

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO^{1,2}

Opole, 30 kwietnia 2023 r.

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Opolski w Opolu

²Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym
Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Doroty Księżniak-Baran

Tytuł rozprawy:

**PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI I TOLERANCJI
JEDNOCZASOWEJ RADIOCHEMIOTERAPII
Z SAMODZIELNĄ, PRZYSPIESZONĄ RADIOTERAPIĄ
U CHORYCH NA ŚREDNIO ZAAWANSOWANEGO RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO
REJONU GŁOWY I SZYI**

Ocena wyboru tematu

Nowotwory narządów głowy i szyi stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Ich odsetkowy udział wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce wynosi ok. 6%, co przekłada się na ok. 5500 nowych zachorowań rocznie. Podobne wskaźniki zachorowalności dotyczą także innych krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych. Raki płaskonabłonkowe stanowią 90% wszystkich nowotworów występujących w regionie głowy i szyi. Wyniki leczenia chorych na RGiS są ogólnie złe. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia i możliwości wyleczenia przy zastosowaniu wszystkich powszechnie stosowanych metod jest stopień klinicznego zaawansowania w chwili rozpoznania choroby. Mimo postępu

w diagnostyce obrazowej - rozwoju technik obrazowania strukturalnego i czynnościowego, a także coraz powszechniejszego stosowania tych technik - u większości chorych w chwili rozpoznania choroba prezentuje wysokie miejscowo-regionalne zaawansowanie. U ponad połowy takich chorych pomimo zastosowania optymalnego pierwotnego leczenia dochodzi do nawrotu choroby, a 5-letnie przeżycie jest udziałem zaledwie co trzeciego chorego. Co więcej, w tej ostatniej, z pozoru dobrze rokującej podgrupie co piąty chory doświadcza zachorowania na drugi pierwotny nowotwór, najczęściej związany z takimi samymi czynnikami ryzyka. Niezmiernie ważnym problemem w populacji chorych na RGiS jest obniżona jakość życia chorych, spowodowana nie tylko destrukcyjnym działaniem choroby, ale także leczenia, które bywa okaleczające, upośledza odżywianie, oddychanie, i inne czynności narządów rejonu głowy i szyi.

Powyższe aspekty uzasadniają nieustanne poszukiwanie nowych, skuteczniejszych i lepiej tolerowanych sposobów leczenia chorych na RGiS.

W tym kontekście wybór tematu prowadzonych przez Doktorantkę, Dorotę Księżniak-Baran, analiz zasługuje na szczególne uznanie. Doktorantka podjęła temat niezwykle ważny medycznie i społecznie, trudny i niedostatecznie opisany.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 111 stron maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Zawarto również streszczenia w języku polskim i angielskim. Całość wieńczą przejrzyste przygotowane załączniki obejmujące klasyfikację TNM w odniesieniu do raka krtani, gardła środkowego i dolnego oraz klasyfikację CTCAE v. 4 w odniesieniu do odczynów popromiennych u chorych w trakcie lub po radioterapii rejonu głowy i szyi.

Ocena merytoryczna

We wstępie Autorka omawia w sposób niezwykle uporządkowany zagadnienia związane z RGiS. Przytacza dane epidemiologiczne oraz wyjaśnia definicję RGiS oraz jej uzasadnienie oparte o wspólną historię naturalną. Omawia czynniki prognostyczne, w tym znaczenie rokownicze wyjściowego zaawansowania oraz cech histologicznych

i molekularnych zaznaczając przy tym również znaczenie predykcyjne tych ostatnich. Szczególne znaczenie Doktorantka nadaje przyspieszonej repopulacji komórek raka płaskonabłonkowego, zjawisku ograniczającemu skuteczność radioterapii i chemioterapii w leczeniu tych nowotworów. Jest to niezwykle istotne w kontekście tematu pracy, omawiającej efekty różnych sposobów frakcjonowania radioterapii i cyklicznie powtarzanych dawek cytostatyków. Autorka omawia przyczyny przyspieszonej repopulacji, mechanizmy komórkowe tego zjawiska oraz sposoby przeciwdziałania. Jednocześnie porusza trudne zagadnienie poszukiwania markerów kinetyki komórkowej, które pozwoliłyby różnicować guzy o niskim i wysokim potencjale proliferacyjnym i dobierać dla nich właściwe sposoby frakcjonowania dawki promieniowania. Przyznaje przy tym, że znaczenie różnych omawianych markerów (np. czasu potencjalnego podwojenia guza, długości fazy S cyklu komórkowego, poziomu wskaźnika proliferacji Ki-67 czy ekspresji receptorów sigma) dla przewidywania efektów leczenia jest kontrowersyjne i zapewne mniej istotne niż znaczenie wyjściowego zaawansowania choroby ocenianego wg TNM lub mierzonego objętością guza. W dalszej części wstępu Doktorantka omawia ogólne zasady leczenia chorych na RGiS, ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia radio- i chemioterapii u chorych na zaawansowane postaci raków środkowego i dolnego piętra gardła oraz krtani, czyli populacji, o której mowa w badawczej części pracy.

Definiując cel pracy (strona 17) Autorka pisze o celu prospektywnie prowadzonego badania klinicznego HN-08, podczas, gdy w streszczeniu (strona 76) podaje, iż analiza ma charakter retrospektywny. Recenzentka domniemywa, iż Doktorantka mogła nie być aktywnym badaczem w fazie leczenia chorych, tylko prowadziła obserwację chorych i poddała analizie niepublikowane wcześniej wyniki badania HN-08. Recenzentka nie znalazła precyzyjnego wyjaśnienia tych wątpliwości, zatem przyjęła, że celem pracy było retrospektywne porównanie skuteczności i tolerancji jednoczasowej radiochemioterapii (CCR) i samodzielnej, przyspieszonej radioterapii (ARA) u chorych na średnio zaawansowane raki płaskonabłonkowe rejonu głowy i szyi, leczonych w ramach randomizowanego badania klinicznego HN-08-PT przeprowadzonego w I klinice Radioterapii i Chemioterapii w Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach (obecnie Oddziału Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Gliwicach) w latach 2008-2013. Hipoteza badawcza zakładała (w oparciu o wyniki z wcześniejszych badań), że obie metody leczenia w populacji chorych na średniozaawansowanego, potencjalnie promienioulęczalnego RGiS będą w praktyce klinicznej alternatywne, a zastąpienie chemioterapii przyspieszoną

radioterapią (szczególnie pożądane u chorych z przeciwwskazaniami do tej pierwszej) będzie równie skuteczne.

W rozdziale Materiał i Metody dokładnie opisano charakterystykę całej grupy 101 chorych leczonych w badaniu HN-08-PT oraz poszczególnych ramion randomizacyjnych. Zwraca uwagę znaczna różnica udziału chorych z cechą cN0 w obu ramionach (19% w ramieniu ARA i 32% w ramieniu CCR), przy czym w tabeli VII, gdzie przedstawiono zaawansowanie choroby, nie podano, u których chorych (względem cechy cN) występowała cecha M1. Wprawdzie dane w tabeli VI wskazują na równoważny rozkład chorych pod względem III i IV stopnia zaawansowania, jednak różnice w rozkładzie cechy cN0 nie pozwalają wnioskować co do zbalansowania ramion. Wszak cecha cN ma znaczenie prognostyczne. Doktorantka jasno zdefiniowała oceniane parametry czasu przeżycia chorych – całkowitego, bez objawów raka oraz czasu kontroli miejscowo-regionalnej.

Statystyczne analizy danych klinicznych zostały przeprowadzone w Pracowni Analiz Bioinformatyczno-Biostatystycznych Oddziału NIO-BIP w Gliwicach przy zastosowaniu pakietu oprogramowania R w wersji 3.6.3. Zastosowane metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane do postawionych hipotez i założonych celów.

Wyniki zostały przedstawione w sposób zwięzły, z odpowiednim ich zestawieniem w postaci tabel i rycin (7 tabel, 18 rycin). W toku przeprowadzonej retrospektywnie analizy dokumentacji Autorka wykazała, że założenie o jednakowej skuteczności ARA i CCR w badanej populacji było błędne, a korzyść z dołączenia do konwencjonalnej radioterapii 2-3 podań cisplatyny w dawce 100mg/m² widoczna była zarówno w odniesieniu do ryzyka zgonu jak i ryzyka nawrotu choroby i kontroli miejscowo-regionalnej. Znaczenie rokownicze sposobu leczenia potwierdzono w analizie wieloczynnikowej. Największy zysk dotyczył chorych na raka krtani i gardła dolnego podczas gdy w grupie chorych na raka środkowego piętra gardła skuteczność obu metod leczenia była podobna. Doktorantka słusznie wnioskuje, że w rakach gardła środkowego przyspieszona repopulacja może być intensywniejsza, a chorzy z taką lokalizacją pierwotnego ogniska mogą być lepszymi kandydatami do przyspieszonej radioterapii niż chorzy na raka w pozostałych lokalizacjach.

Zastosowanie cisplatyny w trakcie radioterapii RGiS zmniejsza nie tylko ryzyko nawrotu miejscowego, regionalnego, odległego i zgonu, ale u wyleczonych chorych oddala w czasie ujawnienie drugiego pierwotnego nowotworu.

Doktorantka poddała wnikliwej ocenie nasilenie ostrego popromiennego odczynu błony śluzowej gardła i krtani podczas radioterapii i chemioterapii i wykazała, że najdłuższe przeżycie dotyczyło chorych leczonych CCR, u których odnotowano III stopień nasilenia odczynu, a korzyść ta w porównaniu do innych podgrup (stopień II CCR, stopień II ARA i stopień III ARA) była znamienna. Autorka słusznie wnioskuje, że komórki raka płaskonabłonkowego pochodzącego z błony śluzowej mogą zachowywać osobniczą wrażliwość zdrowych komórek nabłonka i cytotoksyczny efekt radioterapii lub radiochemioterapii pozostaje w prostej relacji z nasileniem ostrego odczynu popromiennego zdrowej błony śluzowej.

Doktorantka wykazała, że chorzy niepalący żyją dłużej niż palący wyroby tytoniowe oraz że chorzy niepalący leczeni radiochemioterapią żyją najdłużej w całej ocenionej grupie. Rokownicze znaczenie nikotynizmu Autorka potwierdziła w analizie wieloczynnikowej.

Spośród licznych analizowanych przez Doktorantkę czynników rokowniczych w analizie wieloczynnikowej wpływ na ryzyko zgonu (poza sposobem leczenia) miały dwa powyższe czynniki – nikotynizm i ostry odczyn popromienny.

Dyskusja jest poprowadzona prawidłowo i stanowi znakomity przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat leczenia chorych na RGiS, w tym różnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania oraz kojarzenia radio- i chemioterapii, a także znaczenia nikotynizmu dla wyników leczenia chorych na RGiS i wystąpienia kolejnych pierwotnych nowotworów.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i niosą istotne przesłanie praktyczne. Wniosek nr 6, dotyczący znaczenia predykcyjnego zakażenia HPV w badanej grupie chorych wydaje się jednak nadmierny, bowiem ekspresję białka p16 w tkance guza oceniano zaledwie u 62% chorych na raka środkowego piętra krtani, a zależność raka od HPV potwierdzono jedynie u 9 ze 101 chorych.

Ocena piśmiennictwa i poprawności językowej

Całość pracy opatrzona jest 134 pozycjami piśmiennictwa, z których zdecydowana większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach. W dużej części są to prace opublikowane w ostatnim dziesięcioleciu. Sposób przywołania jest jednolity, z wyjątkiem nazw miesięcy, które nie zawsze są podane (a przecież większość systemów cytowania tej informacji nie wymaga) i pewnej dowolności w zakresie znaków odstępu. Nie podano cyfrowych identyfikatorów cytowanych prac (doi), aczkolwiek obecnie

jest to traktowane jako standard. Na pozycji nr 32 zacytowano publikację Profesor Didkowskiej podając nazwisko Dzikowska, co recenzentka potraktowała, oczywiście jako chochlik, ale podkreśla, aby Doktorantka uniknęła takiej niezręczności przy kolejnych publikacjach.

Dysertacja jest napisana poprawnym językiem z wykorzystaniem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna pracy idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki.

Bardzo wartościowym elementem pracy jest warstwa graficzna – czytelny i estetyczny podział tekstu oraz dopracowane w szczegółach wykresy i tabele.

Zwraca uwagę kilkukrotne rozwijanie skrótów, np. LI. Nie ma potrzeby ponownego rozwijania skrótów, nawet jeśli zostają po raz pierwszy zastosowane w kolejnym rozdziale. Odnotowano zróżnicowane przytaczanie oznaczenia badania – HN08, HN-08, HN08-PT lub HN-08-PT. Czy to jedynie chochlik czy zamierzone działanie? Brak oznaczenia w wykazie skrótów nie daje odpowiedzi.

Pojęcie „loko-regionalny”, które pojawia się na stronie 2 jest kolokwializmem i bardziej właściwe w pracy naukowej pisanej w języku polskim jest zastosowanie określenia „miejscowo-regionalny”, co zresztą Doktorantka czyni wielokrotnie w dalszej części manuskryptu.

Na stronie 3 Autorka wymienia geny, których patogenne warianty mogą mieć znaczenie dla wystąpienia RGiS i wyników ich leczenia. Recenzentka zwraca uwagę, iż nazwy genów przyjęto zapisywać kursywą. Jest to o tyle uzasadnione, iż wiele genów koduje jednoimienne białka i w takiej sytuacji zastosowanie kursywy porządkuje zapis.

Streszczenie nie zawiera Wstępu i Dyskusji. Nie jest to istotne odstępstwo, jednak zachowanie wszystkich części w streszczeniu ułatwia czytelnikowi odbiór pracy.

Uwagi językowe i edytorskie często odbierane są jako niepotrzebne i nadmierne, jednak pracę doktorską powinna cechować szczególna staranność. Te uwagi nie wpływają, oczywiście, na wartość merytoryczną dzieła i końcową całościową **pozytywną ocenę dysertacji**.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarz Doroty Książniak-Baran dotyczy ważnego zagadnienia. Przedmiotem rozprawy jest analiza istotnego problemu naukowego, a indywidualny wkład Doktorantki w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany.

Doktorantka wykazała się umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Praca stanowi unikatowy materiał edukacyjny, możliwy do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Wyniki analizy zostały już zaprezentowane w formie doniesienia plakatowego podczas kongresu ASTRO 2020. **Końcowa całościowa ocena dysertacji jest pozytywna.**

W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarz Doroty Księżniak-Baran, pt. **„Porównanie skuteczności i tolerancji jednoczasowej radiochemioterapii z samodzielnią, przyspieszoną radioterapią u chorych na średnio zaawansowanego raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi”** wykonana w Oddziale Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Gliwicach, pod opieką promotora - **prof. dr hab. med. Krzysztofa Skłodowskiego** spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lekarz Doroty Księżniak-Baran do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na podniesione w recenzji walory rozprawy, duży aspekt poznawczy i rzetelne opracowanie ważnego problemu medycznego, stawiam wniosek o wyróżnienie pracy przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

Łęgasz wykaszy wacemka

Barbara Radecka

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO