

dr hab. n. med. Wojciech Wysocki, prof. KAIFM
Kierownik Katedry Chirurgii
Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego
w Krakowie

Kraków, 24 kwietnia 2024 r.

**Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz
osiągnięcia naukowego dr med. Doroty Kiprian pod tytułem „Czynniki predykcyjne i prognostyczne
w rakach ustnej części gardła – ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia wirusem
brodawczaka ludzkiego”**

Dr med. Dorota Kiprian jest lekarzem i wieloletnim pracownikiem Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Dyplom lekarski uzyskała na Akademii Medycznej w Warszawie w 1987 roku, w kolejnych latach rozwijając karierę zawodową i zdobywając pierwszy oraz drugi stopień specjalizacji w zakresie radioterapii onkologicznej. Dr Kiprian przez wiele lat pracowała w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi, w ostatnich latach pełniąc funkcję zastępcy kierownika tej jednostki. Ponadto w 2016 roku została powołana do funkcji Naczelnego Specjalisty Radioterapeuty w NIO-PIB w Warszawie (co dobitnie poświadcza Jej znaczące doświadczenie zawodowe). Od 2 lat pełni ponadto funkcję Kierownika Zakładu Radioterapii 1 w NIO-PIB w Warszawie. Pani dr med. Kiprian od 13 lat jest także ordynatorem oddziału radioterapii w Centrum Radioneurochirurgii GammaKnife w Warszawie.

Jednocześnie z rozwojem zawodowym dr Kiprian rozwijała swoją aktywność naukową, stopniowo zwiększając aktywność publikacyjną. W 2005 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych na podstawie pracy pod tytułem „Dysfunkcja dużych gruczołów ślinowych u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi” (pracę napisano pod kierunkiem prof. dr hab. med. Andrzeja Kaweckiego). Praca doktorska była rezultatem własnego opracowanego przez dr Kiprian protokołu badania prospektywnego, który miał na celu ocenę mechanizmów powstawania kserostomii za pomocą scyntygrafii dynamicznej jako metody obiektywnej i subiektywnej oceny nasilenia zaburzeń wydzielania śliny u chorych poddawanych napromienianiu z powodu nowotworów narządów głowy i szyi.

Dr med. Dorota Kiprian przez cały okres pracy zawodowej regularnie z powodzeniem ubiegała się o stypendia naukowe i zawodowe pozwalające na podnoszenie swoich kwalifikacji jako lekarza oraz naukowca – między innymi brała udział w wielu kursach European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) oraz International Atomic Energy Agency (IAEA). W latach 90. ubiegłego wieku była stypendystką programu TEMPUS, który był wiodącym europejskim programem wymiany akademickiej pomiędzy krajami wówczas określanymi jako „zachodnie” a krajami Europy Środkowej, które niewiele wcześniej odzyskały faktyczną niepodległość. Dzięki temu dr Kiprian uczestniczyła w pionierskich próbach klinicznych dotyczących oceny ruchomości oddechowej narządów położonych w klatce piersiowej w czasie napromieniania w ośrodku onkologicznym w Antwerpii. Ponadto dr Kiprian zajmowała się technikami wysokokonformalnymi, przebywając na stypendium w ośrodku w Brukseli. Wyjazdy szkoleniowe i stypendia oraz kursy, w których dr Kiprian uczestniczyła, skutkowały wprowadzaniem w macierzystym krajowym ośrodku nowych metod leczenia, takich jak napromienianie techniką modulacji intensywności wiązki (IMRT) w leczeniu nowotworów rejonu głowy i szyi. Co więcej, Dorota Kiprian łącząc zainteresowania naukowe z praktyką lekarską wprowadziła w macierzystym ośrodku technikę przyspieszonego napromieniania SIB-IMRT (technikę jednoczesnego zintegrowanego boostu w napromienianiu nowotworów rejonu głowy i szyi), która umożliwia podanie biologicznie wyższej dawki w obszarze makroskopowego nacieku nowotworowego jednocześnie oszczędzając tkanki zdrowe. Była także autorką protokołu klinicznego zastosowania techniki SIB-IMRT w skojarzeniu z jednoczesną chemioterapią w leczeniu zaawansowanych nowotworów obszaru głowy i szyi, co skutkowało adaptacją techniki radiochemioterapii opartej na cisplatynie do rutynowej praktyki klinicznej u określonej grupy chorych spełniających opracowane kryteria do zastosowania tego typu leczenia.

W czasie swojej pracy badawczej dr Kiprian partycypowała także w międzyinstytucjonalnych działaniach naukowych – współpracowała z Katedrą Fizjologii Zwierząt Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego prowadzoną przez profesora Tomasza Motyla w projekcie dotyczącym oceny ekspresji białek z rodziny BCL-1 i BAX w tkankach pobranych z migdałków podniebiennych u chorych leczonych z zamiarem radykalnym z powodu raka migdałka podniebiennego.

W 2006 r. dr Kiprian została ekspertem Konsorcjum Rozwoju Hadronoterapii w Polsce; dwukrotnie była stypendystką naukową w obszarze terapii protonowej, m.in. w pierwszym ośrodku protonoterapii na świecie w Loma Linda University w USA. Przez kolejne dwie dekady Dorota Kiprian pełni istotną rolę w krajowych gremiach kształtujących rozwój tej nowoczesnej metody leczenia nowotworów w Polsce (w ostatnich kilku latach jako członek zespołu eksperckiego ds. oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych

poza narządem wzroku AOTMIT oraz członek zespołu do spraw opracowania strategii protonoterapii w Polsce powołanego przez Ministra Zdrowia w 2019 roku).

Dorota Kiprian aktywnie uczestniczyła w pracach sekcji międzynarodowego towarzystwa naukowego Multinational Association of Supportive Care in Cancer, której zakres działania obejmował powikłania w jamie ustnej po leczeniu onkologicznym (ekspert zespołu „Oral Care” MASCC). Podobnie jak w przypadku innych, omówionych wcześniej aktywności, dr Kiprian umiejętnie implementowała zdobytą podczas zagranicznych szkoleń i stypendiów wiedzę w kraju doprowadziła do powołania w Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej. Działalność tej organizacji jest wielokierunkowa: od tworzenia rekomendacji eksperckich dla lekarzy po przygotowywanie poradników dla pacjentów (kolorowa broszura „Ocalić Uśmiech”). Dr Kiprian została także zaproszona do European Oral Care in Cancer Group w celu współtworzenia europejskich zaleceń w tym zakresie.

Wiele działań dr Doroty Kiprian charakteryzuje troska o okołoterapeutyczną pomoc dla chorych na nowotwory. Świetną ilustracją tej cechy działalności zawodowej, lekarskiej i jednocześnie ludzkiej Pani Doktor Kiprian jest założenie z Jej inicjatywy w 2019 r. Polskiego Towarzystwa Terapii Wspomagającej w Onkologii „Ocalić Jakość Życia”, którego obecnie jest Prezesem.

Osiągnięcie naukowe

Przedstawiono mi do oceny monografię habilitacyjną, która dotyczy analizy czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu raka ustnej części gardła. Dzieło to ukazało się jako suplement do pisma Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY (2023; 8[2]). Tematyka ta jest istotna z uwagi na narastający problem kliniczny z tym nowotworem, wynikający z wzrastającej liczby zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. Autorka wyszła z założenia, że u osób leczonych z powodu tego nowotworu obserwuje się korzystniejsze – w porównaniu do chorych na inne typy raków głowy i szyi – rokowanie. Stanowiło to podstawę do podjęcia kontrolowanych badań klinicznych, których intencją była deeskalacja intensywności leczenia opartego od wielu lat na jednoczesnej chemioradioterapii w tej konkretnej grupie pacjentów. Koncepcja ma nowatorski charakter, bowiem dotychczas w Polsce nie zostały opublikowane prace omawiające wpływ infekcji wirusem HPV na wyniki leczenia w tak dużej liczbie grupie badanej, poddanej jednolitemu protokołowi leczenia według opracowanego przez dr med. Dorotę Kiprian protokołu terapeutycznego. Dodatkowym atutem podjętych badań jest długi okres obserwacji. Autorka założyła kilka ważnych klinicznie celów prowadzonych badań – wymienię jedynie kilka wybranych: 1) określenie czynników prognostycznych, które wpływają na czas przeżycia chorych leczonych z

powodu raka ustnej części gardła; 2) ustalenie roli wybranych czynników histoklinicznych na czas przeżycia w zależności od statusu HPV; 3) ocenę znaczenia prognostycznego ekspresji białka p16 i obecności DNA HPV w oparciu o PCR; 4) analizę przyczyn niepowodzeń leczenia; 5) określenie subpopulacji pacjentów, u których zasadne byłoby rozważenie modyfikacji leczenia lub algorytmu badań kontrolnych po jego zakończeniu; 6) analizę wpływu podania skumulowanej dawki cisplatyny na czas przeżycia z uwzględnieniem zależności od zakażenia HPV.

Autorka do badania retrospektywnie włączyła grupę 220 chorych (średni wiek 58 lat; 170 mężczyzn, 50 kobiet) leczonych z założeniem radykalnym z powodu raka ustnej części gardła w latach 2007-2020. Najczęstszą lokalizacją rozwoju raka był migdałek podniebienny (156 chorych), rzadziej podstawa języka (35 chorych) i inne lokalizacje. W grupie chorych poddanych analizie obecność wirusa HPV w tkance nowotworowej stwierdzono u 144 chorych u pozostałych 76 wynik był ujemny.

W pracy badawczej stanowiącej monografię habilitacyjną dr Kiprian wykazała, że niezależnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego w analizowanej grupie chorych na raka ustnej części gardła okazała się m.in. infekcja wirusem HPV, stopień sprawności oraz lokalizacja pierwotna nowotworu, a także niski stopień jego zróżnicowania. Ważnym niezależnym czynnikiem prognostycznym okazał się brak czynnego procesu nowotworowego w badaniu kontrolnym po 3 miesiącach od leczenia, czyli całkowita regresja miejscowa (zarówno u chorych HPV zależnych, jak i HPV niezależnych). Autorka wykazała także, że w grupie raków HPV zależnych lepsze rokowanie wiązało się z pierwotną lokalizacją nowotworu w migdałku w porównaniu do pozostałych umiejscowień. Zjawiska tego nie stwierdzono w przypadku raków HPV niezależnych. Elementem przeprowadzonych badań było także ustalenie, że korzystne rokowanie znamienne wiąże się ze zgodnym oznaczeniem ekspresji białka p16 i wykryciem wirusa w badaniu PCR. Chorzy, u których nie wykazano zgodności w obu oznaczeniach molekularnych cechowali się znamienne gorszym rokowaniem. Zdaniem dr med. Doroty Kiprian wskazuje to na celowość wykonywania obu oznaczeń molekularnych w kierunku infekcji HPV, przede wszystkim w badaniach dotyczących deeskalacji intensywności leczenia. Autorka stwierdziła także, że wysokość skumulowanej dawki cisplatyny nie wpływa na przeżycia całkowite, ale rola wysokości tej dawki jest bardziej istotna u chorych na raka HPV zależne.

Rozległe i wielokierunkowe analizy i ich wyniki pracy dr med. Doroty Kiprian świadczą jednoznacznie o konieczności eskalowania intensywności leczenia w rakach HPV niezależnych, w przypadku których dotychczasowe standardy przynoszą niezadawalające efekty. Z kolei chorzy na raki HPV zależne z pierwotną lokalizacją w migdałku, będący w bardzo dobrym stopniu sprawności, mogą być rozważani w dalszych badaniach dotyczących deeskalacji leczenia. Dodatkowym elementem, który powinien być brany pod uwagę w kwalifikacji jest jednoczesna ocena ekspresji p16 oraz DNA HPV, których to oznaczeń zgodny wynik przekłada się na znamienne lepsze rokowanie.

Ważną konstatacją dr Kiprian jest spostrzeżenie, że podstawowym problemem w rakach HPV niezależnych jest wyleczalność lokoregionalna (główny problem w tej grupie stanowią nawroty lokoregionalne po leczeniu lub *leasio non sanata*), w przeciwieństwie do raków HPV zależnych, w których w znacznym odsetku przypadków udaje się co prawda osiągnąć trwałą kontrolę miejscową i lokoregionalną, natomiast istnieje ryzyko przerzutów odległych ujawniających się nawet parę lat po leczeniu.

Te różnice wykazane w monografii przez Dorotę Kiprian sugerują konieczność szczególnego zwrócenia uwagi na ocenę ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych w grupie chorych na raka HPV niezależnego. Krytyczne znaczenie oceny efektu terapeutycznego po upływie 2-3 miesięcy potwierdza celowość dokładnej diagnostyki w tym przedziale czasowym uwzględniającej, oprócz standardowego badania przedmiotowego, fiberoskopię górnych dróg oddechowych oraz TK lub MR twarzoczaszki. Autorka zauważa, że w przypadku niewyleczenia w grupie chorych na HPV zależnego raka ustnej części gardła powinno się rozszerzyć algorytm badań kontrolnych o badania obrazowe oceniające chorego pod kątem przerzutów odległych.

Badanie dr Kiprian może stanowić podstawę do zmiany obecnych rekomendacji klinicznych, które – jak dotąd – nie różnicują protokołu nadzoru po leczeniu w zależności do statusu infekcji HPV. To spostrzeżenie ma bez wątpienia fundamentalne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Pozostałe osiągnięcia naukowe i badawcze

W odniesieniu do **POZOSTAŁEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ I BADAWCZEJ** Dorota Kiprian jest autorem lub współautorem 40 prac oryginalnych opublikowanych w całości w czasopismach recenzowanych. **Łączny współczynnik oddziaływania (*impact factor*) wszystkich publikacji wynosi 22,6 oraz 1541 punktów MEiN; wskaźnik Hirscha (obliczony w listopadzie 2023 r.) wyniósł 6.** Doktor Dorota Kiprian jest także autorem lub współautorem 9 rozdziałów w podręcznikach i monografiach. W recenzowanych czasopismach dr Kiprian opublikowała 4 prace poglądowe, a także 8 publikacji pełnotekstowych w suplementach do czasopism. Jest autorem lub współautorem przeszło 50 oryginalnych doniesień zjazdowych opublikowanych w formie streszczeń w anglojęzycznych i polskojęzycznych recenzowanych czasopismach. Ponadto na krajowych i zagranicznych kongresach medycznych przedstawiła łącznie 87 doniesień ustnych i plakatowych, a także wygłosiła 54 wykłady plenarne na zaproszenie organizatorów różnych naukowych i edukacyjnych spotkań medycznych.

Dorota Kiprian partycypowała w wielośrodkowych badaniach naukowych, m.in.: 1) w międzynarodowym badaniu klinicznym prowadzonym przez grupę „Quality of life” EORTC; 2) w

międzynarodowym badaniu III fazy kierowanym przez prof. L. Petersa dotyczącym kojarzenia standardowej radiochemioterapii z cytotoksyną hipoksychną, tirapazaminą, u chorych na raki narządów głowy i szyi; 3) w badaniu klinicznym FULCRUM dotyczącym kojarzenia radiochemioterapii z niskocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; 4) w grantie NCBiR POIR.04.01.02-00-0149/16 (jako kierownik; współpraca z firmą Adamed); 5) w randomizowanym prospektywnym badaniu „ONKOKOSMETYKI” mającym na celu opracowanie innowacyjnych kompozycji dermatologicznych do stosowania w trakcie radioterapii; 6) w badaniu obserwacyjnym „Ocena skuteczności wyrobów medycznych stosowanych w zapobieganiu i leczeniu wczesnych zmian popromiennych skóry u chorych leczonych napromienieniem – badanie obserwacyjne” (firma VERO 05/2022–04/2023).

W zakresie **AKTYWNOŚCI DYDAKTYCZNEJ** należy wskazać prowadzenie zajęć klinicznych dla studentów wydziału lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (**dydaktyka przeddyplomowa**), a także kursy i szkolenia organizowane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego oraz stowarzyszenia lekarskie (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Chirurgii Szczękowej) dla lekarzy w trakcie specjalizacji (**dydaktyka podyplomowa**). Dr med. Dorota Kiprian pełniła także rolę **promotora pomocniczego** w 4 przewodach doktorskich, kierowała także procesem pozyskiwania specjalizacji z zakresu radioterapii onkologicznej przez kilku lekarzy. Przedstawiony w tym akapicie obszar aktywności dydaktycznej oceniam bardzo dobrze.

DZIAŁANOŚĆ ORGANIZACYJNA dr Kiprian obejmuje trudne zadania organizowania nowych jednostek terapeutycznych (np. Klinika Nowotworów Głowy i Szyi w ówczesnym Centrum Onkologii w Warszawie oraz Centrum Radiochirurgii Gammaknife w Warszawie, Zakład Radioterapii i Oddział Radioterapii Siedleckiego Centrum Onkologii). Ponadto dr Kiprian jako wieloletni Naczelnny Specjalista Radioterapeuta z powodzeniem reorganizowała strukturę wielkiego szpitala onkologicznego w obszarze radioterapii, a także była inicjatorką Centrum Radioterapii Nowotworów Wieku Dziecięcego. Dr Kiprian była także pomysłodawcą powstania i redaktorem naczelnym kwartalnika „Onkolog”, który ukazywał się wiele lat i miał charakter bezpłatnego czasopisma branżowego dla społeczności polskich onkologów. Przedstawiony w tym akapicie obszar aktywności organizacyjnej uważam za wyróżniający się.

Wniosek końcowy

Dr med. Dorota Kiprian jest lekarzem i badaczem o wielokierunkowych zainteresowaniach, co znajduje wyraz w zróżnicowanej tematyce Jej publikacji i badań. Monografia habilitacyjna jest

rozległym, wieloaspektowym, metodologicznie poprawnym i merytorycznie wartościowym wkładem Autorki w wiedzę medyczną; wiele elementów tej pracy, w tym w szczególności wpływ infekcji wirusem HPV na wyniki leczenia w tak dużej licznie grupie badanej, poddanej jednolitemu protokołowi leczenia według opracowanego przez dr med. Dorotę Kiprian protokołu terapeutycznego, ma nowatorski charakter w warunkach krajowych. Osiągnięcia organizacyjne dr Kiprian uważam za wyróżniające się – wszak organizowała kilka doskonale działających ośrodków radioterapii. Na podkreślenie zasługuje w mojej ocenie także umiejętność implementacji wiedzy zdobytej podczas szkoleń i stypendiów zagranicznych w ośrodku macierzystym (liczne przykłady podano w autoreferacie oraz w skórcie w niniejszej recenzji). Moje uznanie jako lekarza budzi naukowe oraz praktyczne zainteresowanie dr med. Doroty Kiprian następstwami leczenia onkologicznego (suchość jamy ustnej, odczyny skórne popromienne), co niestety nie jest regułą wśród onkologów praktyków. Tym bardziej chcę tę część badawczej i lekarskiej Jej aktywności podkreślić.

Na podstawie przeprowadzonej przeze mnie oceny monografii habilitacyjnej stanowiącej odrębne osiągnięcie naukowe dr med. Doroty Kiprian oraz Jej szerokiego i wielowątkowego dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego stwierdzam, że w mojej ocenie spełnia warunki nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Niniejszym zatem przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr med. Doroty Kiprian do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. nadzw. dr hab. med. Wojciech Wysocki
specjalista chirurgii ogólnej
specjalista chirurgii onkologicznej
9563731