Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz
Klinika Chirurgii Siatkówki I Ciała Szklistego
UM w Lublinie

Lublin 20.05.2020

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Joanny Kowal pt.:

„ Analiza skuteczności leczenia, przyczyn powstawania wznowy i ocena odległych powikłań po leczeniu złośliwych nowotworów wewnątrzgałkowych u dorosłych"

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska – Dixon.

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wewnątrzgałkowym. Częstość jego występowania ocenia się na 7-8/ 1000000 osób w populacji kaukaskiej. Guz najczęściej rozwija się w naczyniówce 85%, w ciele rzeskowym 9%, w tęczówce 6%. Zazwyczaj występuje jednostronnie. Czynnikami ryzyka, które wpływają na śmiertelność są rozmiary guza w chwili rozpoznania, wiek pacjenta, umiejscowienie nowotworu oraz rozrost pozagałkowy. Wznowa procesu nowotworowego jest złym czynnikiem prognostycznym. Wybór metody leczenia jest uzależniony od wielkości guza , jego umiejscowienia i rozległości, a także ostrości wzroku oka chorego i towarzyszącego, wieku chorego i stanu ogólnego. Najczęściej stosowaną metodą leczenia czerniaka naczyniówki jest radioterapia, stosowana w formie brachyterapii lub radioterapii protonowej. Niestety pomimo stosowanych metod leczenia w części przypadków dochodzi do wznowy procesu nowotworowego.

W praktyce klinicznej, znacznie częściej niż z pierwotnymi guzami błony naczyniowej, mamy do czynienia z guzami przerzutowymi. Częstość występowania przerzutów do błony naczyniowej u chorych z rozpoznanym pierwotnym nowotworem wynosi od 2 do 10%. Najczęściej, szczególnie w przypadku dużych guzów, chorzy ci są leczeni ogólnie chemioterapią lub napromieniowaniem. W określonych przypadkach, jak pojedyńcze guzy

przerzutowe, o wielkości do 3 mm grubości i umiejscowieniu w tylnym biegunie jest możliwe zastosowanie w leczeniu przezźrenicznej termoterapii (TTT).

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Joanny Kowal pt." **Analiza skuteczności leczenia, przyczyn powstawania wznowy i ocena odległych powikłań po leczeniu złośliwych nowotworów wewnątrzgałkowych u dorosłych** " oparta jest na cyklu 4 publikacji, w których retrospektywnie analizowane są zagadnienia zawarte w tytule dysertacji.

Doktorantka sformułowała następujące cele pracy:

1. Analiza czynników, które mogą wpływać na wyniki leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych
2. Analiza odległych powikłań po leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych
3. Ocena ryzyka powstania wznowy procesu nowotworowego.

Badaniem zostali objęci chorzy z czerniakiem błony naczyniowej poddani leczeniu brachyterapią w Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001-2012 oraz chorzy leczeni z powodu guzów przerzutowych do naczyniówki metodą TTT. Analizie poddano: wiek, płeć chorych, umiejscowienie i wielkość guza w chwili rozpoznania, metodę leczenia, dawkę promieniowania, typ histologiczny guza (u pacjentów po enukleacji), czas jaki upłynął do wystapienia wznowy i obecność przerzutów odległych. Analizie poddano zależność między przeżyciem, częstością występowania powikłań i ich rodzajem, a zastosowaną dawką na szczyt guza. Analizie poddano także rodzaj i częstość wystepowania odległych powikłań po leczeniu. Oceniono wyniki leczenia wewnątrzgałkowych przerzutów za pomocą TTT.

W 4 manuskryptach stanowiących cykl publikacji znalazły się następujące wyniki i wnioski:

Mmanuskrypt 1.

" Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex – a single institution study."

Wyniki leczenia czerniaków naczyniówki nie odbiegają od wyników leczenia w innych ośrodkach, z regresją po pierwszym roku leczenia na poziomie 89,83% badanych. Wznowa wystąpiła u 8,43%. Skuteczna dawka terapeutyczna na szczyt guza powinna wynosić ok.85Gy.

Manuskrypt 2.

"Analysis of local causes in uveal melanoma patients treated with 125I brachytherapy a single institution study.

Wznowy (8,5%) występowały istotnie częściej, gdy przedni brzeg guza obejmował ciało rzęskowe.Inne czynniki nie miały istotnego wpływu na powstanie wznowy.

Manuskrypt 3.

"Ocena odległych powikłań po brachyterapii I-125 czerniaka błony naczyniowej"

Częstość występowania powikłań korelowała z dużymi rozmiarami guza i wysoką dawką promieniowania, a najczęsciej obserwowane to zaćma popromienna i jaskra wtórna .

Manuskrypt 4.

"Przezźreniczna termoterapia (TTT) w leczeniu nowotworów przerzutowych rosnących w naczyniówce."

TTT jest skuteczną metodą leczenia małych przerzutów w naczyniówce umiejscowionych w tylnym biegunie,a przypadku guzów prezutowych średniej wielkości w kojarzeniu z brachyterapią Ru-106.

Podsumowując należy stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. med. Joanny Kowal oparta na cyklu 4 publikacji w sposób wyczerpujący realizuje postawione przez Doktorantkę cele. Należy podkreślić, że jest oparta na dużym materiale, a zastosowane do oceny metody statystyczne, pozwalają uznać otrzymane wyniki za bardzo wiarygodne. Niezwykłą wartość ma fakt iż, 2 z 4 prac zostały opublikowane w indeksowanym czasopiśmie " Journal of Contemporary Brachytherapy ", którego współczynnik wpływu (IF) wynosi 1.847 .W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem.

We wszystkich oświadczeniach zamieszczonych przez współautorów 4 publikacji w podsumowaniu znajduje się identyczny komentarz:" Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrebnienia część ww. pracy wskazuje indywidualny wkład lek. Joanny Kowal przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy" , wyraźnie wskazujący na zasadniczy wkład Doktorantki w ich powstanie.

Materiał zawarty w dysertacji, który został w sposób samodzielny opracowany przez Doktorantkę, stanowi kolejny znaczący wkład Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w aktualny stan wiedzy z zakresu onkologii okulistycznej.

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. med. Joanny Kowal do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Mackiewicz
specjalista chorób oczu
6470362