

Bydgoszcz, 05.01.2017

Prof. dr hab. med. Roman Makarewicz
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

***Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Napieralskiej
nt. „Zastosowanie cybernetycznej mikroradiochirurgii CyberKnife
w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego
we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby”***

Promotor: prof. dr hab. med. Leszek Miszczyk

Pierwsza dekada obecnego wieku przyniosła do praktyki klinicznej szczególnie zaawansowaną formę radioterapii stereotaktycznej realizowaną przy pomocy aparatu CyberKnife. Po raz pierwszy metoda ta została zatwierdzona przez FDA w USA w roku 2001. Radioterapia stereotaktyczna sama w sobie nie jest techniką nową. Najogólniej rzecz ujmując pozwala na podanie dużej liczby wąskich wiązek promieniowania, często niekoplanarnych z milimetrową precyzją w zaplanowanym obszarze do napromieniowania. W efekcie końcowym prowadzi do uzyskania wysokiego indeksu terapeutycznego. Technika napromieniania z użyciem noża cybernetycznego pomimo, że wymaga czasochłonnego planowania i ograniczona jest wielkością guza, pozwala na napromienianie zmian zlokalizowanych we wszystkich częściach ciała z nieosiągalną do tej pory precyzją, za pomocą jednej lub kilku frakcji. Dzięki sterowności robota mniejszy obszar zdrowej tkanki ulega napromieniowaniu, a jednocześnie można zastosować wyższe dawki promieniowania, które bezpośrednio docierają do stercza. W Polsce po raz pierwszy została zastosowana w Zakładzie Radioterapii Instytutu Onkologii w Warszawie Oddział w Gliwicach.

Rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Napieralskiej pisana pod kierownictwem promotora prof. dr hab. med. Leszka Miszczyka stanowi nowatorską pracę o dużym

walorze klinicznym i poznawczym, który stanowi cenny przyczynek do naszej wiedzy o radioterapii stereotaktycznej, a w szczególności techniki CyberKnife.

Dysertacja jest oprawionym wydrukiem komputerowym o bardzo dobrej formie graficznej i ma układ typowy dla tego typu publikacji - składa się z ośmiu głównych rozdziałów, poczynając 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. Na początku opracowania umieszczony został wykaz skrótów co ułatwia - czytelnikowi nie związanemu z pracą radioterapeuty - poruszanie się w tematyce prowadzonych badań.

We Wstępie Doktorantka umieściła szereg informacji związanych z problematyką leczenia raka stercza. Większość z nich ma charakter akademicki i jest powszechnie znana. W moim odczuciu bardziej zasadne byłoby skupienie się na wstępie opartym o analizę zalet i wad noża cybernetycznego w radioterapii nowotworów. Tak zredagowany wstęp pracy mógłby stanowić kompendium wiedzy w języku polskim o metodzie wciąż mało poznanej i mającej, ograniczony ze względu na brak aparatury zasięg.

Cel pracy jest dobrze zdefiniowany i uzasadniony.

Praca ma charakter retrospektywny i oparta jest na materiale klinicznym i doświadczeniu jednego ośrodka. Autorka całość materiału badawczego podzieliła na trzy grupy:

- chorzy na raka stercza z pojedynczymi przerzutami do kości (N=51)
- chorzy na raka stercza z pojedynczymi przerzutami do węzłów chłonnych (N=18)
- chorzy na niezaawansowanego raka stercza (N=300).

Podział taki ze względu na zróżnicowanie kliniczne chorych i odmienne cele końcowe leczenia, wydaje się być jak najbardziej uzasadniony. Każda z grup chorych została opisana właściwie, a zastosowane metody kwalifikacji i kryteria włączenia nie budzą moich zastrzeżeń. Testy statystyczne użyte w pracy zostały właściwie dobrane.

W części „Wyniki” Doktorantka przedstawiła dla poszczególnych grup chorych krzywe przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera, odsetki chorych bez progresji miejscowej, analizę stężeń PSA w czasie obserwacji, częstość przerzutów odległych i toksyczność prowadzonego leczenia. W przypadku chorych z przerzutami do kości dodatkowo oceniono efekt przeciwbólowy prowadzonego leczenia. W tej grupie chorych stwierdzono spadek dolegliwości bólowych aż u 90% chorych. Czynnikiem, który pozytywnie wpływał na brak progresji miejscowej w analizie wieloczynnikowej było wyjściowe stężenie PSA

< 20 ng/ml. Prezentowane wyniki mogą budzić jednak pewne wątpliwości. Leczenie chorych z przerzutami do kości oparte jest na postępowaniu wielodyscyplinarnym. Chorzy otrzymują leczenie hormonalne, bisfosfoniary, radioizotopy, środki przeciwbólowe. Ocena efektu analgetycznego w tej sytuacji jest bardzo utrudniona. Druga wątpliwość dotyczy kosztów i złożoności procedury w przypadku wykorzystania jej do leczenia paliatywnego. W wielu przypadkach bardziej racjonalne wydaje się być zastąpienie wyszukanej techniki radioterapii, technikami konwencjonalnymi, które przynoszą zbliżoną efektywność.

Kolejna część badań Doktorantki porusza zagadnienie efektywności metody CyberKnife w leczeniu pojedynczych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych przy jednoczesnym wyleczeniu ogniska pierwotnego w gruczole krokowym tzw. chorobie oligometastatycznej. Badania Doktorantki obejmują niewielką grupę chorych (n=18), ale jednocześnie wskazują na wysoką skuteczność stosowanej metody potwierdzając jednocześnie nieliczne publikacje wskazujące, że pojedyncze zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych miednicy mniejszej w przebiegu raka stercza nie przekreślają skuteczności leczenia miejscowego i pozwalają na uzyskanie wieloletnich remisji choroby (lub wyleczenia) bez konieczności stosowania leczenia systemowego z intencją paliatywną.

Ostatnia część badawcza pracy dotyczy wczesnych doświadczeń w leczeniu chorych z rakiem stercza z grupy niskiego i pośredniego ryzyka i również zasługuje na szczególną uwagę. Krótki okres obserwacji utrudnia ocenę jej ostatecznej wartości, niemniej jednak dobra tolerancja leczenia, wysoki odsetek kontroli biochemicznej raka stercza w tej grupie chorych wskazuje, że metoda CyberKnife może być skuteczną alternatywą dotychczasowych wysublimowanych technik radioterapii opartych na IMRT, IGRT, VMAT czy różnych form brachyterapii. M.in. jedno z ostatnich doniesień Katz A., Kang J. "Stereotactic body radiation therapy for low-, intermediate- and high risk prostate cancer. Disease control and quality of life at 9 years" obejmujące grupę ponad 500 chorych z medianą czasu obserwacji 84 miesiące opublikowane w formie streszczenia w J Clin Oncol w 2016 roku potwierdza, że kierunek badawczy wybrany przez Doktorantkę w aspekcie ultrahypofrakcjonacji w raku stercza i odległych wyników leczenia jest jak najbardziej słuszny i perspektywiczny.

Dyskusja jest bardzo rzeczowa, wnikliwa i właściwie poprowadzona pomimo rozległości obszaru zagadnień jakie w tematyce pracy są poruszane. Podział jej na części odpowiadające kolejnym zagadnieniom z części badawczej pracy ułatwia czytanie

i śledzenie toku rozumowania Autorki pracy. Własne wyniki są analizowane na tle bogatego, dobrze dobranego i właściwie cytowanego piśmiennictwa.

Bibliografia zawiera 218 pozycji piśmiennictwa głównie anglojęzycznego pochodzącego w większości z ostatnich kilku lat.

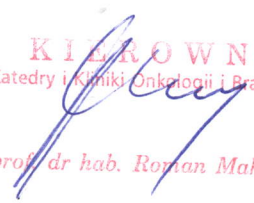
Dysertację kończą 3 wnioski, które generalnie odpowiadają na postawione cele badawcze. Niemniej jednak trzeci cel pracy postawiony przez Doktorantkę zakładał identyfikację czynników prognostycznych i predykcyjnych w badanych grupach i został według mnie zrealizowany tylko częściowo w postaci wniosku drugiego.

Badania Doktorantki przedstawione w formie rozprawy doktorskiej są nowatorskie i oparte na najnowszych rozwiązaniach technologicznych, szczególnie szybko rozwijających się w onkologii i radioterapii onkologicznej. W wielu sytuacjach klinicznych takie rozwiązania budzą nadzieje klinicystów i pacjentów na uzyskanie szeroko rozumianego dobrego efektu klinicznego. Jednocześnie wysokie nakłady finansowe, złożoność i pracochłonność realizowanych procedur wskazuje na konieczność zdefiniowania grup chorych, u których innowacyjne metody radioterapii rzeczywiście mogłyby przynieść zamierzone korzyści.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim wymagane w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym.

Z dużym uznaniem dla umiejętności i wiedzy Doktorantki zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Komisji ds. Przewodów Doktorskich Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej - Curie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Roman Makarewicz

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Onkologii i Brachyterapii

prof. dr hab. Roman Makarewicz