



Bydgoszcz, dnia 18 listopada 2016 roku

***Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agaty Celejewskiej
nt. „Ocena tolerancji i skuteczności radioterapii śródoperacyjnej skojarzonej
z teleradioterapią u chorych na wczesnego raka piersi
po zabiegu oszczędzającym pierś”***

Historia leczenia oszczędzającego pierś (ang. breast conserving therapy) ma długoletnią tradycję, zapoczątkowaną dobrze udokumentowanymi badaniami przeprowadzonymi przez zespół Veronesiego. Pomimo doświadczenia jakim obecnie dysponujemy, szereg elementów tej procedury pozostaje nadal przedmiotem dyskusji. Jednym z elementów jest wybór tzw. boostu. Zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych w wyniku podwyższenia dawki w obszarze łoży po usuniętym guzie (boostu) wykazano w wielu badaniach klinicznych. Pionierskim badaniem dokumentującym zasadność boostu było badanie Bartelinka i wsp. opublikowane w 2001 roku obejmującym 5318 chorych, u których losowo po napromienieniu całej piersi do dawki 50 Gy przydzielano do obserwacji lub dopromieniania łoży w formie wiązek zewnętrznych lub brachyterapii. Podwyższenie dawki było związane z mniejszą ilością wznów miejscowych (10,2% vs 19,5% w grupie bez boostu). Niemniej wybór boostu - wiązki zewnętrzne (fotony, elektrony), brachyterapia, czas i miejsce zastosowania w schemacie leczenia (śródoperacyjny, przed teleradioterapią, po teleradioterapii) pozostają w dalszym ciągu w sferze dyskusji. W chwili obecnej radioterapia śródoperacyjna (IORT) przeżywa swojego rodzaju renesans. Niewątpliwą zaletą metody jest precyzyjna wizualizacja obszaru do napromieniania, skrócenie czasu leczenia oraz oszczędzanie tkanek zdrowych. Ograniczeniem zaś pozostaje zasięg promieniowania, który przy energii fotonów 20-50 kV w odległości 25 mm od aplikatora jest bliski zeru. Dystrybucja dawki terapeutycznej obejmuje jedynie obszar tkanek na głębokości 0,5-1,0 cm.

W tej sytuacji wybór przez Doktorantkę tematu pracy doktorskiej jest trafny i klinicznie uzasadniony.



**KATEDRA I KLINIKA
ONKOLOGII I BRACHYTERAPII**
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



85-796 Bydgoszcz, ul. dr I. Romanowskiej 2; e-mail: makarewiczr@co.bydgoszcz.pl
tel. (52) 374-33-20; 374-33-28; fax: (52) 374-33-20

Rozprawa jest oprawionym wydrukiem komputerowym o bardzo dobrej formie graficznej i ma układ typowy dla tego typu publikacji - składa się z ośmiu głównych rozdziałów od wstępu, przez zdefiniowanie celu pracy, opis materiału i stosowanych metod, po wyniki, dyskusję i wnioski. Całość uzupełniona jest piśmiennictwem i streszczeniami w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka umieściła szereg istotnych dla pracy informacji odnośnie zasadności podwyższenia dawki na łożę po guzie w raku piersi w aspekcie przesłanek radiobiologicznych i klinicznych. Uniknęła przy tym pokusie powielania informacji powszechnie znanych, z którymi można zapoznać się w podręcznikach akademickich. Ta część pracy może stanowić w przyszłości oddzielną pracę poglądową będącą cennym kompendium wiedzy dla lekarzy radioterapeutów.

Cel pracy jest dobrze zdefiniowany i uzasadniony.

Rozdział „Materiał i metodyka” napisany jest wzorcowo. Na szczególną uwagę zasługuje fakt długoletniej obserwacji chorych. Materiał kliniczny stanowi grupa 215 chorych na wczesnego raka piersi, u których IORT był zastosowany w latach 2003-2006. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie kliniczne i patologiczne chore zostały podzielone na dwie grupy: niskiego i wysokiego ryzyka niepowodzeń miejscowych i odległych. Zastosowane przy tym kryteria podziału nie budzą zastrzeżeń. Moje uznanie wzbudza profesjonalny i bardzo trafny dobór instrumentarium statystycznego, który pomimo tego, że jest oparty na powszechnie znanych i stosowanych metodach statystycznych w sposób przystępny i wysoce logiczny wyjaśnia i uzasadnia interpretację uzyskanych wyników. Fakt ten, w moim przekonaniu wybitnie podnosi wartość rozprawy doktorskiej opartej de facto na analizie retrospektywnej.

W części „Wyniki” Doktorantka przedstawiła 5- i 10-letnie wskaźniki przeżycia z uwzględnieniem częstości wznów miejscowych i przerzutów odległych w zależności od grupy chorych (niskie vs podwyższone ryzyko niepowodzeń). Prawdziwy walor naukowy podkreślający charakter nowatorski pracy zawarty jest jednak w podrozdziałach 4.2 - 4.6 dotyczących dynamiki i częstości wznów miejscowych i przerzutów odległych, wartości prognostycznej przerwy między IORT a radioterapią wiązkami zewnętrznymi oraz wpływu schematu leczenia skojarzonego.



**KATEDRA I KLINIKA
ONKOLOGII I BRACHYTERAPII**
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



85-796 Bydgoszcz, ul. dr I. Romanowskiej 2; e-mail: makarewiczr@co.bydgoszcz.pl
tel. (52) 374-33-20; 374-33-28; fax: (52) 374-33-20

W piśmiennictwie, jak słusznie Autorka zauważyła brak jest prac badawczych dotyczących analiz kinetyki czasu ujawniania się wznów miejscowych i przerzutów odległych, które oparte byłyby na wystarczająco długim czasie obserwacji. Moje szczególne zainteresowanie wzbudziły ryciny 10 i 11 przedstawiające krzywe częstości wznów miejscowych i przerzutów odległych w funkcji czasu oraz przedstawiona, a potem szerzej omówiona w rozdziale „Dyskusja” interpretacja ich przebiegu. To proste zestawienie wskazuje na dwa szczyty niepowodzeń leczenia. Jeden w pierwszym ciągu 5 lat obserwacji z następowym plateau między 5 a 7 rokiem i kolejny pomiędzy 7 a 10 rokiem jaki upłynął od leczenia. Zwraca uwagę przedstawiona przez Doktorantkę logiczna i wysoce prawdopodobna forma interpretacji uzyskanych wyników. Uzyskane wyniki w moim przekonaniu mogą być również pośrednim dowodem na heterogenność komórek nowotworowych guza. Część z nich mająca charakter szybko proliferujących zostaje zniszczona w pierwszym etapie leczenia, pozostałe wolno proliferujące pod wpływem tamoksyfenu przechodzą w formę drzemiącą, a po jego odstawieniu wchodzi w cykl proliferacji i są przyczyną późnych niepowodzeń leczenia. Doktorantka podkreśla, że w tym aspekcie zarówno 5-letni okres obserwacji, jak i tyleż samo trwający czas uzupełniającej hormonoterapii jest niewystarczający.

Badania Doktorantki wykazały również znaczenie czynnika czasowego, jaki upłynął od boostu metodą IORT do rozpoczęcia teleradioterapii. Opóźnienie rozpoczęcia napromieniania wiązkami zewnętrznymi szczególnie widoczne jest u chorych w grupie B wysokiego ryzyka niepowodzeń miejscowych i odległych u których bezpośrednio po leczeniu miejscowym (wycięcie guza + IORT) zastosowano chemioterapię, a dopiero po jej zakończeniu radioterapię z pól zewnętrznych. Wydłużony czas przerwy powyżej 60 dni (wartość arbitralnie przyjęta przez Autorkę) wiązał się z kilkunastokrotnym wzrostem ryzyka wznów miejscowych i przerzutów odległych w grupie A (bez chemioterapii) oraz wznów miejscowych w grupie B (z chemioterapią). W tej grupie wzrost niepowodzeń odległych był nieznaczny. To również bardzo ciekawa obserwacja płynąca z pracy wskazująca pośrednio na zależność wyleczenie miejscowe a ryzyko przerzutów odległych.



**KATEDRA I KLINIKA
ONKOLOGII I BRACHYTERAPII**
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



85-796 Bydgoszcz, ul. dr I. Romanowskiej 2; e-mail: makarewiczr@co.bydgoszcz.pl
tel. (52) 374-33-20; 374-33-28; fax: (52) 374-33-20

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka podkreśla znaczenie badań retrospektywnych. Píše, że „wyniki badań może nie stanowią podstaw do zdefiniowania standardów, ale dzięki zmienności wielu czynników pozwalają wskazać na te elementy i parametry, które powinny zostać wykorzystane w trialach klinicznych”. W zdaniu tym widzę poglądy promotora pracy profesora Maciejewskiego na zasadność prowadzenia analiz retrospektywnych pod warunkiem ich przemyślanej i właściwie krytycznej oceny.

Dyskusja jest bardzo rzeczowa, wnikliwa i krytyczna. Kolejne jej części koncentrują się na problemach badawczych adekwatnych do analizowanych wyników. Własne wyniki Doktorantka analizuje na tle bogatego, dobrze dobranego i właściwie cytowanego piśmiennictwa. Ta część rozprawy w pełni ukazuje zorientowanie Doktorantki w aktualnej literaturze fachowej i stosowanej metody. Sposób omówienia pozwala przypuszczać, że Autorka ma duże umiejętności i swobodnie wypowiada się w zakresie podjętego tematu.

Dysertację kończą 4 wnioski, które odpowiadają na postawione cele badawcze i są dobrze udokumentowane.

Całość pracy jako recenzent oceniam bardzo pozytywnie. Nie dopatrzyłem się w niej żadnych uchybień redakcyjnych i merytorycznych. W mojej opinii, pomimo charakteru retrospektywnego, praca w wielu aspektach ma charakter nowatorski, rzucający nowe spojrzenie na nasze widzenie i wytłumaczenie zależności dawka promieniowania - ryzyko niepowodzenia leczenia. Zachęcam jednocześnie Doktorantkę do szerszego podzielenia się uzyskanymi wynikami w formie publikacji w piśmiennictwie.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. Agaty Celejewskiej nt. *„Ocena tolerancji i skuteczności radioterapii śródoperacyjnej skojarzonej z teleradioterapią u chorych na wczesnego raka piersi po zabiegu oszczędzającym pierś”* spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim wymagane w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym.



**KATEDRA I KLINIKA
ONKOLOGII I BRACHYTERAPII**
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



85-796 Bydgoszcz, ul. dr I. Romanowskiej 2; e-mail: makarewiczr@co.bydgoszcz.pl
tel. (52) 374-33-20; 374-33-28; fax: (52) 374-33-20

Z dużym uznaniem dla umiejętności i wiedzy Doktorantki zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Centrum Onkologii-Instytutu im. M.Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Agaty Celejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Roman Makarewicz

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Onkologii i Brachyterapii

prof. dr hab. Roman Makarewicz