

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
Recenzent pracy doktorskiej
Lekarz Aleksandra Napieralska

Poznań, 18.02.2017 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza Aleksandry Napieralskiej

**pt. „Zastosowanie Cybernetycznej Mikroradiochirurgii
CyberKnife w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego
we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby.”**

1. Wprowadzenie

Druk pracy jaki otrzymałem w celu opracowania recenzji rozprawy doktorskiej Aleksandry Napieralskiej lekarza Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach przyjąłem z satysfakcją z tego względu, że osobiście jestem zaangażowany w leczenie chorych na raka gruczołu krokowego przy zastosowaniu praktycznie identycznego urządzenia jakie zostało poddane analizie w niniejszej pracy doktorskiej.

Tematyka pracy doktorskiej dotyczy leczenia napromienianiem raka gruczołu krokowego w dwóch skrajnych jego zaawansowaniach. Mianowicie z jednej strony przedmiotem opracowania jest grupa chorych we wczesnym raku, a z drugiej strony na przeciwnym biegunie autorka analizuje drugą grupę chorych u których pojawiły się w przebiegu choroby przerzuty odległe.

W odniesieniu do obu grup chorych w leczeniu zastosowano wysokie – tzw. Ultra-wysokie dawki frakcyjne napromieniania. Należy nadmienić, że jeszcze zaledwie kilka lat temu powyższy sposób frakcjonowania radioterapii stanowił przedmiot dużej dyskusji onkologów radioterapeutów z uwagi na istniejące obawy co do skuteczności onkologicznej i jednocześnie obawy co do wzrostu ryzyka wystąpienia ewentualnych późnych powikłań popromiennych. W przypadku zastosowania tzw. radioterapii wykorzystującej umiarkowane hypofrakcjonowanie wszystkie towarzystwa naukowe przyjęły stanowiska, że wiedza w odniesieniu do tego sposobu frakcjonowania jest w pełni wystarczająca aby praktycznie każdy ośrodek onkologiczny mógł podjąć się rutynowego leczenia w ten sposób raka gruczołu krokowego. Natomiast w odniesieniu do ultra-frakcjonowania powyższe leczenie powinno być zarezerwowane do ośrodków o największym doświadczeniu i jednocześnie do takich które posiadają odpowiednio wysoki poziom jakości dostarczania dawki. Ponadto idealnie byłoby aby takie leczenie prowadzono w ramach badań klinicznych lub co najmniej prospektywnych analiz wyników leczenia. Powyższe stanowisko wynikało z tego, że nawet niewielki błąd w jakości dostarczania dawki może skutkować znaczącymi skutkami negatywnymi dla chorego. Nadal nie jest nam znany dokładny patomechanizm radiobiologiczny w odniesieniu do bardzo wysokich dawek frakcyjnych, a dostępne modele opisujące odpowiedź na takie dawki jedynie w sposób przybliżony opisują rzeczywistą odpowiedź komórki rakowej jak i zdrowych na powyższe napromienianie. Z tego też względu, a zwłaszcza, że posiadamy wiarygodne obserwacje jednak dotyczące relatywnie krótkich okresów czasu po leczeniu chorych

leczenia ultrawysokimi dawkami, leczenie takie winno być nadal przedmiotem wnikliwej analizy wyników onkologicznych oraz poziomu powikłań po zakończonej terapii. Biorąc pod uwagę, że lekarz Aleksandra Napieralska pracuje w ośrodku onkologicznym, który charakteryzuje bardzo wysoki poziom warsztatu naukowego i w którym jednocześnie możliwe jest zapewnienie bardzo wysokiego poziomu leczenia przeprowadzenie powyższego badania było jak najbardziej wskazane.

Problem odpowiedzi, czyli efektywności leczenia bardzo wysokimi dawkami frakcyjnymi jest przedmiotem analiz wielu wiodących ośrodków onkologicznych na świecie w odniesieniu do raka gruczołu krokowego. Pomimo stosowania promieniowania jonizującego od praktycznie 100 lat wiedza w zakresie patomechanizmów leżących u podstaw jego działania do chwili obecnej nie jest do końca poznana, a zwłaszcza w przypadku stosowania ultra-wysokich dawek. Wprowadzenie nowoczesnych technik napromieniania, które często łączone są z leczeniem systemowym, np. leczeniem hormonalnym dodatkowo wprowadziło więcej zmiennych radiobiologicznych. W efekcie dla wielu nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego oraz narządów zdrowych nadal istnieje zapotrzebowanie na rzetelne dane kliniczne, które wiarygodnie pozwoliłyby określić efektywność leczenia onkologicznego oraz precyzyjnie określiłyby ryzyko powikłań i co zatem idzie doprecyzowałoby wiedzę w odniesieniu do dawek tolerancji dla najważniejszych narządów krytycznych. Jak już wspomniano w ostatnich dekadach weszły do praktyki klinicznej jako powszechnie uznane i w związku z tym szeroko stosowane techniki radioterapii trójwymiarowej konformalnej oraz jej modyfikacje (IMRT, VMAT, HT). Sytuacja uległa w tym względzie dalszemu skomplikowaniu z tego względu, że do praktyki klinicznej bardzo mocno wkroczyła radioterapia z zastosowaniem wysokich dawek dziennych, czyli tzw. hipofrakcjonowana wykorzystująca niejednokrotnie jednorazowo dawki przekraczające 8Gy, aczkolwiek takie leczenie jest realizowane przy zastosowaniu bardzo precyzyjnej geometrycznie radioterapii – tzw. stereotaktycznej. Radioterapia stereotaktyczna może być realizowana na szereg sposobów, a wykorzystując technikę mikrochirurgii z zastosowaniem noża cybernetycznego wydaje się obecnie najlepszą formą przeprowadzenia takiego leczenia.

Należy podkreślić, że lekarz medycyny Aleksandra Napieralska wybrała tematykę pracy doktorskiej, która ma bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej. Mając na względzie, że praca dotyczy raka gruczołu krokowego, którego zachorowalność stawia ten nowotwór w grupie najczęściej diagnozowanych i leczonych u mężczyzn i z tego względu jej waga praktyczna jest bardzo duża. Należy nadmienić, że praca została oparta na

dużym materiale badawczym jakim niewątpliwie stanowią dane pochodzące z ośrodka gliwickiego. Nie bez znaczenia jest także fakt, że warsztat naukowego tego ośrodka jest bardzo dobry, co pozwala mieć gwarancję, że otrzymane wyniki i płynące z nich wnioski są bardzo wiarygodne.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. Zastosowanie Cybernetycznej Mikroradiochirurgii CyberKnife w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby. Praca została napisana w strukturze 12 numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich na 155 stronach; zawiera 45 tabel, 24 rycin i 3 wydruki histogramów oraz 218 pozycji piśmiennictwa oraz wykaz skrótów.

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w wprowadzeniu liczącym 17 stron maszynopisu. Wprowadzenie poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym anatomii i fizjologii gruczołu krokowego, a w dalszej części poświęcono epidemiologii raka gruczołu krokowego. W dalszej kolejności autorka przedstawiła podstawowe wiadomości dotyczące diagnostyki laboratoryjnej, histopatologicznej oraz obrazowej raka gruczołu krokowego. W dalszej części przedstawione jest zagadnienie choroby oligometastatycznej.

Autorka omawia stan wiedzy odnoszący się do odczynów popromiennych w tkankach i narządach zdrowych. W tej części pracy autorka przedstawia podstawową wiedzę odnośnie anatomii a dalej fizjologii gruczołu krokowego.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały również przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

Uwagi recenzenta do punktu 3

- a) Uważam, że koncepcja pracy dotycząca wstępu pracy jest przejrzysta.
- b) Brakuje mi bardziej szczegółowego wprowadzenia do zagadnienia choroby oligometastatycznej. Praktycznie autorka nie odniosła się do kwestii celowości miejscowego leczenia lub jego braku w tym stadium choroby. Moim zadaniem jest to ważne zagadnienie z tego względu, że leczenie jakie analizowano w pracy w odniesieniu do drugiej grupy chorych (zaawansowanej choroby) jest właśnie takim postępowaniem.
- c) Również brakowało mi jakichkolwiek danych odnośnie metod leczenia choroby oligometastatycznej z wykorzystaniem innych metod terapeutycznych oraz wyników leczenia przy ich zastosowaniu.
- d) Brakuje mi także, przedstawienia stanu wiedzy odnośnie uzyskanych dotychczas wyników w przypadku zastosowania radioterapii stereotaktycznej w przypadku raka o niskim i pośrednim ryzyku progresji choroby,
- e) Brakuje mi także krótkiego omówienia różnic technologicznych w odniesieniu do radioterapii stereotaktycznej z zastosowaniem noża cybernetycznego i innych urządzeń stosowanych w radioterapii, a co zatem idzie innych technik napromieniania, np. brachyterapii.
- f) **Cele pracy**

Struktura w jakiej są zaprezentowane przez autorkę cele pracy nie budzą zastrzeżeń.

Autorka przedstawia w swojej pracy 3 cele badań własnych. Wszystkie one są jednoznacznie sformułowane i nie pozostawiają wątpliwości w jakim kierunku będzie podążać dalsza praca doktorantki.

4. Materiał i metody badań

Analiza materiału badawczego polegała na ocenie chorych którzy byli leczeni z powodu raka gruczołu krokowego w okresie od stycznia 2011 do lutego 2015 w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Gliwicach.

Materiał został podzielony na trzy grupy:

- Chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości,
- Chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do węzłów chłonnych,
- Chorych na raka gruczołu krokowego we wczesnym stadium zaawansowania.

Do analizy włączono chorych spełniających szereg kryteriów włączenia, co przyczynia się do poprawy jakości danych pozyskanych do analizy statystycznej.

Autorka w sposób rzetelny przedstawiła zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że paleta wybranych czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę na dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników.

Zastosowane metody statystyczne zostały 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.
- b. Mam pytanie dotyczące określenia jakie używa autorka pracy na stronie 36 i dalej w tekście pracy „z pojedynczymi przerzutami”. Moim zdaniem powinno być raczej zastosowane określenie z nielicznymi tj. do 5 przerzutów.
- c. W punkcie 1 dotyczącym leczenia przerzutów do kości w kryteriach kwalifikacji znalazł się punkt dotyczący węzłów chłonnych – pomyłka?
- d. Wyjaśnienia wymaga kryterium kwalifikacyjne „wyczerpanie możliwości leczenia za pomocą innych metod” . należałoby podać jakie inne metody leczenia zastosowano; chemioterapia, hormonoterapia, chirurgia.
- e. Brakuje mi też jednoznacznie określonych kryteriów oceny powikłań popromiennych.
- f. Mam również pytanie dotyczące zgody na leczenie; treść zgody była rutynowa czy też specjalnie sformułowana dla potrzeb tego badania?

- g. Mam zapytanie dotyczące diagnostyki ewentualnych przerzutów odległych; w mojej ocenie istnieje duży rozrzut zastosowanych metod diagnostycznych; scyntygrafia, TK, PET. Czy autorka dokonała jakiejś analizy ewentualnego wpływu tego faktu na wyniki analizy?
- h. Zwraca uwagę duży rozrzut wartości dawek frakcyjnych oraz dawek całkowitych jakie zastosowano w leczeniu choroby przerzutowej. W związku z tym mam pytanie czym była podyktowana taka strategia autorki?
- i. Mam także zapytanie odnośnie kryterium oceny efektywności przeciwbólowej. Jaka skalę użyła autorka i jak wyglądała ocena (rodzaj oraz dawka) stosowanych przez chorych leków przeciwbólowych?
- j. Nie jest dla mnie jasne w jaki sposób napromieniano zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych. Według autorki – tekstu zawartego w pracy (str 51) – po $dfr = 2$ Gy do $DC = 44$ Gy na obszar regionalnych węzłów chłonnych w połączeniu z CK boostem na powiększone węzły chłonne $dfr = 12$ Gy do $DC = 36$ Gy? z kolei na str 54 – zostały podane inne dawki frakcyjne i dawki całkowite?

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktorantkę w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanych grup w której dokonano oceny leczenia napromienianiem u chorych z rakiem gruczołu krokowego.

Uwagi recenzenta do punktu 5

- a. Zamierzam pochwalić doktorantkę za dużą czytelne przedstawienie wyników leczenia.

- b. Jednym z istotnych czynników mogących wpływać na czas przeżycia chorych z przerzutami do układu kostnego jest poziom fosfatazy zasadowej. Czy autorka uwzględniła ten parametr ?
- c. Na stronie 91 autorka użyła parametru DSS – przeżycie wolne od nowotworu = 100%. Chyba chodziło o przeżycie swoiste dla raka stercza?
- d. Również na stronie 91 zawarto informacje, że u 4 chorych rozpoznano wznowę biochemiczną, a na stronie 94, że u 6 chorych stwierdzono przerzuty odległe. Poproszę o komentarz.

6. Dyskusja

Doktorantka na 29 stronach przedstawiła dyskusję, w której zawarła poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa światowego. Dowodzi on gruntownej wiedzy doktorantki 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.

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością tematu w obrębie którego poruszała się w trakcie przygotowania 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

Doktorantka formułując wnioski w pełni odpowiedziała na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizy materiału badawczego, który jak

już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. Jednak najważniejszym był fakt, że dane pochodziły z badania prospektywnego.

W związku z tym praca ma dużą wartość naukową poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle ważna, że jest to dotychczas jedyne polskie a jedno z nielicznych światowych opracowań naukowych w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego, .

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 218 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarz Aleksandry Napieralskiej pt. „Zastosowanie Cybernetycznej Mikroradiochirurgii CyberKnife w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie napromieniania w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego.

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

Rozprawa spełnia tym samym w pełni 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 doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

6471481
Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607 638 442