

I Klinika Urologii  
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź  
tel. 42 639 37 34 fax 42 636 82 14  
e-mail: [urologiaum@umed.lodz.pl](mailto:urologiaum@umed.lodz.pl)

Łódź, dnia 03.09. 2016 r.

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny  
Mateusza Dąbkowskiego pt.: „Zastosowanie śródtkankowej brachyterapii HDR  
jako metody powtórnego ratującego napromieniania u chorych ze wznową raka  
stercza po przebytych radykalnym leczeniu napromienianiem ”.**

Rak gruczołu krokowego (stercza) w Polsce jest drugim, najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz trzecią przyczyną zgonów z powodu nowotworu po raku płuca i raku jelita grubego z okrężnicą. W skali naszego kraju jest to istotny problem diagnostyczny i leczniczy u mężczyzn, kiedy wykrywalność tego schorzenia oceniamy aktualnie > 14 tysięcy chorych rocznie. Postępowanie lecznicze u chorych na raka gruczołu krokowego zależy od stadium zaawansowania choroby w ustroju, stopnia złośliwości histopatologicznej guza i wieku i stanu ogólnego chorego oraz preferencji metody leczenia przez pacjenta. W tej sytuacji poważnym wyzwaniem leczniczym jest odpowiednie postępowanie z chorymi na raka stercza, przy nadal utrzymującym się w Polsce wysokim współczynniku śmiertelności > 4500 liczby zgonów rocznie z powodu tego nowotworu. Początkowe stadia zaawansowania raka stercza ograniczonego do narządu są poddawane aktualnie postępowaniu obserwacyjnemu („Active Surveillance” - AS) z odroczonego leczeniem lub metodom radykalnym leczenia, zapewniającym wyleczenie czy maksymalne przeżycie. Istniejące alternatywne metody eksperymentalne w leczeniu w/w stadium zaawansowania raka stercza nie mogą być jeszcze zalecane z powodu braku szerokich, wieloletnich obserwacji i opracowań randomizowanych badań klinicznych co do powikłań i efektów wyleczenia czy śmiertelności z powodu raka stercza. W stadiach zaawansowanych miejscowo czy przerzutowych raka stercza leczenie zabiegowe jest rzadko stosowane, a główne postępowanie ograniczamy do leczenia zachowawczego i poprawy jakości życia w przebiegu tej śmiertelnej postaci raka.

Lepsze wyniki przeżywalności w u chorych na raka stercza uzyskamy przy zwiększeniu wykrywalności wczesnych postaci zaawansowania oraz wdrożeniu radykalnego leczenia, zapewniających wyleczenie czy najdłuższe przeżycie wolne od wznowy choroby nowotworowej. Niestety częstość występowania wznowy biochemicznej miejscowej czy przerzutowej po uprzednim leczeniu radykalnym raka stercza jest nadal dość wysoka i może sięgać po 5-ciu latach od prostatektomii radykalnej od 30% do 53% a po 10 latach od 66% do 70%. Również wysoka jest częstość występowania wznowy biochemicznej po leczeniu napromieniowaniem i wynosi od 46% do 58% w obserwacji 10-letniej. Z tych danych wynika jak bardzo jest istotny problem postępowania ze wznową raka stercza po leczeniu radykalnym, gdyż odpowiednio wcześnie wdrożone postępowanie lecznicze w tym okresie choroby może zapewnić zdecydowanie dłuższe przeżycie.

W tej sytuacji podjęty temat badań w pracy doktorskiej Autora dotyczący oceny wpływu śródkankowej brachyterapii HDR w leczeniu chorych ze wznową miejscową raka stercza po uprzednim radykalnym leczeniu napromieniowaniem, uważam za bardzo interesujący i ważny nie tylko dla lekarzy onkologii ale również i dla urologów.

We wstępie swojej pracy Autor przedstawił epidemiologię raka stercza w Polsce i na świecie, standardowe metody radykalnego leczenia raka stercza, wyniki leczenia, problemy związane z niepowodzeniem leczenia radykalnego. W następnej części tego rozdziału omawia współczesne metody postępowania diagnostycznego u chorych po leczeniu radykalnym raka stercza ze wznową biochemiczną oraz czynniki prognostyczne i rokownicze wznowy biochemicznej i miejscowej raka.

Opisuje szeroko w następnych podrozdziałach aspekty związane z leczeniem wznowy miejscowej po prostatektomii radykalnej lub po radioterapii radykalnej oraz zasady standardowego leczenia ratującego w przypadkach przebytej radioterapii. Ostatni podrozdział jest poświęcony omówieniu zagadnienia powtórnego napromieniania po leczniczej radykalnej radioterapii.

Przedstawił we wstępie ciekawe dane z piśmiennictwa światowego dotyczące wskazań i ograniczeń do biopsji celem wykrycia wznowy miejscowej, znaczenia czynników rokowniczych co do rozsiewu choroby i przeżycia całkowitego.

Oceniając ogólnie pierwszy rozdział; wprowadza on czytelnika w szeroki zakres wiedzy na temat: zagadnień epidemiologii i leczenia radykalnego raka stercza początkowych stadiów tej choroby tj.; prostatektomii radykalnej i radioterapii, wznowy raka stercza po leczeniu radykalnym i sposobów jej diagnozowania, leczenia i



rokowania co do przeżycia. Wszystkie te zagadnienia Doktorant omawia precyzyjnie i esencjonalnie w szerokim zakresie, wykazując bardzo dobrą znajomość tych zagadnień. Przedstawione przez Autora we wstępie teorie są oczywiście wynikami międzynarodowych badań i publikacji naukowych z ostatnich lat.

Celem głównym badań Doktoranta wg. założeń pracy była ocena skuteczności i toksyczności ratującej brachyterapii HDR u chorych ze wznową miejscową raka stercza po przebytych leczeniu napromienianiem. Podał dlatego ocenie wartość badanego schematu terapeutycznego, jako metody umożliwiającej wyleczenie chorych ze wznową raka stercza, częstość występowania i nasilenia wczesnych oraz późnych odczynów popromiennych. Celem pobocznym była ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych i sposobu planowania rozkładu dawki na skuteczność i toksyczność badanego schematu leczenia.

Materiał badawczy i metody postępowania Autor przedstawił w rozdziale 3-cim. Przeprowadzone badania mają charakter retrospektywny na materiale klinicznym tj. u 106 chorych na raka gruczołu krokowego poddanych leczeniu napromienianiem w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie -Skłodowskiej (CO-I) w Warszawie w latach 2001 – 2008. Źródłem informacji wszystkich danych dokumentacja medyczna zgromadzona w archiwum CO-I oraz w Zakładzie Brachyterapii i ambulatorium tego zakładu. Uzyskano w ten sposób wiarygodne dane kliniczne pacjentów przed pierwotnym napromieniowaniem, sposób przeprowadzenia brachyterapii i parametry rozkładu dawek, oraz dalszego ich stanu klinicznego po brachyterapii. Brakujące informacje na temat losów chorych pozyskano na podstawie rozmów telefonicznych z chorymi lub z ich rodzinami.

Z zakwalifikowanych do badań grupy 106 chorych na raka gruczołu krokowego leczonych napromienianiem, uzyskano informacje od 105 chorych dotyczące pierwotnego leczenia napromienianiem. Przedstawiono je zwięźle w tabeli Nr. 2. Wynika z nich, że najliczniejszą grupą poddaną napromieniowaniu pierwotnemu byli chorzy na raka stercza w stadium klinicznym T2, ze stopniem złośliwości histopatologicznej w skali Gleasona od 2 do 6 w pośredniej lub wysokiej grupie ryzyka. Wdrożono u tych chorych leczenie napromienianiem w latach 1991- 2006 wg następujących rodzajów. U 49 (46,7%) chorych teleterapia < 70Gy, u 23 (21,9%) teleterapia > 70Gy, u 32 (30,5%) brachyterapia HDR 30 Gy w dwóch dawkach. Leczenie hormonalne pod postacią maksymalnej blokady androgenowej stosowano u napromienianych 89% pacjentów przez okres 6 mcy z wyjątkiem jednego pacjenta u

którego trwało przez cały czas obserwacji. Odczyny popromienne późne ze strony pęcherza moczowego w stopniu 2-im u 16,5% i 3-cim u 0,9% a ze strony odbytnicy w stopniu 2-im u 5,8% pacjentów.

Zasady kwalifikacji pacjentów do ratującej brachyterapii przedstawił Doktorant w podrozdziale 3.3 w którym oprócz przebytego leczenia napromieniowaniem zastosował następujące kryteria; wznowa biochemiczna raka stercza zgodna z kryteriami ASTRO lub Phoenix, wykluczeniu rozsiewu choroby w ustroju, wykonanie biopsji gruboigłowej stercza i uzyskanie weryfikacji histopatologicznej, ocena zaawansowania miejscowego choroby za pomocą badań obrazowych TRUS, MRJ i badania per rectum. U wszystkich oceniano brak p/wskazań do powtórnego leczenia radioterapią w obszarze miednicy i do znieczulenia oraz uzyskano zgodę na proponowane leczenie. Charakterystykę kliniczną analizowanej grupy chorych poddanych powtórnemu napromienianiu – brachyterapii przedstawił Doktorant w tabeli nr. 5. W grupie tej połowę pacjentów 47,6% stanowili chorzy z agresywnym biologicznie rakiem - skala Gleasona > 6, ograniczonym do narządu u 86,7% a z naciekiem poza stercz u 13,3%. Średnie stężenie PSA wynosiło około 4,8 ng/ml a grupa niskiego ryzyka wg NCCN wynosiła tylko 34,9% chorych. Potwierdzenie histopatologiczne wznowy miejscowej stwierdzono u 65,4% badanych a czas jaki upłynął od leczenia napromienianiem do rozpoczęcia ratującej brachyterapii wynosił od 15 do 203 mcy , średnia - 49,7 mca.

Zabiegi brachyterapii ratującej przeprowadzano w Zakładzie Brachyterapii CO-I w znieczuleniu podpajęczynówkowym po odpowiednim przygotowaniu i wykonaniu badań diagnostycznych. Implantację igieł w stercz dokonywano wg. uznanej metody Holma na drodze przekroczonej pod kontrolą TRUS a napromienianie odbywało się na sali operacyjnej, która pełniła jednocześnie funkcję bunkra z pełną ochroną radiologiczną. Schemat leczenia to podanie 3 krotne dawek 10Gy w odstępach 3 tygodni. U 7% chorych przyjęto odstępstwa w leczeniu od przedstawionego schematu. Sposób planowania dawki różnił się, u 49 wcześniej leczonych chorych zastosowano system planowania ABACUS a u 57 w późniejszym okresie planowano napromieniowanie wg nowoczesnego systemu SWIFT.

Czas leczenia napromienianiem wynosił 6 tygodni wspomagany maksymalną blokadą androgenową (antyandrogen + analog LH-RH) od 3 do 108 miesięcy , średni okres 15 mcy.

W rozdziale 4-ym Doktorant przedstawił podstawowe zasady i metody ocen wyników klinicznych leczenia, toksyczności wdrożonego leczenia, wpływu wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych na wyniki leczenia oraz analizy dawek kumulacyjnych w



narządach krytycznych. Wyniki badań poddano następnie analizie statystycznej a czas przeżycia oceniano powszechnie stosowaną metodą Kaplana-Meiera.

W rozdziale 5-tym Autor przedstawił wyniki analiz stanu klinicznego chorych i po wykonaniu badań kontrolnych w okresie od dwóch do 8 lat obserwacji. Kontrole stanu pacjentów przeprowadzano w okresie 2 lat po zabiegu co 3 miesiące, następne 3 lata co 6 mcy i w kolejnych latach co 12 mcy. Mediana czasu obserwacji analizowanej grupy wynosiła 70 mcy. Doktorant przedstawił kolejno następujące wyniki po 2 i 5-ciu latach obserwacji;

- przeżycie całkowite (OS) badanej grupy po 2 i 5 latach, wynosiło odpowiednio 95% i 85% przy stwierdzonych 16 – tu zgonach w tym 5 z powodów innych od raka stercza,
- przeżycie wolne od klinicznego nawrotu choroby po 2 i 5 latach odpowiednio 85% i 67% a wznowa miejscowa u 15(14%) chorych,
- rozsiew uogólniony raka wystąpił u 28 (26%) chorych, najczęściej do kości u 20 oraz do węzłów chłonnych u 9-ciu i narządów mięsnych u 8-miu chorych,
- analizowane ryzyko rozsiewu raka wynosiło po 2, 5 i 8 latach odpowiednio; 8,5%, 15,6% i 23,7%,
- przeżycie bez wznowy biochemicznej wg definicji Phoenix po 2 i 5 latach wynosiło odpowiednio 75% i 53%, a wg. kryteriów ASTRO wynosiło odpowiednio 59% i 44%,

Następnym parametrem, który oceniał Doktorant była toksyczność powtórnego napromieniowania - ratująca brachyterapia której wyniki przedstawił w tabeli 8 dla układu moczowego. Późny odczyn popromienny ze strony pęcherza moczowego wystąpił u 18% w stopniu pierwszym, u 29% w stopniu drugim i u 6% w stopniu 3-cim i 4-tym. Poważne powikłania jak nietrzymanie moczu wystąpiło u 17% w stopniu 1-ym i 2-im, u 3% w stopniu 3-cim i u 1% w stopniu 4-tym, a zwężenie cewki moczowej u 8% w stopniu 2-im i u 7,5% w stopniu 3-cim. Zaleganie moczu bez konieczności interwencji urologicznej stwierdzano u 9%. Nie zaobserwowano bardzo poważnych powikłań jak marskość pęcherza czy przetoka pęcherzowo-odbytnicza.

Odczyny popromienne ze strony odbytnicy u leczonych chorych były niewielkie. U 89% nie zaobserwowano wczesnego odczyny popromiennego ze strony odbytnicy. Późny odczyn stwierdzono w stopniu 1-ym u 7% leczonych a w stopniu 2-im u 6% badanych. Interesującym spostrzeżeniem Doktoranta jest wykrycie zależności znamienne statystycznego wpływu stopnia zaawansowania wznowy raka stercza oraz prędkości narastania stężenia PSA na ryzyko wystąpienia nawrotu klinicznego oraz nawrotu biochemicznego po ratującej brachyterapii. Ryzyko nawrotu klinicznego po brachyterapii

dla leczonej wznowy w stopniu cT3b było 6,2 razy wyższe w porównaniu do wznowy w stopniu cT1c, a dla wznowy w stopniu cT2c tylko 2,3 razy większe. Podobną zależność Autor stwierdził dla wznowy biochemicznej wg. kryteriów Phoenix i ASTRO, kiedy ryzyko narastania PSA było wyższe dla cT3b i cT2c odpowiednio wyższe 4,2 raza oraz 1,5 raza w porównaniu do klinicznego stadium wznowy cT1c.

Porównując dwa systemy planowania dawek brachyterapii ABACUS i SWIFT, Doktorant nie stwierdził różnicy między tymi systemami a wynikami leczenia czy prawdopodobieństwem przeżycia bez wznowy biochemicznej.

Bardzo wartościowym materiałem wynikającym z badań są zebrane w 3 tabelach 11, 12, i 13 wartości dawek izoelektrycznych z pierwotnego i ratującego leczenia napromienianiem w planowanym obszarze tarczowym, odbytnicy i w cewce moczowej. Mediany tych dawek były stosunkowo wysokie; 161,8 Gy dla obszaru tarczowego PTV, 110,6 Gy dla odbytnicy i 153,6 Gy dla cewki moczowej. Autor nie stwierdził w analizie statystycznej tych danych zależności między częstością i nasileniem odczynów popromiennych a wysokością dawek kumulacyjnych.

W następnym 6-tym rozdziale – dyskusja, Doktorant niezwykle obszernie na 33 stronach odnosi się krytycznie do wyników swoich badań porównując je z wieloma danymi piśmiennictwa. Analizuje i porównuje wdrożony schemat leczenia, odczyny popromienne, wyniki uzyskane w swojej grupie z danymi z piśmiennictwa – obszerna tabela 14 na stronach 75 i 76. Wyniki leczenia przeprowadzone w Zakładzie Brachyterapii CO-I odbiegają tylko nieznacznie od wyników leczenia przedstawianych z innych renomowanych ośrodków światowych i europejskich. Przyczyną tego stanu był większy odsetek chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka w grupie z CO-I. Ocena toksyczności ratującej brachyterapii jest dla mnie urologa bardzo interesująca a wyniki tych badań oraz dane z piśmiennictwa przytoczone przez Autora w tabeli 17 na stronach 94,95 i 96 jednoznacznie wskazują na zwiększoną toksyczność ze strony układu moczowego ; wczesną i późną, patrz wyniki powyżej w porównaniu do toksyczności ze strony przewodu pokarmowego – np. późna w granicach 13%. Szkoda, że dla całości oceny powikłań i toksyczności tej metody leczenia, Doktorant nie ocenił zaburzeń erekcji u leczonych chorych w tym badaniu. Sądzę, że wtedy ocena wyników byłaby pełniejsza i ułatwiłaby publikację w najlepszych czasopismach naukowych o zasięgu światowym.

