



Prof. zw. dr hab. med. Wojciech P. Polkowski
Kierownik Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 27 grudnia 2016 r.

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

Leczenie oszczędzające wczesnego raka piersi obejmuje zabieg chirurgiczny oszczędzający piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w zakresie węzłów chłonnych pachowych i uzupełniającą radioterapię piersi z podwyższeniem dawki na łożę po guzie, tzw. *boost*. Od kilkunastu lat duże zainteresowanie wzbudza opcja radioterapii śródoperacyjnej (ang. *intraoperative radiotherapy*; IORT) jako metody zastosowania *boost*.

Boost IORT ma pewne zalety w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii z pól zewnętrznych (ang. *external beam radiotherapy*; EBRT), m. in. mniejsze pola napromieniania, możliwość ominięcia narządów krytycznych oraz skrócenie całkowitego czasu radioterapii, gdyż ta jej część jest zastosowana już w czasie leczenia chirurgicznego, które jest najczęściej pierwszym etapem leczenia chorych na raka piersi. Najsilniejsze dowody naukowe pokazujące zalety *boost* IORT poprzedzające napromienianie całej piersi, pochodzą z ośrodków stosujących IORT elektronami pojedynczą dawką 10 Gy (przy użyciu mobilnych systemów megawoltowych), zapewniając wyjątkowo niskie odsetki wznów w każdej grupie ryzyka, również w analizach długoterminowych. Wciąż nieliczne publikacje dokumentują tolerancję oraz skuteczność onkologiczną takiego leczenia skojarzonego przy użyciu urządzeń ortowoltowych.

Dlatego też podjęcie przez doktorantkę problemu oceny skuteczności i tolerancji IORT jako elementu skojarzonego leczenia chorych na wczesnego raka piersi jest poznawczo uzasadnione i może mieć znaczenie dla optymalizacji postępowania leczniczego. Doktorantka postawiła sobie za cel analizę częstości, czasu i kinetyki ujawnienia wznów miejscowych i przerzutów odległych w okresie 10 lat obserwacji, z uwzględnieniem czynników ryzyka niepowodzenia leczenia.

We wstępie swojej rozprawy (strony 7-15) doktorantka opisuje najpierw „dodawanie”, jak tłumaczy powszechny używany w Polsce angielski termin *boost* w radioterapii. Osobiście uważam, że w tym celu można byłoby używać polskiego sformułowania „podwyższenie dawki”. Następnie tłumaczy śródoperacyjne podwyższenie dawki i obecnie dostępne metody jego stosowania, a także radiobiologiczne podstawy IORT. Przedstawia dotychczasowe doświadczenia kliniczne z zastosowaniem ortowoltowego systemu IORT *Intrabeam* do śródoperacyjnego wzmocnienia dawki na łożę po guzie. Doktorantka jasno sformułowała cel pracy (str. 16).

Dla osiągnięcia celów pracy doktorantka przeprowadziła retrospektywną analizę wyników leczenia 215 kolejnych chorych na wczesnego raka piersi leczonych oszczędzająco ze śródoperacyjnym podwyższeniem dawki przy użyciu ortowoltowego systemu *Intrabeam* w ciągu czterech lat. Dokonała podziału na dwie, zbliżone pod względem liczebności, grupy chorych w zależności od ryzyka wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych. Chemioterapię uzupełniającą stosowano w grupie wysokiego ryzyka. Za kryteria skuteczności leczenia przyjęto przeżycia bez wznów lub przerzutów oraz ich częstość, a także czas wykrycia w 10-letniej obserwacji. Kryteria kwalifikacji chorych nie wzbudzają żadnych zastrzeżeń, plan leczenia jest jasno przedstawiony, charakterystyka pacjentów właściwa, a bardzo rzetelne obliczenia statystyczne zgodne wymaganiami. W perspektywie czasowej 2003-2006, kiedy leczono chore objęte badaniem, należy przypomnieć, że American Society for Radiation Oncology Health Services Research Committee (ASTRO) dopiero w roku 2009, a Groupe Européen de

Curiethérapie - European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC ESTRO) w roku 2010 opracowały konsensus określający leczenie IORT poza badaniami klinicznym. Choć nie dotyczy on stosowanych w IORT dawek, nie dziwi ich modyfikacja w początkowym okresie wdrażania metody, gdyż wtedy nikt w Polsce nie miał takiej wiedzy, ani doświadczenia. U kilkunastu chorych zastosowano wówczas dawkę 7.5 Gy (mierzoną w odległości 0.5 cm od powierzchni aplikatora $\approx$ 20 Gy na powierzchni aplikatora), którą następnie obniżono do 5 Gy z powodu częstej wczesnej martwicy/owrzodzenia skóry.

Wyniki pracy wraz z odpowiednim omówieniem przy użyciu 8 tabel i 5 rycin zostały przedstawione na 10 stronach (str. 21-30) rozprawy. W 10-letniej obserwacji liczba wznów i przerzutów w obydwu grupach była wyższa niż w obserwacji 5-letniej, podczas której ujawniło się 65% wznów i 45% przerzutów. Pozostały odsetek tych zdarzeń ujawnił się dopiero między 7 i 10 rokiem obserwacji. Niezwykle cenną obserwacją jest wskazanie interwału czasowego pomiędzy operacją z IORT a rozpoczęciem EBRT jako istotnego czynnika ryzyka ujawnienia wznów i przerzutów. Opóźnienie rozpoczęcia EBRT powyżej 60 dni, wiązało się z dramatycznym wzrostem częstości wznów w obu grupach, a nawet przerzutów w grupie niskiego ryzyka. Opóźnienie wdrożenia EBRT obserwowano głównie w grupie wysokiego ryzyka ze względu na konieczność zakończenia chemioterapii. Takie leczenie sekwencyjne obciążone było najwyższym ryzykiem wznów (14%) i przerzutów (43%). Natomiast jednoczesne stosowanie EBRT oraz chemioterapii uzupełniającej w tej grupie ryzyka, obniża ryzyko wznów o 93%, a przerzutów o 66% w porównaniu do strategii leczenia sekwencyjnego. Co więcej, zastosowane takiego leczenia skojarzonego było dobrze tolerowane przez chorych, gdyż ostre odczyny odnotowano (3-4% martwic i owrzodzeń skóry) głównie w początkowym okresie gdy stosowano dawkę 7 Gy.

W dobrze przeprowadzonej, wyczerpującej (str. 31-40), a jednocześnie interesującej dyskusji doktorantka omówiła skuteczność i tolerancję IORT,

dynamikę akumulowanej częstości wznów i przerzutów oraz wzajemne zależności pomiędzy uzupełniającą chemioterapią a EBRT. Na szczególną uwagę zasługuje wynikający z pracy algorytm leczenia oszczędzającego piersi uwzględniający *boost* IORT (Ryc. 13 na str. 41). Jest on konsekwencją czterech kończących rozprawę równo ważnych, dojrzałych wniosków, które wynikają z uzyskanych wyników wieloletnich badań. Uważam, że algorytm ten (szczególnie ścieżka – rekomendowana strategia leczenia) jest na tyle ważny dla onkologów zajmujących się w praktyce codziennej leczeniem chorych na raka piersi i dostrzegających zalety *boost* IORT, że powinien znaleźć odzwierciedlenie w tworzonych właśnie pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej *Wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*.

Doktorat dokumentuje największy w Polsce, Europie i na świecie (!) materiał z jednej instytucji z 10-letnią obserwacją (od 2003 r.) chorych na raka piersi leczonych ortowoltowym *boost* IORT. Dla porównania, łączny opublikowany materiał z 5 instytucji na świecie z medianą obserwacji 5 lat obejmuje 299 chorych [Vaidya J.S. et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 81: 1091-7]. Na podkreślenie zasługuje więc pionierskie doświadczenie ośrodka gliwickiego, który jako pierwszy w kraju już w roku 2003 zastosował tą metodę.

Komentarza wymaga modyfikacja dawki na początku krzywej uczenia się w ośrodku gliwickim. Dawka równoważna biologicznie 5 Gy z IORT to 14,4 Gy, ale w odległości 0,5 cm od powierzchni aplikatora. Stwarza to jednak obawę o wielkość obszaru objętego dawką terapeutyczną. Powodem obniżenia dawki były wczesne powikłania, ale biorąc pod uwagę doświadczenie własne (Klinika lubelska stosuje tą metodę od 2005 roku; liczba chorych z co najmniej 5-letnią obserwacją wynosi 186) mogło to wynikać z odmiennej techniki chirurgicznej lub niedostatecznej ochrony skóry, a nie wielkości dawki. Być może powodem obserwowanych jedynie początkowo powikłań, były aspekty techniki chirurgicznej (szew kapciuchowy na gruczoł piersiowy i oddalenie brzegów skóry

od „szyi” aplikatora), gdyż takiej częstości/ciężkości powikłań nie obserwowano w innych ośrodkach (Mannheim, Lublin), które niezmiennie stosują dawkę 20 Gy na powierzchni aplikatora. Stwarza to jednak perspektywę na możliwość współpracy i dokonania porównawczej analizy wczesnych i odległych wyników leczenia dwoma różnymi dawkami IORT stosowanymi systematycznie w ośrodku gliwickim i lubelskim. Zachęcam więc do rozważenia wspólnej publikacji i porównania naszych wyników.

Nie umniejsza to wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko. Walory rozprawy umacnia bardzo rzetelna statystyka, uwzględnienie aspektów radiobiologicznych i zastosowanie przeliczników dawki równoważnej biologicznie.

Dla formalności podaję, że praca liczy 51 stron, zawiera 13 rycin i 10 tabel, opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz dwoma b. pomocnymi załącznikami. Autorka przytoczyła i poprawnie zacytowała 76 pozycji piśmiennictwa.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych **lek. med. Agaty Celejewskiej pt. Ocena tolerancji i skuteczności radioterapii śródoperacyjnej skojarzonej z teleradioterapią u chorych na wczesnego raka piersi po zabiegu oszczędzającym pierś** odpowiada wymaganiom stawianym tego rodzaju pracom i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie z siedzibą w Warszawie wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto zgłaszam **wniosek o wyróżnienie pracy.**

PROF. DR HAB. N. PIŁKOWSKI
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. N. Piłkowski