



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Immunologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych

Kierownik: Prof. dr hab. med. Leszek Pączek

L.dz.1W21/15/2021

Warszawa, 04.05.2021r.

Ocena pracy doktorskiej

lekarz Katarzyny Wiśniowskiej-Kabara

p.t. „Ocena późnych odczynów popromiennych w gruczole tarczowym
w korelacji ze stężeniem cytokiny TGF-beta1 u chorych leczonych
napromienianiem z powodu nowotworów głowy i szyi”.

Nowotwory narządów głowy i szyi (NNGS, Head and Neck Cancers) stanowią 4% wszystkich nowotworów u ludzi w USA i Europie. W 95% są to raki płaskonabłonkowe, natomiast pozostałe 5% stanowią nowotwory ślinianek. W ostatnich latach znacząco wzrósł odsetek raków związanych z infekcją HPV 16. Są to przede wszystkim raki części ustnej gardła i z tego powodu nazywane są *HPV-related oropharynx cancers* (HPV-OPC). Oszacowano, że HPV-OPC w Europie stanowią 75% wszystkich przypadków. Natomiast raki zlokalizowane w obrębie nosogardła (nasopharyngeal cancers) są powiązane przyczynowo z wirusem Ebstein-Barr (EBV). Występowanie w organizmie nowotworu prowadzi do aktywowania reakcji immunologicznej w odpowiedzi na antygeny nowotworowe. Przebieg tej reakcji ulega modyfikacji na skutek zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Z kolei potencjalna infekcja wirusowa związana z występowaniem określonych typów nowotworów wpływa dodatkowo na tę reakcję, między innymi poprzez indukcję wytwarzania interferonów, np. interferonu- gamma (INF-gamma), co z kolei może powodować zmniejszenie wytwarzania Transformującego Czynnika Wzrostu - beta (TGF-beta).

Dane z badań opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że zwiększona synteza TGF-beta jest złym czynnikiem rokowniczym w przebiegu choroby nowotworowej. Dodatkowo wykazano, że polimorfizm genów kodujących TGF-beta jest powiązany z przeżyciem w przebiegu choroby nowotworowej.

Jedną z metod leczenia NNGS jest radioterapia. Powikłaniem tej metody jest zaburzenie funkcji narządów, które znalazły się w polu napromieniania lub są powiązane czynnościowo z tym obszarem. Do takich powikłań należy zaburzenie funkcji tarczycy zależnej od czynności przysadki i wytwarzania przez nią hormonu tyreotropowego (TSH).

W świetle tych uwarunkowań i zjawisk tematyka badań podjętych przez Doktorantkę jest jak najbardziej zasadna i potrzebna. Lekarka Katarzyna Wiśniowska-Kabara dokonała analizy późnych odczynów popromiennych w gruczole tarczycowym będących wynikiem napromieniania NNGS, a także oceniła ich zależność od stężenia TGF – beta we krwi obwodowej.

Rozprawa doktorska lekarza Katarzyny Wiśniowskiej-Kabary ma typowy układ i składa się z 96 stron maszynopisu. W tekście zawartych jest 5 tabel oraz 10 rycin.

W aneksie Autorka zawarła informację o Uchwale Komisji Bioetycznej dotyczącej pozytywnej opinii o badaniach stanowiących podstawę przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej.

W swojej pracy Autorka powołała się na 142 pozycje piśmiennictwa. Bibliografia jest bardzo obszerna i starannie dobrana. Zwraca uwagę fakt, że literatura pochodzi zarówno z ośrodków polskich (n=10) jak i zagranicznych. Tym samym autorka analizuje dane związane z prowadzonymi przez nią badaniami zarówno w perspektywie międzynarodowej, uniwersalnej, jak i lokalnej. Poza tym, świadczy to o dokładnej znajomości dorobku różnych ośrodków, w tym polskim z uwzględnieniem ośrodka, z którego pochodzi.

We Wstępie lekarz Katarzyna Wiśniowska-Kabara opisała epidemiologię, patomorfologię, a także metody leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi. Szczególnie dużo uwagi Autorka poświęciła występowaniu odczynu popromiennego w gruczole tarczowym. Oddzielne opracowanie dotyczy mechanizmu wytwarzania i działania TGF-beta, ze szczególnym uwzględnieniem roli TGF-beta w przebiegu choroby nowotworowej oraz w procesach naprawczych tkanek.

Podsumowując, należy stwierdzić, że autorka wykazała się dobrą znajomością zagadnień dotyczących w/w zakresu, a także w pełni uzasadniła wybór tematyki prezentowanych badań.

Autorka określiła cele i przedmiot badań oraz problemy badawcze. Są to:

- 1) ocena dynamiki stężenia TSH przed oraz 6 i 12 miesięcy po zakończeniu radioterapii z powodu NNGS jako podstawowego wyznacznika dysfunkcji gruczołu tarczowego w przebiegu późnego odczynu popromiennego,
- 2) ocena dynamiki zmian objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego w badaniu USG przed oraz 6 i 12 miesięcy po zakończonej radioterapii z powodu NNGS celem weryfikacji cech postępującego włóknienia w przebiegu późnego odczynu popromiennego,
- 3) ocena dynamiki zmian stężenia TGF-beta1 przed, w trakcie oraz po zakończeniu radioterapii,
- 4) ocena wpływu dynamiki zmian stężenia TGF-beta 1 w trakcie oraz po radioterapii na ryzyko zmiany stężenia TSH w 12 miesięcy po radioterapii,
- 5) ocena wpływu dynamiki zmian stężenia TGF-beta1 w trakcie oraz po radioterapii na ryzyko zmiany objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego 12 miesięcy po radioterapii.
- 6) ocena wpływu stężenia TGF-beta1 przed leczeniem na ryzyko zmian objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego 12 miesięcy po radioterapii.

Do badania włączono 60 pacjentów. 4 osoby zrezygnowały z udziału w badaniu, natomiast pełny cykl badań określonych w protokole ukończyło 42 chorych. U części pacjentów zastosowano radioterapię SIB-IMTR, a u innych frakcjonowanie konwencjonalne. Średnia dawka napromieniania wynosiła 70 Gy, z czego na gruczoł tarczowy wynosiła 48 Gy. Chorzy otrzymywali także dodatkowo cisplatynę oraz cetuksymab. Tarczycę oceniano w badaniu ultrasonograficznym (objętość i echogeniczność). Stężenie TGF-beta we krwi obwodowej oceniono metodą immunoenzymatyczną (EIA) z zastosowaniem komercyjnego zestawu.

Wyniki uzyskane w pracy zostały opisane i przedstawione w czytelnej formie graficznej w postaci wykresów i tabel.

Po przeprowadzeniu badań Autorka sformułowała wnioski, które zostały poprzedzone wnikliwą dyskusją uzyskanych wyników, także w kontekście danych przedstawionych przez innych autorów. Wnioski odpowiadają postawionym problemom badawczym i są następujące:

- 1) niedoczynność tarczycy jest istotnym klinicznie, późnym następstwem radioterapii u chorych leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi. Zmiany poziomu TSH po przebytej radioterpii występują we wczesnym okresie obserwacji. Kontrola stężenia hormonów tarczycowych powinna być rozpoczęta kilka miesięcy po przebytym napromienianiu.
- 2) badanie USG jest pomocne w diagnostyce włóknienia tarczycy po radioterapii. Echogeniczność nie jest obiektywnym parametrem włóknienia na wczesnym etapie obserwacji.
- 3) stwierdzono spadek stężenia TGF-beta po radioterapii oraz radiochemioterapii u chorych leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi.
- 4) zależność pomiędzy dynamiką stężenia TGF-beta w trakcie oraz po napromienianiu a:
 - a) ryzykiem wzrostu stężenia TSH
 - b) ryzykiem zmiany objętości i echogeniczności gruczołu tarczowego12 miesięcy po radioterapii nie zostały potwierdzone.

Uwagi:

- 1) Podczas realizacji programu badania odstępiono od oznaczenia hormonów tarczycy (fT4), które to badanie znajdowało się w planie zgłoszonym do Komisji Etycznej. Oznaczenie TSH jest stosowane w badaniach przesiewowych, jednak do oznaczania precyzyjnego lepszym parametrem jest oznaczanie hormonów fT4 i fT3. Naświetlanie głowy i szyi niesie ryzyko popromiennego uszkodzenia podwzgórza lub/i przysadki mózgowej, co może wpłynąć na wydzielanie TSH. Dlatego warto rozważyć, czy w pozostałych próbkach krwi nie wykonać dodatkowych oznaczeń.
- 2) Drobne niezręczności językowe: „*spadek stężenia cytokiny*” etc, nie stanowią istotnego problemu.
- 3) Jako lapsus językowy traktuję stwierdzenie: „*kontrola stężenia hormonów tarczycowych, przede wszystkim TSH*” str. 70 . TSH jest hormonem przysadkowym działającym na tarczycę.
- 4) W analizie statystycznej pominięto korelacje, a przedstawiono jedynie formę korelacji opisowej.

REASUMUJĄC:

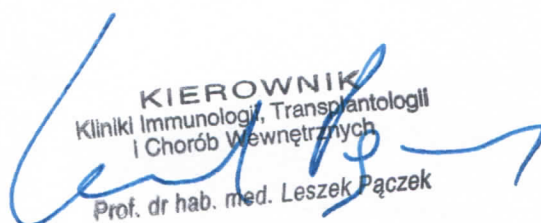
Temat pracy doktorskiej został dobrze dobrany, dotyczy problematyki niezwykle ważnej dla kliniki.

Autorka zaprezentowała dobrą znajomość piśmiennictwa naukowego w obszarze badań prezentowanych w przedstawionej do recenzji pracy.

Metody badawcze zastosowane w pracy są odpowiednie do celu pracy i sformułowanych problemów badawczych. Doktorantka zastosowała je w sposób prawidłowy i wykazała dużą swobodę w posługiwaniu się nimi.

Wnioski zostały sformułowane jasno, odpowiadają postawionemu celowi pracy i poszczególnym problemom badawczym i są poprzedzone dyskusją. Autorka zasadniczo ustrzegła się nadinterpretowania uzyskanych wyników.

W opinii recenzenta oceniana praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Jest oryginalnym, bardzo wartościowym dorobkiem Autorki i Ośrodka z którego pochodzi. Praca jest kompleksowa, a wnioski oparto na podstawie badania dużej grupy pacjentów. Badania są oryginalne i stanowią dobry materiał do przygotowania wartościowej publikacji. Przedstawiam Wysokiej Radzie Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Kliniki Immunologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Prof. dr hab. med. Leszek Pączek