

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 19.04.2019 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lek. Bartosz Itrych

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Bartosz Itrych

***pt. „Ocena porównawcza wyników leczenia chorych z
rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w zależności od
stopnia zróżnicowania w skali Gleason’a: 3+4 w porównaniu do
4+3.”***

1. Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Z tego też względu zastosowanie metody leczenia która pozwala uzyskać najlepsze czasy przeżyć chory przy jednoczesnym najmniejszym ryzyku wystąpienia powikłań jest głównym celem jaki stawia chory przed zespołem terapeutycznym. W ostatnim okresie bardzo wzrosła rola badań obrazowych w diagnostyce, a dalej w wyborze metody leczenia raka gruczołu krokowego. Jednym z kluczowych we wczesnej diagnostyce jest wieloparametryczny rezonans magnetyczny, a w zaawansowanej chorobie badanie PET (Pozytonowa Tomografia Emisyjna). Pomimo tego nadal jednym z najważniejszych czynników prognostyczno-predykcyjnych stosowanych w praktyce klinicznej jest stopień złośliwości histopatologicznej określanej według klasyfikacji Gleason. Wyzwaniem dla lekarza w codziennej praktyce klinicznej jest precyzyjne spersonalizowanie metod leczenia jakie możemy zaproponować konkretnemu choremu, a zwłaszcza w stadium pośredniego ryzyka progresji raka gruczołu krokowego. Z punktu widzenia rokowania oraz możliwości zastosowania metod leczenia grupa o pośrednim ryzyku progresji jest bardzo heterogenną grupą zawierającą w swoim składzie chorych o bardzo niskim ryzyku wystąpienia przerzutów odległych/niepowodzenia miejscowego. Z drugiej jednak strony w tej grupie możemy oczekiwać, że w pewnej liczbie chorych takie ryzyko jest bardzo wysokie. Posiadanie wiedzy w której podgrupie znajduje się chory jest kluczowym, chociażby z punktu widzenia celowości dołączenia do radioterapii terapii systemowej (hormonoterapii, chemioterapii), uwzględnienia napromieniania układu chłonnego, czy chociażby eskalacji dawki. Jak dotychczas stosowane narzędzia oparte na prostej kompilacji stopnia zaawansowania narządowego (cT), regionalnego (cN), stopnia Gleason i stężenia PSA okazują się w wielu sytuacjach zawodne. W ostatnich latach pojawiła się modyfikacja w systemie klasyfikowania chorych do poszczególnych grup za sprawą wyróżnienia podgrup oceny złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego. Wprowadzenie w związku z tym grupy 2 ($7 = 3 + 4$) i grupy 3 ($7 = 4 + 3$) stało się między innymi podstawą do wyróżnienia podgrupy chorych o korzystnym (favorable) i niekorzystnym (unfavorable) rokowaniu. Nadal w piśmiennictwie przedmiotu brakuje wiarygodnych danych klinicznych jak powyższe wpływa na wyniki leczenia z udziałem radioterapii. Powyższej próby odpowiedzi podjął się w swojej pracy doktorant.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Ocena porównawcza wyników leczenia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zróżnicowania w skali Gleason'a: 3+4 w porównaniu do 4+3.”. Praca została napisana w strukturze 11 numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich na 103 stronach.

Wstęp pracy

Autor ocenianej pracy doktorskiej zadał sobie trud zbadania, czy w przypadku zastosowania nowoczesnej radioterapii również stratyfikacja na ww. grupy oceny histologicznej (grupa 2 versus grupa 3) przekłada się na wyniki leczenia. Z tego też względu próba poznania zależności pomiędzy znanymi parametrami charakteryzującymi nowotwór a efektywnością leczenia jest niezwykle istotnym zagadnieniem teoretycznym, ale przede wszystkim mającym swoje implikacje praktyczne dla jak najbardziej efektywnego leczenia. Z tego też powodu należy pochwalić doktoranta za podjęcie się tego niezwykle trudnego zadania.

Przedmiot pracy ujęto w wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii, metodom leczenia oraz ocenie parametrów histopatologicznych raka gruczołu krokowego. W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione także punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

3. Cele pracy

Głównym celem poniższej pracy jest retrospektywna, porównawcza analiza wyników leczenia w grupach chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w stopniu zróżnicowania wg skali Gleason'a 3+4 i 4+3.

Szczegółowymi celami pracy są:

1. Ocena wyników odległych (wyleczeń biochemicznych, częstości przerzutów odległych, przeżyć całkowitych i przeżyć bezobjawowych) w grupach chorych wg stopnia zróżnicowania w skali Gleason'a 3+4 i 4+3.
2. Ocena znaczenia prognostycznego stopnia zróżnicowania raka gruczołu krokowego wg stopnia zróżnicowania w skali Gleason'a 3+4 i 4+3 w konfrontacji z innymi potencjalnymi czynnikami rokowniczymi.

3. Ocena dynamiki niepowodzeń leczenia w tych grupach.

W mojej ocenie wybór celów jest prawidłowy.

4. Materiał i metody badań

Analiza materiału badawczego polegała na retrospektywnej ocenie wyników leczenia z zastosowaniem radioterapii w ewentualnych skojarzeniu z leczeniem hormonalnym. Badaną grupę stanowiło 300 chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w stopniu zróżnicowania wg skali Gleason'a 7, którzy byli poddani radykalnej radioterapii w Centrum Onkologii-Instytucie Oddziale w Gliwicach w latach 2007 – 2012. Do analizy włączono chorych spełniających szereg kryteriów, co w oczywisty sposób daje gwarancje, że pozyskane w ten sposób dane kliniczne charakteryzuje wysoki standard jakości.

Autor w sposób rzetelny przyjął zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że paleta wybranych czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły autorowi na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę na dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników w oparciu o szereg tabel, co niewątpliwie ułatwia dokonanie szybkiej analizy porównawczej oraz wzbogaca samą pracę. Zastosowane metody statystyczne są dobrane prawidłowo, co oczywiście podnosi jakość pracy i obiektywizuje uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta do punktu 4

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktoranta w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanej grupy w której dokonano oceny wpływu na wyniki leczenia napromienianiem chorych z rakiem gruczołu krokowego.

Należy pochwalić doktoranta za dużą estetykę zarówno wyrażanych myśli jak i tekstu (w sensie wydruku), przemyślaną formę graficzną tabel oraz pewną konsekwencję w prezentowaniu wyników. Pozwala to na uszeregowanie uzyskanych informacji.

6. Dyskusja

Doktorant w przedstawionej dyskusji, w której zawarł poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa udowodnił swoją rzetelną wiedzę w zakresie prowadzonego badania własnego.

Ocena wyników leczenia onkologicznego oraz intensywności objawów ubocznych leczenia jest jednym z fundamentalnych zadań przed jakimi stoi każdy zespół prowadzący swój program badawczy. Z analizy takiej wynikają wnioski co dalszego postępowania w praktyce klinicznej. Ponadto analiza wyników staje się tematem do dalszej analizy i wyboru kierunków badawczych przez macierzysty ośrodek prowadzący badanie lub przez inne ośrodki.

W badaniach własnych doktorant uwzględnił rolę najbardziej istotnych czynników klinicznych mogących wpływać na wyniki leczenia napromienianiem chorych z rakiem gruczołu krokowego próbując odpowiedzieć na postawione w swojej pracy pytania.

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorant wykazał się ogromną znajomością tematu w obrębie którego poruszał się w trakcie przygotowania tematyki pracy, a dalej jej realizowania i na etapie podsumowania wyników badań. Dysertacja napisana jest bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych.

Zwiężłość wyrażanych myśli pozwala na logiczne zorientowanie się w opracowanym materiale. Na uwagę zasługuje duża przejrzystość zagadnień od wprowadzenia, a zwłaszcza, co jest szczególnie istotne, w zakresie przedstawionego materiału, metod statystycznych, prezentacji wyników i oczywiście dyskusji.

7. Wnioski

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiedział na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizie materiału badawczego, który jak już

uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z jednego ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Ponadto wyniki powyższej pracy stają się bardzo interesującym głosem w bardzo ważnej dyskusji nad optymalizacją strategii leczenia raka gruczołu krokowego z zastosowaniem radioterapii. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 108 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Bartosza Itrycha pt. „Ocena porównawcza wyników leczenia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zróżnicowania w skali Gleason’a: 3+4 w porównaniu do 4+3.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie napromieniania w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego w zależności od stopnia oceny złośliwości histologicznej według klasyfikacji Gleason.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do

**Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich Centrum Onkologii Instytut w
Warszawie**

o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny pallatywnej
tel. 607-633-442