

Bydgoszcz, dn. 05.09.2016r.

Dr hab. n. med. Krzysztof Roszkowski

Katedra i Klinika Onkologii, Radioterapii

i Ginekologii Onkologicznej

Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

Recenzja pracy doktorskiej

Ilek. Pawła Polanowskiego

pt. „Ocena kinetyki popromiennej zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka.”

Promotor: dr hab. n. med. Jerzy Wydmański prof.nadzw. IO

Rozwój badań podstawowych i klinicznych oraz wprowadzenie nowych metod terapeutycznych przyniósł znaczący postęp w leczeniu nowotworów, w tym raka żołądka. Leczenie tego nowotworu jest poważnym problemem klinicznym. U większości chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym konieczne jest zastosowanie agresywnej pooperacyjnej radiochemioterapii, która obniża ryzyko nawrotu miejscowego oraz wpływa na poprawę przeżycia całkowitego. Kluczowym elementem dla bezpiecznego prowadzenia radioterapii jest poznanie radiobiologii odczynów popromiennych w narządach krytycznych: wątrobie, nerkach, jelitach, płucach, sercu, rdzeniu kręgowym i trzustce. Obecnie w planowaniu radioterapii mają zastosowanie wytyczne Analizy Ilościowej Skutków Klinicznych Napromieniania Zdrowych Tkanek i Narządów (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in the Clinic – QUANTEC). Jednym z narządów zlokalizowanym w jamie brzusznej, który nie został przedstawiony w powyższych wytycznych jest trzustka. Niewiele jest również rzetelnych danych dotyczących analizy pochłoniętej dawki promieniowania w określonej

objętości tego narządu, przeprowadzonej na dostatecznie dużej grupie chorych, oceniających ryzyko uszkodzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki.

W tym kontekście wybór tematu pracy opierający się na ocenie ryzyka wystąpienia popromiennego uszkodzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorych na raka żołądka w trakcie i po radiochemioterapii, oraz określeniu przydatności wybranych enzymów dla monitorowania uszkodzenia popromiennego trzustki, wydaje się właściwy i aktualnie potrzebny w praktyce klinicznej.

Przedłożony mi do oceny manuskrypt napisany jest w sposób zwięzły, zawiera 79 stron maszynopisu i posiada układ typowy dla dysertacji doktorskich. Zawiera 20 rycin i 4 tabele, które są umieszczone w tekście, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autor cytuje 82 pozycje piśmiennictwa.

Wstęp pracy stanowi obszerne opracowanie poglądowe dotyczące aktualnej wiedzy na temat budowy i fizjologii trzustki. Autor szczegółowo przedstawia mechanizmy wydzielania trzustkowego i rodzaje enzymów trzustkowych. Również szeroko omawia definicje, przyczyny i objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Podkreślenia wymaga precyzyjne omówienie zasad diagnostyki i leczenia tego schorzenia z zastosowaniem nowoczesnych metod.

Osobny podrozdział dotyczący odczynów popromiennych, wyjaśnia czytelnikowi założenia teoretyczne prezentowanej pracy w kontekście uszkodzenia narządów krytycznych po przebytej radioterapii.

Wprowadzenie porusza zatem wszystkie ważne aspekty omawiane w pracy doktorskiej. Doktorant jako praktyk kliniczny przedstawił problem rozpoznania niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w sposób wskazujący na jego obszerną wiedzę i doświadczenie kliniczne w tym zakresie, szczególnie w kontekście podjętych badań dotyczących wpływu dawki promieniowania na funkcjonowanie trzustki w oparciu o powszechnie dostępne testy diagnostyczne.

W rozdziale „Cele pracy”, Doktorant jasno i poprawnie precyzuje cele swojej dysertacji. Ponadto przewiduje ewentualne zastosowanie kliniczne realizacji celów badania.

Kolejny rozdział „Materiał i Metoda” podzielony na dziesięć podrozdziałów, identyfikuje badane grupy oraz sposób przeprowadzania i interpretacji wyników badań. Przedmiotem analizy było 127 chorych z rozpoznanym miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, leczonych w ramach prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego III fazy. Fakt ten wzmacnia wartość naukową prezentowanej pracy. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne, losowo byli dobierani do ramienia badanego (A) i kontrolnego (B). W obu podgrupach (A i B) zastosowano identyczny schemat radiochemioterapii. W rozdziale tym również Doktorant szczegółowo i obszernie definiuje zastosowane kryteria oceny wyników leczenia i powikłań.

W tym aspekcie dobór chorych, zastosowane schematy terapii oraz założenia badawcze prezentowanej pracy, w mojej opinii są w pełni uzasadnione i rzeczowe.

Rozdział pracy „Wyniki” to obszerne i przejrzyste omówienie badań, obejmujące 16 rycin i 2 tabele. Podczas kilkuletniej obserwacji wyników badania, Doktorant stwierdził spadek stężeń α -amylazy u ok. 20% pacjentów, natomiast stężenie lipazy spadło u prawie połowy leczonych chorych. Spośród różnych klinicznych czynników wpływających na popromienne uszkodzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki, wiek oraz stężenie enzymów trzustkowych przed leczeniem były istotne statystycznie. Co warto podkreślić, u pacjentów poniżej 65 rż. odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia hipoamylazemii w porównaniu z pacjentami starszymi. Interesujące z punktu widzenia klinicznego są obserwacje stwierdzające regenerację zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki, którą obserwowano w ciągu półtora roku po leczeniu. Stężenia lipazy i α -amylazy powróciły do normy odpowiednio u 39% oraz 31% chorych, przy czym powrót do normy jednego z enzymów trzustkowych, korelował z normalizacją stężenia drugiego enzymu trzustkowego. Analiza dawka/objętość wskazuje, że dawka średnia w całej objętości trzustki w badanej grupie pacjentów, mieściła się w przedziale 32-48Gy, średnio 44Gy.

Jest to dobrze napisany rozdział, który świadczy o umiejętności krytycznego podejścia do prezentacji wyników własnych badań.

W rozdziale „Dyskusja”, Doktorant umiejętnie przeanalizował otrzymane wyniki oraz odniósł je do danych z literatury polskiej i światowej. Wykorzystał w pracy właściwie dobrane piśmiennictwo, odpowiednio cytując poszczególne pozycje. Również wykazał się

właściwym spojrzeniem z punktu widzenia praktyka klinicznego, szczególnie że popromienne uszkodzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki jest mało znanym powikłaniem po radioterapii nowotworów jamy brzusznej, a w piśmiennictwie istnieją pojedyncze publikacje poruszające ten problem.

Doktorant w pełni zrealizował postawione sobie cele badawcze.

W rozdziale pt. „Wnioski” jasno przedstawił podsumowanie wynikające z przeprowadzonej analizy, w tym dwa bardzo ważne wnioski z punktu widzenia klinicznego.

Pierwszy z nich wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki po radiochemioterapii u pacjentów chorych na raka żołądka. Dlatego też trzustka powinna być uwzględniona w procesie planowania radioterapii jako narząd krytyczny. Po drugie, subkliniczne popromienne uszkodzenie trzustki jest procesem odwracalnym, gdyż stężenie enzymów trzustkowych powraca do normy. Za standard oceny popromiennego uszkodzenia trzustki, powinno przyjąć się stężenie lipazy w surowicy krwi.

Streszczenia polsko- i angielskojęzyczne nie budzą zastrzeżeń.

Pracę kończy zestawienie piśmiennictwa, w tym pozycje z ostatnich 5 lat. Wykorzystana bibliografia potwierdza rzetelną analizę tematu, będącego przedmiotem pracy doktorskiej.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, precyzyjny opis i przedstawienie problemu, jak i wyników własnych. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mogące mieć znaczenie dla praktyki klinicznej.

W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, wniosek o dopuszczenie **lek. Pawła Polanowskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. med. Krzysztof Roszkowski
specjalista onkologii radioterapii
4766570