

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 08.06.2020 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lekarz Bożena Sikora-Kupis

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza Bożeny Sikory-Kupis

**pt. „Analiza wyników leczenia chorych na nasieniaka jądra w II stopniu
zaawansowania klinicznego.”**

1. Wprowadzenie

Na potrzebę dokonania recenzji rozprawy doktorskiej lekarza Bożeny Sikory-Kupis z Narodowego Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach otrzymałem opracowany druk pracy poddającej analizę wyników leczenia nasieniaka jądra w II stopniu zaawansowania klinicznego.

Tematyka pracy jest pewnym wyzwaniem ponieważ dotyczy nowotworu który jest relatywnie rzadko spotykany w naszej codziennej praktyce klinicznej. Natomiast istotnym elementem wskazującym na atrakcyjność wspomnianego opracowania własnych wyników jest fakt, że pomimo tego opracowanie przeprowadzono na relatywnie dużym materiale klinicznym, co pozwala na weryfikację wyników własnych w kontekście wyników z innych ośrodków. Nasieniaki występują w 4 i 5 dekadzie życia i są mniej agresywne w swoim przebiegu klinicznym od nie nasieniaka. Z reguły nasieniaki diagnozowane są na wcześniejszym etapie zaawansowania i rozprzestrzeniają się w sposób przewidywalny – w pierwszej kolejności wzdłuż naczyń limfatycznych węzłów nadobojczykowych i rzadziej daje przerzuty odległe. W chwili rozpoznania odsetek pacjentów z nasieniakiem w stopniu zaawansowania I, II wynosi 85%, 10%.

Pacjenci w II stopniu zaawansowania stanowią około 10-20% chorych, przy czym aż w 70% to chorzy w stopniu IIA i IIB. Jest to grupa dość zróżnicowana, od pacjentów z niskim zaawansowaniem: IIA i IIB, określanych jako „*non-bulky disease*”, do chorych z masywnym zajęciem węzłów chłonnych CS IIC – „*bulky disease*”. Obie grupy różnią się rokowaniem i standardem leczenia, chociaż właściwe postępowanie pozostaje kwestią sporną. Mając na uwadze ryzyko indukcji wtórnych nowotworów przez radioterapię i częstość nawrotów po samodzielnej radioterapii rzędu 10-15% w stadium IIA/B metoda ta jako standard leczenia jest coraz częściej zastępowana przez chemioterapię. W szczególności dotyczy to chorych w stopniu IIB ze zmianami powyżej 3 cm zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO). Z kolei kontrowersyjne jest stosowanie chemioterapii u pacjentów w stadium IIA, ze względu na ryzyko toksyczności związanej z podaniem trzech lub czterech kursów chemioterapii wielolekowej, z istotnymi skumulowanymi dawkami cytostatyków.

Radioterapia, jest więc standardem postępowania u wszystkich chorych w stopniu zaawansowania IIA oraz u chorych w stopniu IIB, a w szczególności jeśli średnica przerzutowego węzła chłonnego wynosi do 30 mm. Obszar napromieniania określany jest jako „psia łapa” lub „kij hokejowy” obejmuje przerzutowe węzły chłonne w przestrzeni zaotrzewnowej oraz węzły biodrowe po stronie operowanej.

Należy podkreślić, że lekarz Bożena Sikora-Kupis wybrała tematykę pracy doktorskiej, która

ma bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej. Mając na względzie fakt, że praca dotyczy nasieniaka jądra, którego zachorowalność stawia ten nowotwór w grupie najczęściej diagnozowanych u młodych mężczyzn waga praktyczna pracy jest bardzo duża. Należy nadmienić, że praca została oparta na dużym materiale badawczym jakim niewątpliwie stanowią dane pochodzące z ośrodka gliwickiego. Nie bez znaczenia jest także to, że warsztat naukowy tego ośrodka jest bardzo dobry co gwarantuje, że otrzymane wyniki i płynące z nich wnioski są bardzo wiarygodne.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. **„Analiza wyników leczenia chorych na nasieniaka jądra w II stopniu zaawansowania klinicznego”**.

Praca została napisana w strukturze 12 numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich na 95 stronach; zawiera 29 tabel, 16 rycin oraz 127 pozycji piśmiennictwa oraz wykaz skrótów.

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w wprowadzeniu liczącym 16 stron maszynopisu. Wprowadzenie poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii nowotworów jądra, a w dalszej części poświęcono biologii nasieniaka. W dalszej kolejności autorka przedstawiła podstawowe wiadomości dotyczące objawów klinicznych, diagnostyki laboratoryjnej, histopatologicznej oraz obrazowej nowotworów jader. Obszernie została przedstawiona kwestia leczenia guzów jader, zwłaszcza udział radioterapii i leczenia systemowego.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały również przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

Uwagi recenzenta do punktu 3

- a) Uważam, że koncepcja pracy dotycząca wstępu pracy jest przejrzysta.
- b) Brakuje mi pokazania tej części w pracy przez autorkę w jaki sposób rozwój nowoczesnej radioterapii w ostatnim czasie może potencjalnie poprawić wyniki leczenia, między innymi poprzez ograniczenie objawów ubocznych.

c) Cele pracy

Struktura w jakiej są zaprezentowane przez autorkę cele pracy nie budzą zastrzeżeń.

Autorka przyjęła, że pierwszorzędym celem pracy była analiza efektywności poszczególnych metod leczenia: radioterapia, chemioterapia oraz skojarzonej chemioterapii z konsolidacyjną radioterapią w korelacji z wybranymi czynnikami prognostycznymi u pacjentów leczonych z powodu nasieniaka jądra w II stopniu zaawansowania oraz ocena częstości i nasilenia działań niepożądanych związanych z tymi metodami leczenia.

Drugorzędowym celem pracy było oszacowanie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w tej grupie chorych.

Wszystkie cele są jednoznacznie sformułowane i nie w związku z tym nie budzą żadnych wątpliwości.

4. Materiał i metody badań

Praca miała charakter retrospektywny, nieinterwencyjny i została przeprowadzona w oparciu o materiał zgromadzony w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej – Curie Oddział w Gliwicach. Analiza materiału badawczego polegała na ocenie chorych którzy byli leczeni z powodu nasieniaka w stopniu II klinicznego zaawansowania. Chorzy włączeni do analizy to mężczyźni, którzy byli leczeni w latach 1993 – 2014, a następnie podlegali badaniom kontrolnym w Centrum Onkologii –Instytucie im. Marii Skłodowskiej –Curie w Gliwicach.

Kryteria włączenia obejmowały:

- wiek powyżej 18 roku życia,
- potwierdzony histologicznie czysty nasieniak jądra,
- stan po jednostronnej orchidektomii,
- cecha N 1-3 wg klasyfikacji TNM oraz M0, zatem chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego IIA-IIC,
- przebyta chemioterapia, radioterapia lub chemioterapia z konsolidacyjną radioterapią.

Do analizy włączono chorych spełniających szereg kryteriów włączenia, co przyczynia się do poprawy jakości danych pozyskanych do analizy statystycznej.

Autorka w sposób rzetelny przedstawiła zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że paleta wybranych czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę na dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników.

Zastosowane metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo, co oczywiście podnosi jakość pracy i obiektywizuje uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta do punktu 4

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.
- b. Brakuje mi informacji o wynikach badań AFP po orchidektomii.
- c. Opis rycin powinien być zamieszczony pod ryciną.
- d. Uwagę zwraca przedział stosowanych dawek >45 Gy. Mam pytanie: Czy w tej podgrupie chorych odnotowano większy % objawów ubocznych?

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktorantkę w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanych grup w której dokonano oceny leczenia napromienianiem u chorych z rakiem gruczołu krokowego.

Uwagi recenzenta do punktu 5

- a. Zamierzam pochwalić doktorantkę za duże i czytelne przedstawienie wyników leczenia.

6. Dyskusja

Doktorantka na 16 stronach przedstawiła dyskusję, w której zawarła poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa światowego. Dowodzi on gruntownej wiedzy doktorantki w zakresie prowadzonego badania własnego. Ocena wyników leczenia onkologicznego oraz intensywności objawów ubocznych leczenia jest jednym z fundamentalnych zadań przed jakimi stoi każdy zespół prowadzący swój program badawczy. Z analizy takiej wynikają wnioski co dalszego postępowania w praktyce klinicznej. Ponadto analiza wyników staje się tematem do dalszej analizy i wyboru kierunków badawczych przez macierzysty ośrodek prowadzący badanie lub przez inne ośrodki.

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością tematu w obrębie którego poruszała się w trakcie przygotowania pracy, a dalej jej realizowania i na etapie podsumowania wyników badań. Dysertacja napisana jest bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych.

Zwięzłość wyrażanych myśli pozwala na logiczne zorientowanie się w opracowanym materiale. Na uwagę zasługuje duża przejrzystość zagadnień od wprowadzenia, a zwłaszcza, co jest szczególnie istotne, w zakresie przedstawionego materiału, metod statystycznych, prezentacji wyników i oczywiście dyskusji.

7. Wnioski

Doktorantka formułując wnioski w pełni odpowiedziała na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizie materiału badawczego, który jak już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. Na uwagę zasługują wysunięte wnioski w oparciu o uzyskane wyniki leczenia w ośrodku. Mianowicie podkreślenia wymaga Bardzo dobry wskaźnik 5-letnich przeżyć całkowitych osiągnięty w tej analizie wynoszący 95%, z niskim ryzykiem nawrotu (6%) potwierdza wysoką wyleczalność nasieniaka w II stopniu zaawansowania.

Na podstawie prowadzonej analizy nie można ocenić wyższości którejs z stosowanych metod leczenia (radioterapii lub chemioterapii), gdyż były one stosowane zależnie od zaawansowania węzłowego, a ten czynnik u chorych z nasieniakiem jądra w II stopniu zaawansowania wiąże się z pogorszeniem rokowania.

Nie potwierdzono w analizie, by leczenie skojarzone odznaczało wyższą skuteczność terapeutyczną, choć jego toksyczność nie odbiega od toksyczności chemioterapii lub radioterapii stosowanych jako metody samodzielne.

Uzyskanie całkowitej remisji choroby nowotworowej wiąże się z doskonałym rokowaniem co do trwałego wyleczenia, a chorzy z masami przetrwałymi po leczeniu pierwotnym są narażeni na późniejszą progresję.

W związku z tym praca ma dużą wartość naukową, poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle ważna, że jest to dotychczas jedyne polskie a jedno z nielicznych światowych opracowań naukowych w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 127 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarz Bożeny Sikory-Kupis pt. „Analiza wyników leczenia chorych na nasieniaka jądra w II stopniu zaawansowania klinicznego.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym metody leczenia chorych z nasieniakiem w stopniu II klinicznego zaawansowania. Powyższe wnioski z pracy są o tyle cenne, że jak dotychczas nie posiadamy wyników w tej grupie chorych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych.

Ponadto należy podkreślić, że praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

Rozprawa spełnia tym samym w pełni kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do

**Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich w Narodowym Instytucie Onkologii
im. M. Skłodowskiej – Curie w Warszawie**

o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

0471481
Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista radioterapii onkologicznej
tel. 60 222 2247

