

Prof. zw. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

Katowice 31.10.2017 r.

Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko - Dentystycznym

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice

Tel. (32) 605 35 92 Fax. (32) 605 35 93

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. „Ocena wpływu zrobotyzowanej radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego na narząd wzroku i drogę wzrokową”. Badania zostały wykonane i praca została napisana pod kierownictwem Prof. ndzw dr hab. n. med. Doroty Tarnawskiej przez lekarza Michała Orskiego.

Narząd wzroku jest podstawowym łącznikiem ciała człowieka z otoczeniem. Ponad 80 procent bodźców ze świata zewnętrznego dociera do nas dzięki analizatorowi wzrokowemu. Pozostałe 20% przyjmujemy dzięki pozostałym zmysłom. Biorąc powyższe pod uwagę można łatwiej zrozumieć dlaczego tak dbamy o ten stosunkowo niewielki narząd. W procesie leczniczym najważniejsze jest oczywiście ratowanie życia ludzkiego, jak ma to miejsce w przypadku choroby nowotworowej i wysiłków onkologów. Kolejno jednak staramy się zapewnić pacjentom maksymalnie możliwy komfort życia. Temat rozprawy doktorskiej lek. Michała Orskiego jest bardzo aktualny, ponieważ dotyczy innowacyjnej zrobotyzowanej techniki leczenia chorób nowotworowych Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Doktorant wynalazł ewidentną lukę w piśmiennictwie światowym dotyczącą opisanie możliwych powikłań ocznych po chirurgii robotem CyberKnife w nowotworach OUN.

Rozprawa doktorska liczy 106 stron i ma typowy układ edytorski. Zawiera trzydzieści dziewięć tabel oraz trzydzieści sześć rycin. Zarówno tabele jak i ryciny są starannie wykonane i dobrze ilustrują treść pracy. Praca dzieli się na: **spis treści** wraz z wykazem skrótów najczęściej używanych terminów w tekście (pięć stron). **Wstęp** napisany na dwudziestu stronach, **założenia i cele pracy** (dwie strony) **material i metody** to kolejne siedem stron, **wyniki** opisano na trzydziestu siedmiu stronach oraz **dyskusja wyników** na dwunastu stronach. Kolejno pracę kończą **wnioski** (jedna strona), **piśmiennictwo** w postaci 118 pozycji literaturowych (dziewięć stron) **streszczenia** w języku polskim, jak i angielskim (sześć stron) opis rycin i tabel (sześć stron). Treść pracy jest zgodna z tytułem pracy, a treść rozdziałów z ich nagłówkami. Występują prawidłowe proporcje pomiędzy poszczególnymi

rozdziałami. Pracę cechuje pragmatyzm naukowy przejawiający się w logicznie układającą się kolejność następujących po sobie rozdziałów. Treść rozdziału następnego wynika z treści poprzedzającego.

Wstęp rozprawy zawiera przegląd guzów ośrodkowego układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem gruczolaków przysadki oraz oponiaków. Doktorant jasno i obszernie opisuje leczenie za pomocą radioterapii, wyjaśniając czytelnikowi zasady radiochirurgii stereotaktycznej. Zapoznaje nas też z najnowocześniejszą metodą leczenia jakim jest leczenie za pomocą systemu robotycznego CyberKnife. Interesujące jest też porównanie radioterapii GammaKnife versus CyberKnife wraz z konkluzją o niewielkiej liczbie publikacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa najnowszej terapii. Wpływ promieniowania stosowanego w radioterapii na narząd wzroku jak do tej pory nie został tak szczegółowo opisany w piśmiennictwie polskim. Dotyczy to zaćmy popromiennej, retinopatii popromiennej, neuropatii popromiennej, jaskry neowaskularnej, zespołu suchego oka.

Założenia i cele pracy

Założenia i cele pracy Doktorant przyjął w oparciu o prawdopodobieństwo mniejszych powikłań po nowoczesnym leczeniu guzów OUN za pomocą radioterapii CyberKnife. Jako terapia innowacyjna powinna być obciążona mniejszymi powikłaniami w stosunku do konwencjonalnej radioterapii. Radioterapia CyberKnife pozwala na dostarczenie dużych dawek promieniowania na łóżę guza przy minimalizacji dawki obwodowej. Poszukiwane są metody, które skutecznie usuną ognisko nowotworowe bez uszkodzenia narządu wzroku. Dysponując bazą nowoczesnych urządzeń diagnostycznych z zakresu okulistyki zaplanował szereg badań oceniających wpływ promieniowania rentgenowskiego na narząd wzroku.

Celem pracy była ocena bezpośredniego wpływu promieniowania jonizującego na strukturę drogi wzrokowej i narządu wzroku podczas leczenia guzów ośrodkowego układu nerwowego z zastosowaniem terapii CyberKnife przeprowadzona na podstawie:

1. Analizy zmian parametrów histologicznych i anatomicznych w strukturach oka: oceny jakościowej powierzchni oka, pachymetrii, liczby komórek śródbłonka/mm², densytometrii soczewki, morfologii plamki żółtej i grubości siatkówki w dołku, morfologii tarczy nerwu wzrokowego i grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki.
2. Analizy wybranych zmian funkcjonalnych narządu wzroku: najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, wzrokowych potencjałów wywołanych, pola widzenia.

Metody i Pacjenci.

Do badania zakwalifikowano 41 pacjentów z guzami OUN u których zaplanowano radioterapię CyberKnife. Zabiegi wykonano w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii Instytut Marii Skłodowskiej- Curie w latach 2012-2016. 25 pacjentów ukończyło pełną 24 miesięczną obserwację okulistyczną. Nie we wszystkich przypadkach była to terapia pierwszego rzutu. Kobiety stanowiły 76,5% natomiast mężczyźni 23,5% całej grupy. Leczone oponiaki zatoki jamistej (10), gruczolaki przysadki (9), oponiak okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych (5) oponiak środkowego i przedniego dołu czaszki, czaszko gardlak (3) oponiak oczodołu (2). Doktorant w tym miejscu zastosował po raz pierwszy termin „oko bliższe” i „oko dalsze”. W tym rozdziale powinny być wytłumaczone te określenia co jednak zostało zrobione w kolejnym rozdziale. Termin oko bliższe odnosi się do gałki ocznej, która znajdowała się po stronie guza, a oko dalsze to gałka oczna, która znajdowała się po stronie przeciwnej do guza. W przypadku, gdy guz znajdował się w płaszczyźnie pośrodkowej, pod uwagę brano dawki promieniowania jonizującego na soczewkę. W tych przypadkach jako oko bliższe określano to, które otrzymało wyższą dawkę promieniowania. Podane są średnie dawki promieniowania dostarczone na soczewkę, gałkę oczną, nerw wzrokowy i skrzyżowanie nerwów wzrokowych w cGy.

Badanie okulistyczne jest dobrze zaprogramowane w odstępach sześciomiesięcznych w oparciu o najnowocześniejszy sprzęt diagnostyczny. Doktorant opisuje kolejno wszystkie metody i sprzęty które zastosował w swoich badaniach. Są to; badanie ostrości wzroku do dali, badania przedniego i tylnego segmentu oka, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, ocena gęstości komórek nabłonka tylnego centralnej części rogówki, pomiar grubości rogówki za pomocą czasowej optycznej tomografii koherentnej, ocena morfologiczno-morfometryczna plamki siatkówki oraz włókien nerwowych za pomocą OCT, pomiar wzrokowych potencjałów wywołanych oraz perymetria statyczna.

Na wstępie rozdziału „Wyniki” umieszczony jest opis metod statystycznych zastosowanych w badaniach.

Opracowanie statystyczne nie budzi zastrzeżeń i jest przeprowadzone wszechstronnie. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w powtarzanych pomiarach wykonano za pomocą testu t-Studenta dla par wiązanych w przypadku rozkładu normalnego lub testu Wilcoxa dla par wiązanych (dla rozkładu nienormalnego). Celem kontroli błędów I rodzaju zastosowano korektę Bonferroni. Normalność rozkładu zmiennych badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Porównanie wartości zmiennych nominalnych w powtarzanych pomiarach wykonano za pomocą testu McNemara. W analizie przyjęto poziom istotności 0,05

wszystkie wartości $p < 0,05$ interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach statystycznych. Analizę wykonano w programie R wersja 3.3.0.

Wyniki.

Ostrość wzroku.

W badanej grupie nie stwierdzono statystycznie znamiennego obniżenia ostrości wzroku dla oka bliższego od 0,2 do 0,26 logMAR oraz dla oka dalszego od 0,11 do 0,13 log Mar odpowiednio w 24 miesiącu badania.

Gęstość komórek śródbłónka.

Liczba komórek śródbłónka w rogówce oka bliższego w 12. i 18. miesiącu istotnie zmniejszyła się w porównaniu do miesiąca 0. ($p < 0,05$). Różnica pomiędzy pomiarami w miesiącu 0., a pomiarami w miesiącu 6. i 24. nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). W rogówce oka dalszego w 6., 12., 18. i 24. miesiącu liczba komórek istotnie zmniejszyła się w porównaniu do miesiąca 0. ($p < 0,05$). W rogówce oka bliższego średnia gęstość komórek śródbłónka zmniejszyła się z 2561 do 2470 w 24. miesiącu. W rogówce oka dalszego średnia gęstość komórek śródbłónka zmniejszyła się z 2552 do 2492 w 24. miesiącu.

Średnia grubość rogówki.

Średnia grubości rogówki w 0., 6., 12., 18. i 24. miesiącu wynosiła odpowiednio dla oka bliższego w μm : 538, 540, 536, 539, 539 i 539, 540, 538, 539, 538 dla oka dalszego. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pomiarami grubości rogówki w kolejnych punktach obserwacji ($p > 0,05$).

Pomiar densytometryczny soczewki

Pomiary wykonane za pomocą oprogramowania Pentacam Nucleus Staging (PNS). Dla oka bliższego i dalszego różnice pomiędzy pomiarami w miesiącu 0., a pomiarami w miesiącach 6., 12., 18. i 24. nie były istotne statystycznie. Również różnice w zmianach wartości pomiarów dla oka bliższego i dalszego nie różniły się istotnie statystycznie w żadnym z punktów czasowych ($p > 0,05$). W dyskusji Doktorant wyjaśnia dla czego w trakcie badania średnie wyniki wskazywały na zwiększenie się przezroczystości badanych soczewek.

Badanie siatkówki.

Badaniem oftalmoskopowym nie stwierdzono patologicznych objawów.

Plamka siatkówki. Średnia grubość plamki siatkówki w dołku w kolejnych miesiącach obserwacji wynosiła dla oka bliższego: 168, 167, 172, 169, 169 μm i 168, 166, 170, 170, 167 μm dla oka dalszego. Różnice w zmianach wartości pomiarów dla oka bliższego i dalszego nie różniły się istotnie statystycznie w żadnym z punktów czasowych ($p > 0,05$).



Włókna nerwowe.

Badanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki nie wykazało statystycznie istotnych zmian w średniej, pomiędzy punktami czasowymi badania w 0. a 6., 12., 18. i 24. dla oka bliższego natomiast w oku dalszym w 12., 18. i 24. miesiącu grubość włókien istotnie obniżyła się w porównaniu do miesiąca 0. ($p < 0,05$). Średnie wartości grubości włókien (wyrażone w μm) wynosiły dla oka bliższego: 87,8; 88,4; 86,6; 88,11; 87,85 i 90,3; 89,2; 88,3; 89; 89 dla oka dalszego.

