

Recenzja pracy doktorskiej lek. Doroty Księżniak-Baran pt.: „Porównanie skuteczności jednoczasowej radio-chemioterapii z samodzielnią, przyspieszoną radioterapią u chorych na średnio zaawansowanego raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi”.

Wyniki leczenia chorych na nowotwory regionu głowy i szyi są niezadowolające pomimo postępu w diagnostyce i metodach leczenia, wliczając w to zaawansowane metody chirurgiczne, radio-chemioterapię oraz leczenie molekularnie celowane. W ciągu kilku lat dochodzi do miejscowego nawrotu i/lub przerzutów odległych raka. Większość przypadków kwalifikowanych do leczenia onkologicznego z intencją wyleczenia, prezentuje w momencie rozpoznania wysoki stopień zaawansowania choroby. Również trwałe następstwa leczenia w okresie obserwacji mogą być skutkiem destrukcyjnego działania choroby jak i samego leczenia, które najczęściej jest skojarzone i bardzo agresywne (okaleczające resekcje chirurgiczne, popromienna dystrofia tkanek). Powikłania leczenia onkologicznego zdecydowanie obniżają jakość życia pacjentów, wliczając w to upośledzenie odżywiania, funkcje oddychania oraz narządów zmysłów.

Poszukiwanie nowych, skutecznych i lepiej tolerowanych metod leczenia jest aktualnym tematem badań.

W tym kontekście wybór tematu pracy jest właściwy i aktualnie potrzebny w praktyce klinicznej.

Przedmiotem prezentowanej dysertacji jest retrospektywna analiza łącznie grupy 101 chorych na średniozaawansowanego raka regionu głowy i szyi w stopniu zaawansowania T2 – T4a N0-N2, którzy uczestniczyli w randomizowanym badaniu klinicznym HN08-PT prowadzonym w I Klinice Radioterapii i Chemioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 2008 – 2013.

Przedłożony do oceny manuskrypt napisany jest w sposób przejrzysty i logiczny, zawiera 111 stron maszynopisu i posiada układ typowy dla dysertacji doktorskich. Zawiera 18 rycin i 16 tabel, które są

umieszczone w tekście, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autorka cytuje 134 pozycje piśmiennictwa.

Wstęp pracy stanowi obszerne i szczegółowe opracowanie poglądowe, dotyczące aktualnej wiedzy na temat wymienionych jednostek chorobowych poddanych analizie badawczej. Doktorantka szczegółowo omawia czynniki prognostyczne, podstawy radiobiologiczne przyspieszonej repopulacji komórek płaskonabłonkowego RGiS (dowody biologiczne, mechanizmy komórkowe, parametry kinetyki komórkowej). Opisuje również szczegółowo standardy leczenia chorych z tym rozpoznaniem.

Wprowadzenie porusza zatem wszystkie ważne aspekty omawiane w pracy doktorskiej. Doktorantka jako praktyk kliniczny przedstawia problemy decyzyjne w sposób wskazujący na jej obszerną wiedzę i doświadczenie kliniczne w tym zakresie, szczególnie w kontekście podjętych badań.

W rozdziale „Cel i założenia badania”, Doktorantka jasno i poprawnie precyzuje hipotezy badawcze oraz cele swojej dysertacji. Zakłada porównanie dwóch metod leczenia: samodzielnej radioterapii frakcjonowanej w sposób przyspieszony- ciągły, codziennie jedna frakcja 1,8 Gy przez 7 dni w tygodniu do dawki całkowitej 72 Gy w 40 frakcjach w czasie 40 dni leczenia w porównaniu z jednoczasową radio-chemioterapią (frakcjonowanie w sposób konwencjonalny codziennie jedna frakcja 2,0 Gy przez 5 dni w tygodniu do dawki całkowitej 70 Gy w 35 frakcjach w czasie 49 dni leczenia i chemioterapią cisplatyną w dawce 100 mg/m² co 21 dni w trakcie radioterapii.

Doktorantka poprawnie uzasadnia założenia projektu, którego podstawą były wnioski wynikające z wcześniejszych badań własnych oraz obszernej metaanalizy opublikowanej w czasopiśmie „Lancet”, że obie powyższe metody leczenia chorych będą w praktyce klinicznej alternatywne pod względem wyboru. Zastąpienie chemioterapii przyspieszonym napromienianiem pozwoliłoby leczyć skutecznie pacjentów posiadających przeciwwskazania do podawania pochodnych platyny oraz niewyrażających zgody na leczenie systemowe.

Kolejny rozdział „Materiał i metody”, identyfikuje badane grupy, szczegółowo opisuje charakterystykę chorych oraz metody leczenia oraz dobór chorych do poszczególnych podgrup. Precyzyjnie zostały zdefiniowane metody badań oraz sposób przeprowadzania i interpretacji wyników. W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo i obszernie definiuje zastosowane kryteria oceny naukowej. W tym aspekcie dobór chorych, zastosowane analizy statystyczne oraz założenia badawcze prezentowanej pracy, w mojej opinii są w pełni uzasadnione i rzeczowe.

Rozdział pracy „Wyniki” to obszerne i przejrzyste omówienie badania. W 16 rycinach i 7 tabelach Doktorantka ukazuje skuteczność leczenia w obu badanych metodach. Prezentacja wyników porównawczych w postaci wykresów Kaplana-Meyera znacząco ułatwia ocenę.

Autorka dokonała oceny porównawczej szerokiego panelu parametrów dla obu badanych metod leczenia. Szczególnie warte podkreślenia jest stwierdzenie, że miejscowy nawrót choroby potwierdzono w 26% przypadków po zastosowaniu radioterapii przyspieszonej w porównaniu z 15% przypadków poddanych jednoczasowej radio-chemioterapii. Podobnie przerzuty odległe rozpoznano u 9% chorych z pierwszej podgrupy w porównaniu z 6% chorych z drugiej. Zatem do wznowy oraz odległych przerzutów raka dochodziło częściej po zastosowaniu radioterapii przyspieszonej niż po jednoczasowej radio-chemioterapii. Również mediany przeżyć całkowitych pacjentów po zastosowaniu radioterapii przyspieszonej były niższe niż po zastosowaniu metody skojarzonej, odpowiednio 40 mies. vs 60 mies.

Jest to dobrze napisany rozdział, który świadczy o umiejętności krytycznego podejścia do prezentacji wyników własnych badań.

W rozdziale „Dyskusja”, Doktorantka umiejętnie przeanalizowała otrzymane wyniki oraz odniosła je do danych z literatury polskiej i światowej. Wykorzystała w pracy właściwie dobrane piśmiennictwo, odpowiednio cytując poszczególne pozycje. Również wykazała się właściwym spojrzeniem z punktu widzenia praktyka klinicznego, szczególnie że dane stanowiące materiał niniejszej rozprawy były zebrane retrospektywnie.

Doktorantka w pełni zrealizowała postawione cele badawcze.

W rozdziale pt. „Wnioski” jasno przedstawiono podsumowanie wynikające z przeprowadzonych analiz, w tym kilka ważnych z punktu widzenia klinicznego. Chemioterapia cisplatyną w trakcie radioterapii konwencjonalnej redukuje ryzyko wznowy miejscowej, regionalnej i przerzutów odległych. Korzyść kliniczna związana z dodaniem 2-3 dawek chemioterapii cisplatyną do radioterapii konwencjonalnej, powinna być rekomendowaną metodą leczenia chorych na raka krtani i gardła dolnego. Natomiast chorzy z rakiem gardła środkowego z HPV (-) są dobrymi kandydatami do leczenia metodą radioterapii przyspieszonej, szczególnie gdy występują przeciwwskazania do leczenia systemowego.

Streszczenia polsko- i angielskojęzyczne nie budzą zastrzeżeń.

Pracę kończy obszerne zestawienie piśmiennictwa, w tym pozycje z ostatnich 5 lat. Wykorzystana bibliografia potwierdza rzetelną analizę tematu, będącego przedmiotem pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska jest pracą wyróżniającą się, ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, precyzyjny opis oraz przedstawienie problemu i wyników własnych. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mające znaczenie dla praktyki klinicznej.

W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego, wniosek o dopuszczenie lek. Doroty Księżniak-Baran do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. med. Krzysztof Roszkowski
specjalista onkologii radioterapii
47 66 57 0

17.07.2023