

Warszawa, 13.05.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Graczyka „Analiza przyczyn niepowodzeń radiochemioterapii zaawansowanych miejscowo nowotworów regionu głowy i szyi”.

Przedstawiony mi do oceny na zlecenie Rady Naukowej Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego egzemplarz rozprawy lek. Łukasza Graczyka liczy 122 strony wraz ze spisem piśmiennictwa, rycinami i tabelami. Celem pracy jest ocena odległych wyników i tolerancji leczenia u chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory głowy i szyi leczonych w latach 2007 – 2013 w Zakładzie Radioterapii i Oddziale Radioterapii i Onkologii Ogólnej WWCOiT w Łodzi.

Nowotwory narządów głowy i szyi chociaż nie należą do najczęściej występujących, to stanowią poważny problem kliniczny. Dotyczy to zarówno leczenia chirurgicznego, jak i radioterapii. W przypadku stosowania leczenia napromienianiem, mnogość ważnych dla życia narządów zlokalizowanych w tym obszarze, których dawki tolerancji są niższe niż te, które stosowane są w leczeniu radykalnym na cele terapeutyczne stwarza duże wyzwanie dla lekarza i fizyka planującego leczenie. Szczególnie dotyczy to chorych z zaawansowanym nowotworem o zasięgu loko-regionalnym, gdzie dodatkowo duża objętość guza i przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych może wpływać na wysokość dawek w narządach krytycznych.

We wstępie Doktorant wskazuje na duże znaczenie badań klinicznych poświęconych problematyce rokowania w nowotworach narządów głowy i szyi dla racjonalizacji wskazań i przeciwwskazań do leczenia oraz jego usprawnienia. Postęp wiedzy, udoskonalanie metod diagnostycznych i leczniczych, rodzi konieczność ciągłego ponawiania tych badań. W ekspozycji tła rozprawy Doktorant przedstawia krótko epidemiologię nowotworów narządów głowy i szyi, dane o wyleczalności oraz omawia czynniki mające na nią wpływ. Kolejne podrozdziały poświęcone są etiologii nowotworów regionu głowy i szyi i omówieniem od dawna znanych czynników związanych ze stosowaniem w przeszłości przez chorych używek oraz stosunkowo niedawno zidentyfikowanego czynnika związanego z zakażeniem HPV. W części dotyczącej patomorfologii Doktorant wskazuje na mnogość typów i podtypów histopatologicznych nowotworów i ich zróżnicowania wpływającego na stopień złośliwości i tym samym na biologię nowotworów z przewidywaną dynamiką w różnych lokalizacjach.

Uznaną metodą leczenia zaawansowanych loko-regionalnie i pierwotnie nieoperacyjnych nowotworów narządów głowy i szyi potwierdzoną wynikami meta-analiz jest leczenie skojarzone –

jednoczesna radio-chemioterapia . Zwiększa ona szanse na wyleczenie w wyniku działania addytywnego i super-addytywnego tj. poprzez uwrażliwianie komórek nowotworowych na radioterapię przez podawaną chemioterapię opartą na cisplatynie (DDP) i na odwrót przez uwrażliwianie tych komórek na chemioterapię poprzez działanie radioterapii. W konsekwencji stwarza to większe szanse wyleczenia i tym samym zwiększa możliwości oszczędzenia narządu. Innym powodem zastosowania leczenia skojarzonego jest w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników prognostycznych po leczeniu operacyjnym, pooperacyjna jednoczesna radio-chemioterapia. Pomimo poprawy, wyniki leczenia nadal są dalekie od oczekiwanych. Stwarza to pole do poszukiwań dalszej poprawy wyników poprzez stosowanie różnych technik i sposobów frakcjonowania radioterapii. W cytowanej przez Doktoranta meta-analizie (MARCH) skupiającej wszystkie najważniejsze badania kliniczne III-fazy dotyczące tej problematyki potwierdzono wyższą skuteczność radioterapii hiperfrakcjonowanej i przyspieszonej w porównaniu z konwencjonalną z poprawą wyleczeń loko-regionalnych o 6,4%. Postęp technologiczny jaki dokonał się w ostatnich latach umożliwia precyzję i podawanie bardzo jednorodnych dawek w bardzo dobrze zdefiniowane objętości tarczowe przy maksymalnej ochronie narządów krytycznych. Wprowadzenie radioterapii sterowanej obrazem IGRT, oraz techniki adaptacyjnej otwiera możliwość zmiany i dostosowania planu leczenia do sytuacji rzeczywistej w trakcie radioterapii, co stwarza unikalne możliwości śledzenia procesu leczenia, w tym zmian anatomicznych wynikających z utraty wagi ciała, jak również zmian fizjologicznych w narządach i tkankach objętych napromienianiem. Innymi kierunkami poszukiwań to zastosowanie indukcyjnej chemioterapii, kojarzonej z jednoczesną radio-chemioterapią, czy kojarzenie radioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

W pracy Lek. Łukasza Graczyka analizie poddano 71 kolejnych chorych na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego leczonych w Zakładzie Teleradioterapii i Oddziale Radioterapii i Onkologii Ogólnej WWCOiT w Łodzi w latach 2007 – 2013. Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało chorych poddanych radiochemioterapii bez wcześniejszego udziału leczenia operacyjnego. Przeprowadzono radioterapię techniką SIB – IMRT. Chorzy zakwalifikowani do chemioterapii indukcyjnej byli leczeni wg badania TAX 323 i TAX 324. U większości chorych zastosowano radiochemioterapię stosując schemat cotygodniowego podawania cisplatyny w dawce 35-40 mg/m²

W celu pracy jest zawarta :

Ocena odległych wyników w aspekcie tolerancji leczenia chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory głowy i szyi.

Określenie wpływu czynników klinicznych na czas przeżycia oraz czas do wystąpienia wznowy u chorych na zaawansowane nowotwory głowy i szyi poddanych radiochemioterapii w Ośrodku Łódzkim w czasie wprowadzenia techniki IMRT w latach 2007 – 2013

Próba optymalizacji postępowania terapeutycznego w grupie chorych na zaawansowane nowotwory głowy i szyi.

Wybór celów badawczych przez Doktoranta, metodologia i zastosowane narzędzia statystyczne uzasadniają oryginalność podejścia do rozwiązania problemu badawczego. Przeprowadzone badania i ich analiza stanowią podstawą do sformułowania wniosków korespondujących w pełni z celami pracy.

1. W miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych nowotworach głowy i szyi radiochemioterapia z cotygodniowym podaniem cisplatyny w dawce 35-40 mg/m² jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia; jest dobrze tolerowana przez chorych z wysoką ponadstandardową objętością obszarów tarczowych PTV.
2. Czynniki mające wpływ na wyniki leczenia:
 - objętość obszaru wysokiej dawki może bardziej istotnie wpływać na wyniki leczenia napromienianiem 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 radiochemioterapii.
3. W grupie chorych na zaawansowane nowotwory głowy i szyi wprowadzenie leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem radiochemioterapii wydaje się być niezbędne.

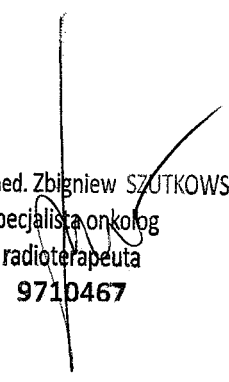
Całość pracy świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu naukowego, co jest widoczne w bardzo dojrzałej napisanej dyskusji i stanowi gwarancję właściwego doboru celów badawczych i umiejętności ich rozwiązywania oraz krytycznej oceny uzyskanych rezultatów badań.

Rozprawę doktorską Lek. Łukasza Graczyka charakteryzuje nie tylko ważność i aktualność podjętej problematyki, ale także poprawność metodologiczna od założeń do analizy. Napisana jest zwięźle i jasno, w logicznym układzie i dobrym językiem. Tabele i ryciny w odpowiedni sposób dokumentują przeprowadzone badania i dobrze przedstawiają otrzymane wyniki. Dokumentacja naukowa w tekście rozprawy jest pełna i wyciągnięte wnioski mają uzasadnienie w wynikach pracy. Bibliografia przedmiotowa liczy 165 pozycji, praca zawiera ponadto 19 tabel i 50 rycin. Dobór pozycji

piśmiennictwa świadczy o dobrym opanowaniu przez Doktoranta współczesnej literatury naukowej dotyczącej analizowanej problematyki.

Drobne usterki w tym literowe i stylistyczne oraz redakcyjne w spisie piśmiennictwa nie umniejszają w żaden sposób wartości poznawczych i praktycznych pracy.

Przedstawioną mi do oceny rozprawę „Analiza przyczyn niepowodzeń radiochemioterapii zaawansowanych miejscowo nowotworów regionu głowy i szyi” oceniam jako bardzo dobrą, spełniającą wymogi rozprawy doktorskiej i przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Lekarza Łukasza Graczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Dr. hab. n. med. Zbigniew SZUTKOWSKI
specjalista onkolog
radioterapeuta
9710467