

Gdańsk, 10 lipca 2023

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
pt. „Porównanie skuteczności i tolerancji jednoczasowej radiochemioterapii
z samodzielną, przyspieszoną radioterapią u chorych na średnio
zaawansowanego raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi”
autorstwa lek. Doroty Księżniak-Baran

Raki regionu głowy i szyi stanowią szóstą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe na Świecie i są istotnym problemem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym w naszym kraju. Spośród ogółu rozpoznań histopatologicznych, zdecydowaną większość stanowią raki płaskonabłonkowe. Pomimo znacznych postępów dotyczących mechanizmów onkogenezy, poprawa wyników leczenia tych nowotworów na przestrzeni ostatnich lat była niewielka i dokonała się głównie dzięki badaniom określającym optymalne zastosowanie leczenia miejscowego, w tym przede wszystkim radioterapii. W tej sytuacji wybór tematu pracy doktorskiej lek. Doroty Księżniak-Baran – oceny skuteczności i działań niepożądanych radykalnej przyspieszonej radioterapii w porównaniu do radiochemioterapii – uważam za bardzo ważny klinicznie. Przedstawiona rozprawa doktorska jest wynikiem prospektywnego badania klinicznego z losowym doбором HN08, przeprowadzonego w Narodowym Instytucie Onkologii – Oddziale w Gliwicach.

Układ rozprawy jest typowy dla tego typu opracowań. Wstęp obrazuje duże oczytanie Doktorantki i Jej dobre przygotowanie do podjęcia zagadnień poruszanych w dalszych częściach pracy. Autorka szczegółowo omawia podstawy radiobiologiczne oraz wyniki leczenia z wykorzystaniem radioterapii chorych na raka regionu głowy i szyi, z uwzględnieniem najważniejszych badań klinicznych w aspekcie różnych sposobów frakcjonowania dawki. Szczegółowo zostały przedstawione dane dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem przyspieszonej radioterapii jak i jednoczasowej radiochemioterapii, oraz

zagadnienia zysku terapeutycznego w kontekście toksyczności leczenia. Doktorantka umiejętnie podsumowała przesłanki do podjęcia przedstawionego w rozprawie prospektywnego badania klinicznego HN08, które stanowi ważną kontynuację badań klinicznych prowadzonych w Oddziale Gliwickim Narodowego Instytutu Onkologii. Wstęp jest napisany wartkim językiem, poszczególne zagadnienia powiązane są w logiczny sposób, co umożliwia czytelnikowi przejrzyste zrozumienie podejmowanego tematu i dobrze go uzasadnia.

Cele i założenia badania zostały opisane w formie hipotezy badawczej – jako porównanie dwóch metod leczenia: samodzielnej przyspieszonej radioterapii oraz jednoczesnej radiochemioterapii. Doktorantka opisała kryteria włączenia do badania oraz uzasadniła wybór hipotezy badawczej, opisała charakterystykę grupy badanej oraz szczegółowo opisała zaproponowane w badaniu schematy terapeutyczne. Punktami końcowymi badania były: całkowity czas przeżycia, czas przeżycia bez objawów raka oraz czas przeżycia bez objawów raka w ognisku pierwotnym lub układzie chłonnym szyi. Metody statystyczne zostały dobrane i opisane prawidłowo, chociaż w mojej ocenie zabrakło szczegółowej oceny planowanej liczebności badania na podstawie jasnego zdefiniowania planu badawczego (tzn. *superiority* versus *non-inferiority* wraz z przyjętym założeniem różnic pomiędzy grupami). Do analizy wykorzystano oprogramowanie R, co jest ogólnie przyjętym i właściwym rozwiązaniem.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawione są obszernie w postaci opisowej oraz licznych tabel i rycin. Przedstawione wyniki leczenia są bardzo dobre i nie odbiegają od najlepszych publikacji w tej dziedzinie. Oprócz szczegółowej analizy wyników czasu przeżycia, kontroli miejscowej i kontroli regionalnej, zwraca uwagę bardzo dokładna analiza odczynów popromiennych oraz drugich pierwotnych nowotworów, co stanowi dużą wartość poznawczą. W pracy wykazano znamienne dłuższy czas przeżycia u chorych poddanych równoczesnej radiochemioterapii w porównaniu do samodzielnej radioterapii frakcjonowanej w sposób przyspieszony oraz nieznamienne statystycznie korzyść z zastosowania radiochemioterapii równoczesnej, nie zaobserwowano wpływu metody na prawdopodobieństwo zachorowania na drugi niezależny nowotwór. Rozdział wyniki zawiera również szczegółową jedno- i

wieloczynnikową analizę skuteczności leczenia w zależności od znanych czynników rokowniczych – lokalizacji nowotworu, zaawansowania klinicznego, etiologii HPV oraz historii palenia tytoniu.

W dyskusji Doktorantka szczegółowo omawia uzyskane wyniki na tle danych z piśmiennictwa, podsumowanych w tekście i w formie tabelarycznej. Ta część rozprawy świadczy o Jej dużej wiedzy i odczytaniu w zakresie omawianych zagadnień. Autorka zdaje sobie sprawę z ograniczeń pracy i ostrożnie formułuje wnioski pochodzące z analizy przedwcześnie zakończonego badania klinicznego. Dyskusja zawiera również szczegółowe dane dotyczące wyników badań klinicznych z zastosowaniem równoczesnej chemioterapii oraz omawia systemowe metody leczenia nowotworów głowy i szyi stosowane w skojarzeniu z radioterapią. W dyskusji omówiono również zaobserwowany związek pomiędzy wynikami leczenia a nasileniem ostrego odczynu popromiennego, oraz niekorzystny wpływ palenia tytoniu na skuteczność leczenia. W tekście rozdziału dopatrzyłem się drobnych nieścisłości – np. strona 58 „Porównano długość czasu do progresji (PFS) ...”. Czas do progresji choroby jest inaczej definiowany statystycznie niż czas przeżycia wolnego od progresji (progression-free survival, PFS) i terminy te nie są tożsame.

Wnioski z pracy zawarte są w punktach, które znajdują pełne odzwierciedlenie w treści pracy. Wszystkie z nich są wartościowe i mają znaczenie zarówno poznawcze jak i aplikacyjne. Założenie „jednakowej skuteczności przyspieszonej radioterapii i jednoczesnej radiochemioterapii” sformułowane we wniosku 1 uważam za niefortunne – do takiego założenia należałoby bowiem dobrać metodykę badania typu „*non-inferiority*” wraz z odpowiednio przyjętą wysoką liczebością. Pomimo tego niedociągnięcia, praca jest w mojej opinii znakomitą przykładową wykorzystania przez Doktorantkę możliwości badawczych Ośrodka o dużej tradycji prowadzenia prospektywnych badań klinicznych w zakresie nowotworów głowy i szyi i wykracza znacząco poza wymagania stawiane pracom doktorskim.

Piśmiennictwo obejmuje 134 aktualne i dobrze dobrane pozycje o zasadniczym znaczeniu dla treści rozprawy. Praca zawiera łącznie 16 tabel i 18 czytelnych rycin, których legendy zostały prawidłowo i czytelnie napisane.

Podsumowując, pomimo nielicznych niedociągnięć, przedstawiona do oceny rozprawa stanowi wartościowe rozwiązanie ważnego zagadnienia naukowego i stanowi istotny wkład w zakresie wiedzy na temat radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi. Praca ta w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim a nawet znacząco je przewyższa – jest bowiem podsumowaniem prospektywnego badania klinicznego o dużej wartości poznawczej i klinicznej, oraz przyczynia się do zdefiniowania obecnego standardu leczenia.

Podsumowując, stwierdzam jednoznacznie, że pomimo zgłoszonych uwag, rozprawa doktorska lek. Doroty Księżniak-Baran spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim. Wobec tego wnoszę o przyjęcie recenzowanej dysertacji doktorskiej i dopuszczenie jej do publicznej obrony. Biorąc pod uwagę wysoką wartość poznawczą i praktyczną rozprawy, wnioskuję do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. Rafał Dziadziuszko
Kierownik Kliniki Onkologii i Radioterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego