



**Recenzja dorobku naukowego dr Doroty Kiprian wykonana na prośbę Rady Naukowej
Narodowego Instytutu Onkologii im . Marii Skłodowskiej-Curie-Państwowego Instytutu
Badawczego w Warszawie.**

Dr Dorota Kiprian ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w 1987 roku. Tytuł specjalisty I stopnia w zakresie radioterapii uzyskała w 1992 roku, a tytuł specjalisty II stopnia z zakresu radioterapii onkologicznej uzyskała w 1995 roku.

Po ukończeniu stażu podyplomowego w 1988 roku została zatrudniona w Klinice Radioterapii, w której pracowała do 1995 roku. Od 1995 roku do 2005 roku pracowała jako starszy asystent naukowy w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi, Onkolog Radioterapeuta, a w latach 2005-2014 jako adiunkt w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi.

Od 2014 roku do chwili obecnej jest zastępcą Kierownika Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi, od 2016 roku Naczelnym Specjalistą Radioterapeutą, a od 2022 roku kierownikiem Zakładu Radioterapii I.

Dyplom doktora nauk medycznych uzyskała w 2005 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Dysfunkcja dużych gruczołów ślinowych u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi”.

Ocena dorobku naukowego dr Doroty Kiprian

Jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r dr Dorota Kiprian przedłożyła monografię dotyczącą czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła.

Założeniem pracy było wykazanie związku nowotworu jamy ustnej z zakażeniem wirusem HPV.

Celem badań było:



- 1) Określenie czynników prognostycznych, które wpływają na zmienne czasu przeżycia chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła;
- 2) Analiza wpływu wybranych czynników histoklinicznych na zmienne czasu przeżycia w zależności od statusu HPV;
- 3) Ocena znaczenia prognostycznego ekspresji białka p16 i obecności DNA HPV w oparciu o PCR;
- 4) Ocena niepowodzeń leczenia;
- 5) Określenie subpopulacji pacjentów, u których zasadne byłoby rozważenie modyfikacji leczenia lub algorytmu badań kontrolnych po jego zakończeniu, 6) Analiza wpływu podania skumulowanej dawki cisplatyny na zmienne czasu przeżycia z uwzględnieniem zależności od zakażenia HPV.

Raki HPV zależne występują zazwyczaj u osób młodszych, które nie nadużywają tytoniu i alkoholu. Istotną rolę w etiopatogenezie tych nowotworów mają zachowania seksualne. Raki HPV zależne rozwijają się trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, zazwyczaj po 10 latach od zakażenia. U chorych na raka HPV zależnego w momencie rozpoznania występują zaawansowane przerzuty do węzłów chłonnych; wykazują one większą wrażliwość na radiochemioterapie.

Materiał badań stanowiło 220 chorych leczonych z założeniem radykalnym z powodu raka ustnej części gardła w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi w latach 2007-2020. W badanej grupie było 170 mężczyzn i 50 kobiet w wieku od 27 do 84 lat. Średnia wieku 58,3.

Metodyka badań obejmowała badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji ogniska pierwotnego i lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego z określeniem statusu zakażenia HPV i ekspresji białka p16. Celem określenia zaawansowania klinicznego wykonano TK lub MR, USG szyi, RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach lub TK klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, a w przypadku konieczności poszukiwania ogniska pierwotnego badanie PET-TK.



Najczęstsza lokalizacją rozwoju raka był migdałek podniebienny, który był miejscem wyjścia nowotworu u 156 chorych. Następujące lokalizacje raka to: podstawa języka u 35 chorych, a u pozostałych 29 były to inne struktury ustnej części gardła.

W grupie chorych poddanych analizie obecność wirusa HPV w tkance nowotworowej stwierdzono u 144 chorych, u pozostałych 76 wynik był ujemny.

Chorzy byli zakwalifikowani do samodzielnego napromieniania lub skojarzonej z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej. 125 chorych zostało zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego chemioradioterapii.

Mediana przeżyć całkowitych po 12 miesiącach wynosiła 84,5%. Przeżycia wolne od progresji w tym czasie wynosiły 74,9%. W grupie badanej 66,3% przeżyło 3 lata, a 58,2% pięć lat. Czas wolny od choroby wynosił odpowiednio: 60,1% oraz 53% w całej grupie badanej.

Czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego w analizowanej grupie chorych okazała się infekcja wirusem HPV. Kolejnym ważnym czynnikiem okazała się lokalizacja pierwotna nowotworu. Chorzy u których miejscem wyjścia nowotworu był migdałek podniebienny żyli znamienne statystycznie dłużej w porównaniu do chorych z inną lokalizacją wyjściową nowotworu.

Bardzo dobry stopień sprawności ECOG „0” wiązał się również z dłuższym czasem przeżycia całkowitego, jak również brak czynnego procesu nowotworowego w badaniu kontrolnym po 3 miesiącach od leczenia. Niższe zaawansowanie kliniczne oraz mniejsza liczba chorób współistniejących miały wpływ na długość przeżycia.

Porównano pacjentów z rakami HPV zależnymi i niezależnymi w odniesieniu do rokowania. Stwierdzono, że w grupie raków u w migdałku. Nie odnotowano różnic dotyczących przeżycia całkowitego i wolnego od progresji w zależności od zaawansowania miejscowego nowotworu, czyli cechy T. W odniesieniu do cechy N w grupie chorych z HPV niezależnym rakiem ustnej części gardła różnica co do odsetka przeżyć całkowitych i wolnych od progresji między grupami N0-N1 a grupa N2 była niewielka, z istotnym spadkiem przeżywalności dla grupy N3.



Porównując obie grupy chorych pod kątem wpływu stanu sprawności WHO na ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń zauważono zdecydowane różnice. W grupie chorych z HPV ujemnymi nowotworami wpływ stanu sprawności nie był istotny statystycznie, w grupie chorych z nowotworami HPV dodatnimi stan sprawności WHO I związany był z wyższym ryzykiem zgonu oraz wystąpienia progresji, przede wszystkim lokoregionalnej.

Wysokość skumulowanej dawki cisplatyny nie wywierała wpływu na przeżycia całkowite, ale wywierała wpływ na przeżycia wolne od progresji w całej analizowanej grupie. Nie odnotowano wpływu intensywności dawki cisplatyny w nowotworach HPV niezależnych.

W podsumowaniu można stwierdzić, że wśród chorych na raki ustnej części gardła najlepsze rokowanie związane jest z zakażeniem wirusem HPV, lokalizacją guza pierwotnego w migdałku i bardzo dobrym stanem sprawności. Zaawansowanie kliniczne nowotworu ma mniejsze znaczenie.

Prace kończy pięć wniosków, które wynikają z przeprowadzonej analizy retrospektywnej. Trzy pierwsze wnioski są istotne dla programowania leczenia natomiast dwa ostatnie stanowią komentarz do uzyskanych wyników z przeprowadzonych analiz.

W podsumowaniu recenzji przedłożonej mi monografii dotyczącej leczenia raków części ustnej gardła, uważam że stanowi ona samodzielny wkład Habilitantki w diagnostykę i leczenie nowotworów związanych z zakażeniem wirusem HPV.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.

Dr med. Dorota Kiprian jest autorem 40 prac oryginalnych o łącznym IF=22,666 oraz 1541 punktów MEiN, index Hirscha =6.

Miarą Jej aktywności naukowej jest udział w 21 zjazdach międzynarodowych i 32 krajowych.

Najważniejsze osiągnięcia naukowe dotyczą:

- dysfunkcji ślinianek po leczeniu napromienianiem oraz kserostomii i jej wpływu na jakość życia pacjentów;



- leczenia skojarzonego raka krtani w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego oraz ocena wyników i tolerancji zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd u chorych na lokoregionalnie zaawansowanego raka krtani i krtaniowej części gardła;
- oceny stanu zapalnego błon śluzowych oraz reaktywnych postaci EBV i innych wirusów u chorych napromienianych lub leczonych metodą skojarzoną;
- stworzenia standardów postępowania w leczeniu przerzutów czerniaka do mózgu;
- udziału w stworzeniu standardów leczenia raka podstawnokomórkowego skóry.

Ocena działalności dydaktycznej

Dr med. Dorota Kiprian była promotorem pomocniczym czterech ukończonych i obronionych rozpraw doktorskich.

W latach 2009-2011 prowadziła zajęcia dla studentów II Wydziału Lekarskiego WUM. Od 2009 roku prowadzi wykłady w ramach kursów CMKP. Wykłady na kursach doskonalących (PTOK/CMKP, CMKP).

Osiągnięcia organizacyjne dr med. Doroty Kiprian

- W latach 1994-1996 współorganizator pracy zespołowej w nowopowstałej Klinice Nowotworów Głowy i Szyi.
- W latach 2006-2019 członek zespołu ds. Audytów przy Ministrze Zdrowia w dziale „Procedury radioterapii i brachyterapii oraz terapii izotopowej”.
- W 2011 roku współorganizator pracy zespołowej w Centrum Radiochirurgii Gammaknife.
- Od 2016 roku Naczelny Specjalista Radioterapeuta.
- Pomysłodawca utworzenia Centrum Radioterapii Nowotworów Wieku Dziecięcego.
- Wprowadzenie zasad prehabilitacji do radioterapii z uwzględnieniem etapu przygotowania chorego do leczenia.
- Pomysłodawca i Prezes Polskiego Towarzystwa Terapii Wspomagającej w Onkologii „Ocalić Jakość Życia”.



Poddając ogólnej ocenie dorobek naukowy, działalność naukową, dydaktyczną oraz organizacyjną dr n. med. Doroty Kiprian, stwierdzam, że w pełni zasługują na pozytywną opinię w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego. Zarówno publikowane dotychczas prace Kandydatki jak i Jej osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego „Czynniki predykcyjne i prognostyczne w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego” są rzetelnym wkładem w rozwój radioterapii w Polsce .

Zatem zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej w Warszawie o dopuszczenie dr Doroty Kiprian do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


Kierownik
Kliniki Otorynolaryngologii Dziecięcej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
prof. dr hab. n. med. Artur Niedzielski