

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
Instytut Nauk Medycznych
Zakład Onkologii, Radioterapii i Medycyny Translacyjnej
al. mjr. Wacława Kopisto 2a
email: bsaskorczyńska@ur.edu.pl

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Łukasza Graczyka

pt. *Analiza przyczyn niepowodzeń radiochemioterapii zaawansowanych miejscowo nowotworów regionu głowy i szyi*

Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Łukasza Graczyka pt. *Analiza przyczyn niepowodzeń radiochemioterapii zaawansowanych miejscowo nowotworów regionu głowy i szyi* dotyczy istotnego problemu związanego z leczeniem chorych na zaawansowane nowotwory regionu głowy i szyi. Wprawdzie zachorowalność na nowotwory obszaru głowy i szyi (H&NC) od kilku lat utrzymuje się na stałym poziomie, to umieralność z powodu tych nowotworów w Polsce jest większa zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej. U większości chorych H&NC rozpoznawane są w zaawansowanym stadium (III lub IV stopień wg TNM), co ogranicza możliwości terapeutyczne i skutkuje niewyleczeniem oraz nawrotem lub progresją nowotworu (odpowiednio: 60% lub 15-20%). Wyniki metat analiz wskazują na rolę jednoczesnej radio-chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane H&NC. Obecnie jest to uznana metoda stosowana w przypadku: (1) nieoperacyjnych H&NC, (2) intencji oszczędzenia narządu, (3) postępowania uzupełniającego po zabiegu operacyjnym, w przypadku obecności niekorzystnych czynników prognostycznych. Standardem jest kojarzenie radioterapii z chemioterapią opartą na cisplatinie. Złe rokowanie u chorych na zaawansowane H&NC jest przyczyną stałego poszukiwania skutecznych metod postępowania w zakresie radioterapii (techniki radioterapii, wielkość dawki, sposób frakcjonowania dawki, definiowanie objętości tarczowych) oraz kojarzenia radioterapii z chemioterapią (chemioterapia indukcyjna, jednoczesowa z radioterapią), leczeniem ukierunkowanym na molekularne cele (przeciwciała przeciwko receptorowi naskórkowego w

czynnika wzrostu), immunoterapią (przeciwciała przeciwko punktom kontroli PD-1/PDL-1, CTLA4).

Przesłanki, które potwierdzają istotność, a zarazem oryginalność problemu badawczego będącego przedmiotem dysertacji są następujące:

- 1) Wybór nowotworów – tj. zaawansowanych (III i IV stopień) raków: jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła, krtani, które według danych epidemiologicznych należą do najczęstszych lokalizacji nowotworów obszaru głowy i szyi.
- 2) Jednolitość pod względem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego badanej grupy (chorzy leczeni w jednym ośrodku, podobny sposób planowania i realizacji radioterapii oraz stosowanie jednoczesowej radio-chemioterapii).
- 3) Przyjęcie za jeden z celów pracy optymalizację postępowania terapeutycznego na podstawie uzyskanych wyników badanej grupy.

Przedstawiona dysertacja stanowi retrospektywną analizę przeprowadzoną w grupie 71 kolejnych chorych na zaawansowane, nieoperacyjne, płaskonabłonkowe H&NC, którzy w latach 2007-2013 otrzymali radiochemioterapię.

Dysertacja lek. Łukasza Graczyka została wykonana w Zakładzie Teleradioterapii i Oddziale Radioterapii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi.

Do recenzji otrzymano pracę przygotowaną w języku polskim w maszynopisie, który liczy 122 strony i zawiera 19 tabel, 50 rycin. Treść pracy przedstawiona została w 13 zasadniczych rozdziałach (wstęp, cel pracy, materiał i metody, materiał kliniczny, wyniki, dyskusja, wnioski), które zostały podzielone na podrozdziały, co zwiększa przejrzystość tekstu i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy. Ponadto w pracy zamieszczono: wykaz skrótów używanych w tekście, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Autor wykorzystał 165 pozycji piśmiennictwa, które pochodzą z okresu od 1980 do 2022. Wśród nich znajduje się 1 podręcznik, 9 materiałów edukacyjnych pochodzących ze stron internetowych, 1 Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz 1 skala toksyczności leczenia. Dobór piśmiennictwa świadczy o swobodnym poruszaniu się Doktoranta w obszarze badanego problemu.

W dysertacji Kandydat potwierdził posiadanie ogólnej wiedzy dotyczącej aspektów prowadzenia radioterapii (etapy: kwalifikacji, planowania radioterapii z określeniem objętości tarczowych, przepisania dawki, wybór techniki radioterapii i sposobu frakcjonowania dawki) w skojarzeniu z jednoczasową chemioterapią poprzez przedstawienie w rozdziałach 2.5 i 4 :

- omówienia technik radioterapii, definiowania objętości tarczowych i stosowanych schematów frakcjonowania dawki stosowanych w leczeniu chorych na H&NC,
- sposobu realizacji chemioterapii indukcyjnej, jednoczasowej z radioterapią (użyte produkty lecznicze, sposób ich podania i leczenie wspomagające).

W rozdziale 3 *Cel pracy* przedstawione zostały cele badawcze, którymi były:

- 1) ocena odległych wyników w aspekcie tolerancji leczenia chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory obszaru głowy i szyi.
- 2) Określenie wpływu czynników klinicznych na czas przeżycia oraz na czas do wystąpienia wznowy u chorych na zaawansowane nowotwory obszaru głowy i szyi poddanych radiochemioterapii w Ośrodku Łódzkim w czasie wprowadzania techniki IMRT w latach 2007-2013.
- 3) Próba optymalizacji postępowania terapeutycznego w grupie chorych na zaawansowane nowotwory obszaru głowy i szyi.

Wybór celów badawczych oraz stosowana przy ich realizacji metodologia, w tym wykorzystane metody i testy statystyczne wskazują, że przedmiotem dysertacji jest oryginalne rozwiązanie oryginalnego problemu badawczego.

Przeprowadzone przez Kandydata prace badawcze i uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie w rozdziale 8 *Wnioski* wniosków, które zostały odniesione do założonych celów pracy. Lek. Łukasz Graczyk wykazał, że:

- 1) W miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych nowotworach obszaru głowy i szyi radioterapia z cotygodniowym podaniem cisplatyny w niższej dawce (35-40 mg/m²) jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia; jest dobrze tolerowana przez chorych z wysoką ponad standardową objętością obszarów tarczowych PTV.
- 2) Czynniki mające wpływ na wyniki leczenia:
 - Objętość obszaru wysokiej dawki może bardziej istotnie wpływać na wyniki leczenia napromieniowaniem niż zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM,

- Wyjściowa masa ciała chorego jest istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia, co może sugerować konieczność prowadzenia leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem radio-chemioterapii.
- 3) W grupie chorych na zaawansowane nowotwory obszaru głowy i szyi wprowadzenie leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem radiochemioterapii wydaje się być niezbędne.

Podsumowując, praca lek. Łukasza Graczyka została przygotowana starannie, dotyczy oryginalnego rozwiązania problemu badawczego.

Tekst pracy został napisany przejrzysto, użyte w tekście skróty zostały wyjaśnione w odrębnym rozdziale na początku pracy, pozycje piśmiennictwa zostały zacytowane w pracy. Zamieszczone w pracy ryciny i tabele są przejrzyste, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z analizowanymi problemami.

Lek. Łukasz Graczyk swojej dysertacji wykazał, że:

- opanowała warsztat zawodowy,
- posiada wiedzę ogólną w dziedzinie nauk medycznych, co widoczne jest w dojrzałym i merytorycznym odniesieniu się do uzyskanych wyników,
- jest zdolny do samodzielnego rozwiązania problemu naukowego, co przejawia się w umiejętności wyboru zadania badawczego i określeniu celów badawczych oraz zaplanowania i prowadzenia pracy badawczej a także krytycznej oceny uzyskanych wyników, co potwierdza sformułowanie wniosków będących odpowiedzią na cele badawcze oraz samoocena przedstawiona w rozdziale 7.8.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag krytycznych:

- 1) w pracy brakuje informacji nt. liczby chorych, którzy otrzymali chemioterapię indukcyjną oraz czy postępowanie takie miało wpływ na tolerancję (w tym czas trwania przerw) jednoczesnej radio-chemioterapii,
- 2) w spisie piśmiennictwa (rozdział 11):
 - niekompletne dane (nazwa czasopisma albo rok/tom zakres stron) bibliometryczne publikacji (pozycje: 3, 7-9, 14, 19, 26, 28, 33, 39, 41, 45, 55-62, 67, 71, 73, 77, 80, 87, 101, 102, 103, 105, 109, 121, 131, 141, 146, 162, 164),
 - nie podano nazwisk autorów publikacji (pozycje: 2, 112, 115, 125),
 - nie podano danych bibliometrycznych (pozycja: 12, 58, 65)
 - wyjaśnienia wymagają pozycje 20 i 65.

Oczywiście, wymienione powyżej uwagi mają charakter edytorski i w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do oceny dysertacji lek. Łukasza Graczyka. Niemniej powyższe uwagi powinny zostać uwzględnione w przygotowywaniu publikacji.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Łukasza Graczyka pt. *Analiza przyczyn niepowodzeń radiochemioterapii zaawansowanych miejscowo nowotworów regionu głowy i szyi* stanowi rzetelne opracowanie naukowe, oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022r. 574, 583, 655, 682, 807, 1010, 1079, 1117, 1459.).

Dysertacja lek. Łukasza Graczyka potwierdza, że Autor posiada wiedzę w dziedzinie nauk medycznych oraz potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy, co upoważnia mnie do pozytywnej oceny rozprawy.

Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Graczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent



dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR

dn. 31 marca 2023 roku