Zgadzam się ze spostrzeżeniem Autora, że walorem tej pracy jest również ; ” *skrupulatna analiza rozkładu dawek w obszarze tarczowym oraz w narządach krytycznych oparta na danych z indywidualnych planów leczenia napromienianiem*”.



Jest to rzeczywiście wyróżniająca tę pracę rzetelna analiza przydatna dla popularyzacji i wdrażania tej metody leczenia w Polsce. Zgadzam się również z tezami Autora zawartymi w podsumowaniu dyskusji na stronach 104 i 105.

Oceniając ten rozdział należy zdecydowanie podkreślić rozległą znajomość Autora z tematyki poruszanych zagadnień związanych z jego pracą doktorską. Przedstawione wyniki są istotnym postępowaniem w trudnym leczeniu nawrotów raka gruczołu krokowego po napromienianiu w/w stadiach zaawansowania i nie odbiegają od wyników z danych zawartych w piśmiennictwie światowym.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły Autorowi uzyskać bardzo interesujący materiał kliniczny na podstawie którego zrealizował postawione uprzednio cele swoich badań i wysnuł odpowiednio 5 wniosków.

Recenzowana praca ma typowy układ prac doktorskich i liczy 127 stron komputerowego maszynopisu w której znajdują się oprócz wstępu i celów pracy, 4 rozdziały, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 130 cytowanych w pracy pozycji piśmiennictwa. Trzeba podkreślić, że zdecydowana większość cytowanego piśmiennictwa pochodzi z przed ostatnich 10 lat. W pracy Autor zamieścił również spis 17 tabel oraz 11 rycin, dokumentacji metody i wyników swoich badań. Dołączył również 4 załączniki.

Krytyczna moja jedna uwaga zamieszczona w recenzji w niczym nie zmniejsza wartości merytorycznej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo pozytywnie. Wyniki tej pracy i przedstawione spostrzeżenia w dyskusji dostarczają praktycznych wskazówek dla lekarzy zajmujących się leczeniem i obserwacją chorych na raka stercza po uprzednim leczeniu napromienianiem. Przedstawiona metoda leczenia ratującą brachyterapią wznów raka stercza po napromieniowaniu jest moim zdaniem godna polecenia i wdrażania w zakładach brachyterapii o dużym doświadczeniu.

W podsumowaniu mogę stwierdzić, że oceniana praca lekarza medycyny Mateusza Dąbkowskiego pt.;" *Zastosowanie śródtkankowej brachyterapii HDR jako metody powtórnego ratującego napromieniania u chorych ze wznową raka stercza po przebytych radykalnym leczeniu napromienianiem*" jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora i wykazuje jego znaczną ogólną wiedzę w tej dziedzinie onkologii, radioterapii i urologii, a także umiejętność prowadzenia badań naukowych. Doktorant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano ciekawy materiał praktyczny godny dalszego zastosowania i jest dalszym postępowaniem w leczeniu tej choroby. Praca posiada nowatorskie walory, dotyczy ważnego i trudnego tematu

leczenia nawrotów raka stercza. Jest napisana zwięźle, spójnie i ładnym polskim językiem, którą czyta się z przyjemnością.

Stawiam przeto wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o jej przyjęcie i dopuszczenie lekarza medycyny Mateusza Dąbkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na nowoczesne zaprogramowanie tej pracy oraz obszerne, skrupulatne i rzetelne jej wykonanie, które umożliwiło uzyskanie wysokiej wartości wyników, stawiam drugi wniosek o wyróżnienie tej pracy doktorskiej przez Wysoką Radę i przyznanie specjalnej nagrody.

Kierownik I Kliniki Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Marek Sosnowski

KIEROWNIK  
I Kliniki Urologii  
III Katedry Chirurgii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski