

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 20.09.2021r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lekarza Karola Edwarda Nietupskiego

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pt.

**Ocena skuteczności miejscowej diagnostyki i leczenia chorych z gruczolakorakiem
stercza z progresją biochemiczną po radykalnej radioterapii**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. zw. dr hab. n. med. Tomasz Demkow

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

1. Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego zarówno w populacji europejskiej, jak i amerykańskiej jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz szóstą pod względem częstości przyczyną zgonów wśród nich.

W Polsce od kilku dekad stale odnotowuje się zwiększenie liczby zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. W 2000 r. wyniosła ona 4598 przypadków i wzrosła ponad dwukrotnie w stosunku do 1980 r. (1787), w 2010 r. do 9273, natomiast w 2017 r. do ponad 16 tys., przy stale utrzymującej się tendencji wzrostowej. W związku z tymi danymi epidemiologicznymi problem leczenia ratującego po pierwotnym leczeniu miejscowym jest wyzwaniem dla zespołów terapeutycznych.

Tematem pracy doktorskiej przedstawionej do recenzji jest między innymi ocena diagnostyki oraz wyników leczenia u chorych z rakiem stercza z progresją biochemiczną po radykalnej radioterapii.

Tematyka która stanowi badawczy cel pracy autora jest bardzo istotna dla praktyki klinicznej z tego względu, że coraz częściej spotykamy chorych po leczeniu radykalnym z udziałem radioterapii u której dochodzi do wznowy biochemicznej. Należy podkreślić, że ze względu na wzrost liczby zachorowań oraz coraz większą popularność radioterapii w leczeniu raka stercza leczenie ratujące będzie narastającym problemem w codziennej praktyce klinicznej. Jednocześnie należy podkreślić, że ocena wyników leczenia w tej bardzo trudnej grupie chorych wymaga posiadania dobrego warsztatu naukowego oraz może być wykonana jedynie w eksperckich ośrodkach onkologicznych.

Autor w pierwszej części swojej pracy przedstawił temat badawczy, który został wprowadzony poprzez dość obszerny wstęp. Między innymi we wstępie omówiono epidemiologię raka stercza, czynniki ryzyka rozwoju, metody diagnostyczne. Następnie omówiono postępowanie z chorych po potwierdzeniu wznowy miejscowej po radykalnej radioterapii.

Autor w odniesieniu do leczenia chorych po radioterapii ze wznową miejscową wskazuje, że po wykonaniu biopsji stercza i w przypadku potwierdzenia nowotworu należy rozważyć jedną z możliwości terapeutycznych takich jak obserwacja lub leczenie hormonalne lub ratujące leczenie miejscowe.

Generalnie praca traktuje o bardzo ważnym aspekcie klinicznej sytuacji kiedy dochodzi do izolowanej wznowy miejscowej w przypadku wystąpienia niepowodzenia biochemicznego po pierwotnym leczeniu radykalnym raka stercza. Wyniki uzyskane przez doktoranta wskazują, że radykalne powtórne leczenie miejscowe przekłada się na poprawę przeżyć tych chorych.

W świetle wyników pracy autora oraz innych wyników badań klinicznych wiedza o leczeniu miejscowym po pierwotnej radioterapii ulega fundamentalnej zmianie. Mianowicie obecnie możemy stwierdzić, że w zdecydowanej większości chorych po pierwotnej radioterapii w przypadku wystąpienia wznowy miejscowej nadal mamy możliwość dalszego efektywnego leczenia miejscowego i to głównie realizowanego poprzez powtórne napromienianie chorego. Powyższa informacja jest bardzo ważna dla chorych podejmujących decyzję o wyborze metod leczenia: radioterapia lub radykalna prostatektomia. Obecnie również po niepowodzeniu miejscowym podobnie jak to ma miejsce po radykalnej prostatektomii możemy zastosować skuteczne leczenie ratujące. Właśnie powyższy wniosek praktyczny jest największą wartością przedstawianej do recenzji pracy doktorskiej.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. **„ocena skuteczności miejscowej diagnostyki i leczenia chorych z gruczolakorakiem stercza z progresją biochemiczną po radykalnej radioterapii”**. Praca została napisana w strukturze 11 numerowanych rozdziałów ułożonych w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej na 142 stronach.

2. Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w obszernym wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii, etiologii, przebiegowi naturalnemu choroby, symptomatologii, diagnostyce i metodom leczenia. Ponadto autor omówił postępowanie terapeutyczne u chorych u których wystąpiła progresja biochemiczna po zastosowanej pierwotnej terapii z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i

konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

Niemniej w mojej ocenie autor zbyt mało uwagi poświęcił w pracy bardzo ważnej metodzie diagnostycznej jaką jest rezonans magnetyczny. Obecnie rezonans magnetyczny jest uważany za jedno z najważniejszych narzędzi diagnostycznych w diagnostyce raka stercza jakimi dysponuje współczesna urologia.

Również niewiele miejsca w pracy zajmuje badanie pozytonowej tomografii (PET). Należy jednak podkreślić, że zwłaszcza w przypadku wznowy po pierwotnym leczeniu obie metody stanowią bardzo ważne narzędzia diagnostyczne. Na obronę autora może świadczyć to, że dopiero w ostatnich latach obie metody zyskały na znaczeniu oraz to, że w Polsce nadal istnieje duży problem w dostępie do obu z nich. Mimo wszystko poproszę autora o krótki komentarz do ww. uwag.

3. Cele pracy

Cele pracy autor podzielił na dwie grupy, tj. cele pierwszoplanowe i drugoplanowe.

Do celów pierwszoplanowych pracy należą: ocena wartości TRUS, TRUS + BX (TRUS z biopsją gruboigłową) w uzyskaniu materiału do oceny histopatologicznej w wykrywaniu miejscowej progresji raka po radioterapii i ocena wpływu działań podjętych na podstawie uzyskanych wyników na:

- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas przeżycia specyficznego dla raka stercza (PCSS, ang. *prostate cancer – specific survival*),
- czas do progresji biochemicznej (PDPSA, ang. *PSA progressive disease*),
- czas do progresji klinicznej (PD, ang. *progressive disease*),

Do celów drugoplanowych autor zaliczył ocenę wpływu wybranych parametrów takich jak:

- wiek chorych w momencie radioterapii,
- miejscowe zaawansowanie kliniczne raka stercza (cT) w momencie radioterapii,
- wartość PSA w momencie radioterapii,

- dawka napromieniania (radioterapia),
- czas od pierwotnej radioterapii do powtórnej biopsji (REBX),
- wiek chorych w momencie REBX,
- kinetyka PSA przed powtórnią biopsją (REBX),
- kryterium progresji biochemicznej według ASTRO 2006,
- wiek chorych w momencie zakończenia obserwacji
- całkowity okres obserwacji od radioterapii do zakończenia badania.

W mojej ocenie cele pracy zostały sformułowane przez autora prawidłowo.

4. Material i metody badań

Przedmiotem analizy przeprowadzonej przez doktoranta była grupa 62 chorych na raka gruczołu krokowego. W okresie od stycznia 2002 r. do sierpnia 2006 r. do badania włączono chorych po radykalnym napromienianiu na obszar gruczołu krokowego dawką od 52 do 65 Gy leczonych techniką konformalną, u których w trakcie obserwacji po leczeniu doszło do progresji biochemicznej definiowanej według kryteriów przyjętych przez ASTRO w 2006 roku. U chorych u których potwierdzono w wykonanej biopsji obecność komórek raka stercza kwalifikowano do ratującej brachyterapii. Natomiast u wszystkich pozostałych chorych bez potwierdzenia w biopsji aktywnego procesu w ognisku pierwotnym włączono neoadjuwantowe leczenie hormonalne (ADT analogami LH-RH).

Do grupy badanej wprowadzono chorych spełniających dodatkowo następujące kryteria:

- brak przerzutów regionalnych i odległych,
- stan sprawności 0 -1 według World Health Organization (WHO),
- spodziewany czas przeżycia > 5 lat.

W całej grupie chorych wykonano diagnostykę obrazową w celu wykluczenia uogólnienia procesu nowotworowego. Podstawową metodą oceny układu kostnego wykonaną u wszystkich chorych była scyntygrafia kości z użyciem technetu Tc99m, a w przypadkach niejednoznacznych wyników wykonano badania RTG, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego. Ocenę przestrzeni zaotrzewnowej oraz narządów miękkich jamy brzusznej dokonywano, przeprowadzając w zależności od sytuacji klinicznej badania USG, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego.

Gruzoł krokowy oceniano w badaniach DRE oraz TRUS wykonywanego z użyciem aparatu Acuson ASPEN wykorzystując sondę doodbytniczą z możliwością obrazowania w płaszczyznach strzałkowej oraz poprzecznej generującej fale ultradźwiękowe o częstotliwości 7,5 MHz. W trakcie badania TRUS oceniono objętość gruczołu krokowego w centymetrach sześciennych na podstawie trzech wymiarów, zarys torebki oraz zachowanie budowy narządu.

Po wykluczeniu uogólnienia procesu chorych poddawano biopsji gruboigłowej pod kontrolą TRUS w celu weryfikacji histopatologicznej.

W mojej ocenie materiał zebrany przez doktoranta zasługuje na uznanie. Wynika to z tego, że bardzo niewiele ośrodków uro-onkologicznych na świecie w sytuacji nawrotu raka stercza po radykalnym pierwotnym leczeniu podejmowało się w okresie badanym przez doktoranta próby powtórnego leczenia radykalnego definiowanego jako leczenie ratujące.

5. Wyniki badań

W całej badanej grupie chorych u których wystąpiła wznowa biochemiczna wyniki TRUS w 27 przypadkach były dodatnie, z czego 17 zostało potwierdzonych przez obecność komórek raka w badaniu histopatologicznym (63%). Czulość TRUS względem wyniku biopsji określono na 58,6%, swoistość na 69,7%, wartość predykcyjną dodatnią na 63%, wartość predykcyjną ujemną na 65,7%, a dokładność względem biopsji na 64%. Różnice w PCSS w grupach z OKRB i BKRB nie były znamienne statystycznie i wyniosły odpowiednio 12,8 i 12,7 lat ($p=0,155$). Różnice w PCSS w grupach chorych RHDR i RHDR (-) znamienne statystycznie i wyniosły odpowiednio 13 lat i 12,6 lat ($p=0,022$). Różnice w OS w grupach chorych RHDR i RHDR (-) nie były znamienne statystycznie i wyniosły odpowiednio 13,4 lat i 12,1 ($p=0,064$). Różnice w PDPSA z RHDR i RHDR (-) znamienne statystycznie i wyniosły odpowiednio 11,81 lat i 11,7 lat, ($p=0,023$). Różnice w PD z RHDR i RHDR (-) były znamienne statystycznie i wyniosły odpowiednio 10,9 lat oraz 12,2 lat ($p=0,040$).

Kryterium progresji biochemicznej ASTRO 2006 zostało spełnione u 36 chorych (58,0%), w tym u 12 (42,9%) w grupie ŻO oraz u 24 (70,6%) z grupie ZM. Opisywane różnice wykazały wartość predykcyjną kryterium dla przeżycia całkowitego (OS) – ($p=0,028$). Tempo wzrostu PSA przed biopsją – okres podwojenia wartości PSA (PSADT):

obserwowane różnice PSADT pomiędzy grupą PCSD i grupą pozostałych chorych osiągnęły znamienność statystyczną, $p=0,029$.

W analizie wielowymiarowej wykazano, że brak RHDR 63-krotnie zwiększa ryzyko zgonu powodu raka stercza [(przedział ufności CI 95%; 4,515-881,87). Spełnienie definicji PDPSA według ASTRO 2006 zwiększa ryzyko zgonu z powodu raka stercza 6,45 razy (95% przedział ufności 1,00-41,67). Okres podwojenia wartości PSA-PSADT – ma istotny wpływ na ryzyko zgonu z powodu raka stercza: skrócenie czasu PSADT w badanej grupie o 3 miesiące powoduje 1,48-krotny wzrost ryzyka zgonu (CI 95% przedział ufności 1,04-2,10), skrócenie czasu PSADT o 6 miesięcy 2,18-krotny wzrost ryzyka zgonu (95% przedział ufności 1,08-4,41), natomiast skrócenie czasu PSADT o 12 miesięcy prowadzi do 4,76-krotnego wzrostu ryzyka zgonu (95% przedział ufności 1,17-19,23).

5. Wnioski

Doktorant na podstawie przeprowadzonej analizy wyników leczenia wysunął następujące wnioski, które odpowiadały wcześniej przyjętym celom pracy:

Wnioski pierwszoplanowe

1. Zastosowanie ratującej brachyterapii u chorych z potwierdzoną obecnością komórek raka w biopsji znamienne wydłuża czas przeżycia specyficznego dla raka stercza.
2. Zastosowanie ratującej brachyterapii wydłuża czas do progresji biochemicznej.
3. Zastosowanie ratującej brachyterapii wydłuża czas do progresji klinicznej.
4. Dawka radioterapii nie miała wpływu na wynik biopsji.

Wnioski drugoplanowe

1. Spełnienie kryterium progresji według ASTRO 2006 ma ujemną wartość predykcyjną w stosunku do przeżycia całkowitego.
2. Spełnienie kryterium progresji według ASTRO 2006 ma ujemną wartość predykcyjną w stosunku do czasu do progresji klinicznej.
3. Szybsze tempo wzrostu PSA – krótszy okres podwojenia PSA (PSADT) – pozwala przewidzieć krótsze przeżycie specyficzne dla raka stercza.

4. Szybsze tempo wzrostu PSA – krótszy okres podwojenia PSA (PSADT) – pozwala przewidzieć krótszy czas do spełnienia kryteriów progresji biochemicznej (PDPSA).
 5. Szybsze tempo wzrostu PSA – krótszy okres podwojenia PSA (PSADT) – pozwala przewidzieć wcześniejszą progresję kliniczną.
 6. Wyższy poziom wolnego PSA (fPSA) koreluje z większym prawdopodobieństwem braku komórek raka w biopsji stercza.
 7. Młodszy wiek w chwili pierwotnej radioterapii jest związany z dłuższym przeżyciem całkowitym.
 8. Młodszy wiek w momencie biopsji jest związany z dłuższym przeżyciem całkowitym.
- Dokładność TRUS względem wyniku biopsji wyniosła 64,5%.

5. Dyskusja

Doktorant w obszernej dyskusji porównał oraz odniósł wyniki własnej analizy do szerokiego piśmiennictwa przedmiotu. Poziom dyskusji wskazuje na dobrą znajomość tematyki pracy przez doktoranta.

Niemniej brakuje mi odniesienia się doktoranta do porównania wyników leczenia ratującego realizowanego w drodze leczenia operacyjnego, czy ewentualnego wspomnienia o możliwości leczenia z zastosowaniem radioterapii stereotaktycznej (SBRT).

5. Piśmiennictwo

Zbiór 107 publikacji ujętych w rozdziale odzwierciedla problem badawczy. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

Niemniej uwagę zwraca duży udział prac które zostały opublikowane sprzed okresu 5 lat, co przy tak ciekawym temacie badawczym prosiłoby się o większe nawiązanie dyskusji z ostatnimi wynikami opublikowanych badań.

6. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Karola Edwarda Nietupskiego

pt. „ocena skuteczności miejscowej diagnostyki i leczenia chorych z gruczolakorakiem stercza z progresją biochemiczną po radykalnej radioterapii.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym traktującym o leczeniu ratującym chorych z rakiem stercza.

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

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do
Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich
Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie im. Marii Skłodowskiej-Curie
o dopuszczenie lekarza Karola Edwarda Nietupskiego.
do dalszych etapów przewodu doktorskiego

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

20.09.2021, Roman