciak-Siwińska skierowała swe zainteresowania ku najtrudniejszym zagadnieniom, nierozwiązanym dotychczas, czyli leczeniu stanów, których nikt nie chce leczyć, ponieważ nie bardzo wiadomo jak to robić.

Przedstawiony do oceny cykl składa się z trzech prac. Pierwsza z nich dotyczy leczenia VaIN, druga – leczenia raka szyjki macicy, a trzecia przedstawia wyniki leczenia nawrotów raka szyjki macicy. Łączny IF tych trzech prac wynosi 9.931 a KBN/MNiSW -105. Z punktu widzenia klinicysty oraz możliwości klinicznego zastosowania i opracowania polskich standardów, najciekawsze są dwie prace: poświęcona stanom przedrakowym pochwy oraz nawrotom raka szyjki macicy.

W publikacji pt. „Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia” [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;194:73-7] autorzy przedstawili wyniki leczenia oraz dokonali analizy odczynów popromiennych u 20 chorych z VaIN. Jest to unikalna publikacja w skali światowej o bardzo dużym znaczeniu klinicznym, na którą zwróciłam uwagę w momencie kiedy się ukazała, w 2015 roku. Stany przedrakowe pochwy są bardzo trudne do diagnozowania, występują wieloogniskowo, trudno je uwidoczniać. Nie ma również standardów leczenia. Oczywiście jest to choroba bardzo rzadka i dotyczy

niewielu kobiet, ale presja leczenia VaIN i zapobieżenia tym samym rozwojowi raka jest zwykle ogromna. Autorzy w swej publikacji wskazali na, może kontrowersyjną (ponieważ nie ma raka), ale jak wykazano, bardzo skuteczną metodę leczenia stanów przedrakowych pochwy. Przedstawili szczegółowo techniki kalkulacji dawki, jej dostarczenie oraz przedstawili odległe skutki napromieniania. Metoda ta okazała się bardzo skuteczna i o niewielkim odsetku istotnych powikłań odległych. W niezwykle ciekawej dyskusji określili wskazania do BT w VaIN (nawrotowe, wyczerpane inne możliwości leczenia) oraz wskazali na możliwe kierunki rozwiązywania trudności związanych z precyzyjnym dostarczeniem dawki. Jako recenzent pozwolę sobie na małą dygresję – VaIN to choroba nabłonka, który ma około 0,5 mm grubości; być może należy pomyśleć o skonstruowaniu walca o zmiennej średnicy (nadmuchany?, napełniony płynem?), który można by szczelnie dopasować do ścian pochwy. Wtedy możliwa byłaby jeszcze bardziej precyzyjna ochrona narządów sąsiednich. Inny problem stanowi ustalenie topografii zmian VaIN. Podsumowując, powyższa publikacja jest unikatową w skali światowej, stanowi istotny wkład dr med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej do onkologicznej praktyki klinicznej.

Kolejna praca pt. „Computed Tomography-Planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer” oparta została na retrospektywnej analizie materiału od 216 chorych na raka szyjki macicy z Zakładu Brachyterapii w Warszawie. Zaprezentowano późne wyniki leczenia brachyterapią planowaną w oparciu o tomografię komputerową. Na uwagę zasługuje długi, 5-letni okres obserwacji chorych. Oceniono powikłania późne po radioterapii u chorych. Wykazano, że planowanie CT jest bardziej efektywne u chorych z niższym stopniem zaawansowania raka. Obecność powiększonych węzłów chłonnych w badaniu PET/CT jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym związanym z większym ryzykiem nawrotu nowotworu. Planowanie CT zredukowało odsetek przetok o 59% w porównaniu z grupą historyczną przedstawioną we wcześniejszej publikacji zespołu [Radiother Oncol 2013; 109:294-199]. Praca, mimo że wykonana retrospektywnie, stanowi ważny element wiedzy o biologii raka szyjki macicy u chorych w różnych stopniach zaawansowania klinicznego.

Nawroty raka szyjki macicy po uprzednim leczeniu radioterapią stanowią trudny problem terapeutyczny. Nigdy, przez ponad trzydzieści lat pracy w klinice Onkologii Ginekologicznej, nie udało mi się wyleczyć nawrotu raka szyjki macicy leczeniem systemowym; a dopromienianiem – tak, choć trudno radioterapeutów namówić na tę procedurę. Wynika to z barku rekomendacji i trudności w wyliczeniu dawki. W różnym czasie po zakończonym uprzednio napromienianiu stopień uszkodzenia tkanek sąsiednich może być różny i trudny do oszacowania. W publikacji pt. “HDR brachytherapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk” [Gynecol Oncol 2014; 132: 93-97] dr med. Agnieszka Żółciak-Siwińska wraz z zespołem podjęła próbę stworzenia rekomendacji dla dawek tolerancji w narządach krytycznych u chorych powtórnie

napromienianych. Wykazano, że powtórne napromienianie BT HDR jest dobrą metodą leczenia nawrotów raka szyjki macicy i pochwy. Dawka 100 Gy może być bezpiecznie stosowana na 2 cm³ pęcherza i odbytnicy. Jednak kwalifikacja do takiego leczenia powinna być staranna; dobrymi czynnikami rokowniczymi są mała objętość guza i dłuższy odstęp czasu od poprzedniego napromieniania, czyli nawroty późne.

W podsumowaniu wymienionego wyżej cyklu trzech prac należy stwierdzić, że szczególnie publikacja pierwsza oraz trzecia stanowią istotny wkład w rozwiązanie trudnych i rzadkich problemów klinicznych w ginekologii onkologicznej. Zarówno leczenie VaIN, jak też nawrotowego raka szyjki macicy należą do takich wyzwań. W opinii recenzenta uzyskane wyniki powinny stać się częścią rekomendacji dla lekarzy ginekologów-onkologów.

Dorobek naukowy dr med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej obejmuje 9 publikacji oryginalnych o łącznym IF= 20,617 (bez publikacji wchodzących w skład cyklu) oraz 7 prac oryginalnych w czasopiśmie bez IF o łącznym KBN/MNiSW = 210. Opublikowała także 4 prace poglądowe i 2 opisy przypadków. Łączny IF wynosi 24,755. Liczba cytowań wynosi 75, a Indeks Hirsha 4.

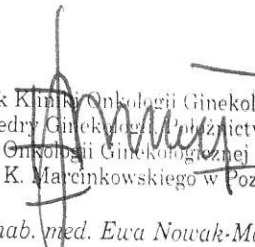
Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska uczestniczy w wielu krajowych i zagranicznych konferencjach, przedstawiła łącznie 28 streszczeń i doniesień kongresowych. Brała udział w pracy komitetów organizacyjnych trzech konferencji. Odebrała staż zagraniczny w Mount Vernon Hospital w Londynie.

Pracę zawodową i naukową dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska łączy z powodzeniem z działalnością dydaktyczną, którą prowadzi ze studentami ostatniego roku na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz wykłada na licznych kursach atestacyjnych organizowanych w trakcie specjalizacji w zakresie ginekologii onkologicznej oraz radioterapii onkologicznej. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Brachyterapii oraz ESTRO.

Przedstawione dokonania dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej świadczą o jej konsekwentnym zaangażowaniu, zarówno w pracę naukową, kliniczną jak i dydaktyczną.

Podsumowując ocenę dorobku naukowego i zawodowego habilitantki należy stwierdzić, że jej badania są dobrze ukierunkowane i prowadzone w dojrzały sposób. Przede wszystkim, co chcę szczególnie zaznaczyć, dr med. Agnieszka Żółciak-Siwińska posiada dobry warsztat naukowy a swoimi publikacjami, unikalnymi, udowodniła, że śmiałe podejście do trudnych problemów może być trwałym wkładem polskich naukowców w rozwój ginekologii onkologicznej.

Pragnę stwierdzić, że dr n.med. Agnieszka Zółciak-Siwińska spełnia wymogi wynikające z ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule z zakresie sztuki stawiane kandydatom ubiegającym się o tytuł naukowy doktora habilitowanego.



Kierownik Kliniki Onkologii Ginekologicznej
Katedry Ginekologii, Płodności
i Onkologii Ginekologicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Prof. dr hab. med. Ewa Nowak-Markwitz