Wzrokowe potencjały wywołane.

Analiza wyników wzrokowych potencjałów wywołanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w amplitudzie i latencji fali P100 dla bodźców 7' i 30'. Wartość średniej amplitudy (wyrażona w μV) fali P100 (bodziec 7') w kolejnych miesiącach wynosiła dla oka bliższego: 9,8; 9,9; 9,1; 11; 11,2; i 10,2; 9,9; 8,9; 10,9; 11,2 dla oka dalszego. Średnia latencja (wyrażona w ms) fali P100 (bodziec 7') w kolejnych miesiącach wynosiła dla oka bliższego: 124, 125, 128, 123, 123 i 123, 125, 126, 122, 122 dla oka dalszego. Amplituda (wyrażona w μV) fali P100 (bodziec 30') w kolejnych miesiącach wynosiła dla oka bliższego: 8,9; 9,1; 9,7; 8,6; 8,4 i 9,5; 9,1; 9,2; 8,7; 8,2 dla oka dalszego. Średnia latencja (ms) fali P100 (bodziec 30') w kolejnych miesiącach wynosiła dla oka bliższego: 111,3; 111,5; 111,5; 109,6; 108,9 i 108,4; 108,8; 110,3; 107,8; 108,2 dla oka dalszego.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Różnice pomiędzy pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego w miesiącu 0., a pomiarami w miesiącach 6., 12., 18. i 24. nie były statystycznie znamienne dla oka bliższego i oka dalszego. Zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego w oku bliższym i dalszym różniły się istotnie statystycznie po roku. Różnica dla oka dalszego była większa i nie miała znaczenia klinicznego. W pozostałych punktach czasowych nie stwierdzono zmian istotnych statystycznie. Doktorant słusznie zaznaczył, że żaden z pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia nie miał rozpoznanej neuropatii jaskrowej i trakcie badania nie doszło rozwoju jaskry w badanej grupie.

Wyniki badań perymetrii nie wykazały odchyień od normy.

Badania obserwacyjne morfologii przedniego i tylnego segmentu oka nie wykazały odchyień od normy.

Dyskusja poświęcona jest porównaniu uzyskanych wyników z doniesieniami innych autorów. Dyskusja dowodzi dużej znajomości zagadnień, które opracował Doktorant. Cytuje On 118 pozycji piśmiennictwa w większości z ostatnich 10 lat.

Rozprawa została napisana bardzo starannie, piękną polszczyzną oraz została bardzo dobrze udokumentowana. Z obowiązku recenzenta dostrzeżone i przedyskutowane z Doktorantem nieliczne błędy edytorskie w żadnej mierze nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną pracy.

Wnioski są odpowiedzią na postawione cele pracy i są sformułowane w dwóch punktach.

Wnioski:

1. Ryzyko powikłań w obrębie narządu wzroku i drogi wzrokowej wynikających z zastosowania radioterapii CyberKnife do leczenia guzów ośrodkowego układu nerwowego jest niskie. Wskazuje na to brak stwierdzonych powikłań w dwudziestoczeromiesięcznym okresie obserwacji, dla zastosowanych w badanej grupie dawek maksymalnych.
2. Dalszej obserwacji wymaga potencjalny wpływ radioterapii na liczbę komórek śródbłónka rogówki.

Dysertacja lek. Michała Orskiego pt. „Ocena wpływu zrobotyzowanej radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego na narząd wzroku i drogę wzrokową” spełnia wszystkie kryteria wymagane ustawowo. Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Centrum Onkologii-Instytut im Marii Skłodowskiej- Curie o dopuszczenie lek. Michała Orskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje o wyróżnienie rozprawy ponieważ:

1. Praca dotyczy oceny bezpieczeństwa nowatorskiej metody leczniczej (CyberKnife)
2. Przeprowadzono pionierskie badania okulistyczne – VEP i densytometria soczewki
3. Istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo opublikowania wyników w czasopismach z wysokim IF.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała