

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
Instytut Nauk Medycznych
Zakład Onkologii, Radioterapii i Medycyny Translacyjnej
al. mjr. Wacława Kopisto 2a
email: bsaskorczynska@ur.edu.pl

3.225

Recenzja 1.

Recenzja
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Karoliny Logi

pt. Ocena bezpieczeństwa profilaktycznej radioterapii mózgu z ochroną hipokampa u chorych na drobnokomórkowego raka płuc w aspekcie zaburzeń funkcji poznawczych i ryzyka przerzutów

Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Karoliny Logi pt. *Ocena bezpieczeństwa profilaktycznej radioterapii mózgu z ochroną hipokampa u chorych na drobnokomórkowego raka płuc w aspekcie zaburzeń funkcji poznawczych i ryzyka przerzutów* dotyczy istotnego problemu związanego z skutkami prowadzenia profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI) u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Postępowanie takie istotnie wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju przerzutów w mózgu, ale z drugiej strony towarzyszy mu ryzyko rozwoju powikłań neurologicznych, wśród których istotne znaczenia ma upośledzenie funkcji neuropoznawczych, co z kolei znacznie pogarsza jakość życia chorych. Jednym z rozwiązań mającym na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń neuropoznawczych jest stosowanie technik radioterapii z ochroną hipokampa (HA).

Przesłanki, które potwierdzają istotność, a zarazem oryginalność problemu badawczego będącego przedmiotem dysertacji są następujące:

- 1) Wybór nowotworu – tj. drobnokomórkowego raka płuca, w którym najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest rozwój przerzutów w mózgu, co uzasadnia stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu, a wyniki metaanaliz licznych badań potwierdzają skuteczność takiego postępowania. Jednak PCI związane jest z ryzykiem wystąpienia zaburzeń poznawczych.
- 2) Wybór problemu badawczego- tj. ocena bezpieczeństwa profilaktycznej radioterapii mózgu z ochroną hipokampa w aspekcie zaburzeń funkcji poznawczych i ryzyka

przerzutów, bowiem stosowanie ochrony hipokampa zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań neuropoznawczych, ale może pojawić się problem związany ze wzrostem ryzyka rozwoju przerzutów w mózgu.

- 3) Zastosowana metodologia – zastosowanie dwóch ramion badawczych (z ochroną i bez ochrony hipokampa) oraz ocena funkcji poznawczych w obu badanych grupach poprzez wykorzystanie testów psychologicznych MoCA (Montreal Cognitive Assessment) i MMSE (Mini-Mental State Examination, Krótka skala oceny stanu psychicznego) do oceny funkcji neuropoznawczych.

Przedstawiona dysertacja stanowi analizę wyników dwuośrodkowego badania prospektywnego przeprowadzonego po uzyskaniu pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Analiza przeprowadzona została w grupie 113 pacjentów (74 z ochroną hipokampa i 39 – bez ochrony hipokampa), którzy zostali włączeni do badania w okresie od kwietnia 2019 do stycznia 2023 po spełnieniu kryteriów i przy braku kryteriów wyłączenia. Byli to pacjenci leczeni z powodu drobnokomórkowego raka płuca leczonych z intencją radykalną, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po chemio-radioterapii i którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. Pacjenci byli przydzielani do jednej z dwóch grup - z ochroną i bez ochrony hipokampa. Jednak w pracy nie podano stosowanego sposobu przydzielenia uczestników do grup badawczych.

Dysertacja lek. Karoliny Logi została wykonana w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi. Natomiast badanie, które było przedmiotem dysertacji prowadzone było ośrodku łódzkim i w Radomskim Centrum Onkologii.

Do recenzji otrzymano pracę przygotowaną w języku polskim w maszynopisie, który liczy 136 stron i zawiera 12 tabel, 20 rycin i 1 fotografię. Treść pracy przedstawiona została w 14 zasadniczych rozdziałach (wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski), które zostały podzielone na podrozdziały, co zwiększa przejrzystość tekstu i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy. Ponadto w pracy zamieszczono: wykaz skrótów używanych w tekście, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, spis fotografii, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załącznik, który stanowiły testy MoCA i MMSE oraz ankieta badawcza.

Autorka wykorzystała 188 pozycji piśmiennictwa, które pochodzą z okresu od 1989 do 2022. Wśród nich znajduje się 9 podręczników, 6 materiałów edukacyjnych pochodzących ze stron internetowych. Dobór piśmiennictwa i poprawność jego cytowania świadczy o swobodnym poruszaniu się Doktorantki w obszarze badanego problemu.

W dysertacji Kandydatka potwierdziła posiadanie ogólnej wiedzy dotyczącej aspektów charakterystyki nowotworów, planowania i realizacji radioterapii (etapy: kwalifikacji, planowania radioterapii z określeniem objętości tarczowych, przepisania dawki, wybór techniki radioterapii i sposobu frakcjonowania dawki) oraz prowadzenia leczenia skojarzonego, aspektów związanych z toksycznością leczenia onkologicznego i sposobami jego oceny i redukcji ryzyka poprzez przedstawienie w rozdziale 2. *Wstęp* :

- charakterystyki drobnokomórkowego raka płuca, metod leczenia z uwzględnieniem profilaktycznego napromieniania mózgu,
- omówienia aspektów związanych z profilaktycznym napromienianiem mózgu - tj. przesłanek do jego stosowania z uwzględnieniem stadium zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca, wielkości dawki, umiejscowienia czasowego w procesie terapeutycznym, toksyczności, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i sposobów zmniejszenia tego ryzyka,
- sposobów badania oceny zaburzeń poznawczych.

W rozdziale 3 *Cele pracy* przedstawione zostały cele badawcze. Głównym celem pracy była sprawdzenie czy u chorych na drobnokomórkowego raka płuca profilaktycznemu napromienianiu mózgu z ochroną hipokampa i bez ochrony hipokampa towarzyszą zmiany w zakresie funkcji poznawczych. Celami szczegółowymi były:

- 1) ustalenie czy i w jakim zakresie w efekcie profilaktycznego napromieniania mózgu u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca dochodzi do zmian w zakresie funkcji poznawczych,
- 2) porównanie stopnia nasilenia zmian w zakresie funkcji poznawczych po PCI pomiędzy grupami z ochroną i bez ochrony hipokampa,
- 3) ocena zależności zmian i ich nasilenia od wybranych czynników klinicznych,
- 4) sprawdzenie, jak zmieniają się w czasie 3 miesięcy po zakończeniu profilaktycznego napromieniania mózgu zmiany funkcji poznawczych.

Wybór celów badawczych oraz stosowana przy ich realizacji metodologia, w tym wykorzystane metody i testy statystyczne wskazują, że przedmiotem dysertacji jest oryginalne rozwiązanie oryginalnego problemu badawczego. Jednak wśród celów badawczych brakuje odniesienia do ryzyka przerzutów, a wskazuje na to tytuł dysertacji.

Przeprowadzone przez Kandydatkę prace badawcze i uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie w rozdziale 7. *Wnioski wniosków*, które zostały odniesione do założonych celów pracy. Lek. Karolina Loga wykazała, że:

- 1) W efekcie profilaktycznego napromieniania mózgu u większości pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca dochodzi do pogorszenia funkcji poznawczych.
- 2) U pacjentów napromienianych z ochroną hipokampa, wyniki testów oceniających funkcje poznawcze zarówno bezpośrednio po zakończeniu radioterapii, jak i po 3 miesiącach od jej zakończenia są korzystniejsze niż u pacjentów, u których podczas profilaktycznego napromieniania mózgu nie stosowano ochrony hipokampa.
- 3) U pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca napromienianych z ochroną hipokampa, jak i bez ochrony w czasie 3 miesięcy od zakończenia profilaktycznego napromieniania mózgu obserwowane jest dalsze pogorszenie wyników testów oceniających funkcje poznawcze.
- 4) Wystąpienie i stopień pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów w z drobnokomórkowym rakiem płuca wskutek profilaktycznego napromieniania mózgu korelują z wiekiem i wykształceniem pacjentów, jednak nie zależą od ich płci.

Podsumowując, praca lek. Karoliny Logi dotyczy oryginalnego rozwiązania problemu badawczego. Tekst pracy został napisany przejrzysto, użyte w tekście skróty zostały wyjaśnione w odrębnym rozdziale umieszczonym na początku pracy, pozycje piśmiennictwa zostały zacytowane w pracy. Zamieszczone w pracy ryciny, tabele i fotografie są przejrzyste, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z analizowanymi problemami.

Lek. Karolina Loga swojej dysertacji wykazała, że:

- opanowała warsztat zawodowy,

- posiada wiedzę ogólną w dziedzinie nauk medycznych, co widoczne jest w dojrzałym, krytycznym i merytorycznym odniesieniu się do uzyskanych wyników,
- jest zdolna do samodzielnego rozwiązania problemu naukowego, co przejawia się w umiejętności wyboru zadania badawczego i określeniu celów badawczych oraz zaplanowania i prowadzenia pracy badawczej a także krytycznej oceny uzyskanych wyników, co potwierdza sformułowanie wniosków będących odpowiedzią na cele badawcze.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag krytycznych:

- 1) następujące kwestie wymagają wyjaśnienia:
 - jak długi był czas obserwacji pacjentów, ponieważ wskazano, że rekrutacja pacjentów była prowadzona do stycznia 2023 (a praca do recenzji została przekazana w sierpniu 2023),
 - czy dokonano oceny skuteczności profilaktycznego napromieniania mózgu w aspekcie rozwoju przerzutów w mózgu w zależności od stosowania lub nie stosowania ochrony hipokampa,
 - przedstawienie, w jaki sposób pacjenci byli przydzielani do ramion badania;
 - czy w prowadzonych analizach uwzględniano wpływ chorób współistniejących (m.in. choroby naczyń, cukrzyca, przyjmowane leki) na wystąpienie zaburzeń neuropoznawczych
- 2) uwagi redakcyjne:
 - w spisie piśmiennictwa (rozdział 8) sposób podawania danych bibliometrycznych jest niejednorodny, ponadto znajdują się niekompletne dane (zakres stron) publikacji (pozycje: 26, 64, 71, 77, 92, 97, 109, 116, 130, 134, 135, 145, 160, 170, 182, 185),
 - rozbieżności w używanych nazwach będących rozwinięciem skrótów w spisie skrótów:
 - i. w spisie BM określony jako „przerzuty do mózgu”, a w tekście pracy – „przerzuty do przetrzuty do ośrodkowego układu nerwowego”,
 - ii. w spisie HA opisany został jako „ochrona hipokampa”, a w tekście używane jest „unikanie / oszczędzanie hipokampa” (str. 42, 54).

Oczywiście, wymienione powyżej uwagi mają charakter edytorski i w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do oceny dysertacji lek. Karoliny Logi. Niemniej powyższe uwagi powinny zostać uwzględnione w przygotowywaniu publikacji.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Karoliny Logi pt. *Ocena bezpieczeństwa profilaktycznej radioterapii mózgu z ochroną hipokampa u chorych na drobnokomórkowego raka płuc w aspekcie zaburzeń funkcji poznawczych i ryzyka przerzutów* stanowi rzetelne opracowanie naukowe, oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022r. 574, 583, 655, 682, 807, 1010, 1079, 1117, 1459.).

Dysertacja lek. Karoliny Logi potwierdza, że Autorka posiada wiedzę w dziedzinie nauk medycznych oraz potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy, co upoważnia mnie do pozytywnej oceny rozprawy.

Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karoliny Logi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent



dn. 28 sierpnia 2023 roku

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR