

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
Recenzent pracy doktorskiej
Lekarza Sebastiana Ciszewskiego

Poznań, 02.04.2022 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

**Porównanie jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego poddanych
prostatektomii lub radioterapii radykalnej w odniesieniu do skuteczności
leczenia i czynników ryzyka wznowy**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński
Kierownik II Kliniki Radioterapii i Chemioterapii
Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice**

1. Wprowadzenie

Doktorant w swojej pracy doktorskiej zajął się porównaniem dwóch podstawowych metod leczenia raka gruczołu krokowego jakimi są radykalna prostatektomia i radykalna radioterapia. Powyższe porównanie zostało dokonane w kluczowych aspektach oceny wyników leczenia jakimi pozostają skuteczność leczenia ocenianych przez pryzmat czynników ryzyka wystąpienia niepowodzenia po leczeniu oraz objawów ubocznych i związanych z nimi parametrami oceny jakości życia. Dotychczas nie wykazano znaczących różnic w skuteczności leczenia onkologicznego pomiędzy obiema metodami, a odnotowane różnice dotyczą głównie częstości i typu powikłań jakie towarzyszą leczeniu. Niestety poza tylko jednym z badań randomizowanych które zostało przeprowadzone w celu porównania obu metod leczenia nie mamy innych i z tego względu swoją wiedzę opieramy na badania nie randomizowanych. Jednym z takich badań wykonałm przeprowadził autor niniejszej pracy doktorskiej.

Autorowi w pracy przyświecał ogólny cel jakim było wskazanie choremu a także zespołowi leczącemu w jakich obszarach klinicznych choroby można adekwatnie dobrać metodę leczenia do obrazu klinicznego choroby oraz uwarunkowań jakie są związane z samym chorym. Poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia jest oczywiście wysoce pożądane i przedstawiona do oceny praca doktorska wpisuje się w ten kierunek poszukiwań.

Chirurgia oraz radioterapia to podstawowe metody leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Krytycznym z punktu widzenia wyników leczenia chirurgicznego jest oczywiście radykalne usunięcie guza nowotworowego i w dalszej kolejności przede wszystkim opanowanie choroby w regionalnym układzie chłonnym. Natomiast z punktu widzenia radioterapii precyzyjne podanie jak najwyższej dawki terapeutycznej w objętość guza nowotworowego z jednoczesną ochroną promieniowrażliwych narządów zdrowych.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest oprawiony maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Porównanie jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego poddanych prostatektomii lub radioterapii radykalnej w odniesieniu do skuteczności leczenia i

czynników ryzyka wznowy”. Praca została napisana w strukturze 11 numerowanych rozdziałów ułożonych w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej na 141 stronach.

2. Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w obszernym wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym anatomii i fizjologii raka gruczołu krokowego, a w dalszej kolejności epidemiologii, symptomatologii, diagnostyce i metodom leczenia z uwzględnieniem przede wszystkim leczenia operacyjnego i radioterapii. Osobny podrozdział został poświęcony ocenie jakości życia u chorych po leczeniu.

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.

Uwagi

Brakuje mi rozwinięcia zagadnień dotyczących radioterapii jako formy leczenia uzupełniającego w kontekście leczenia operacyjnego, które to leczenie w bardziej zaawansowanym stadium choroby jest wpisane w potencjalny schemat postępowania.

3. Cele pracy

Głównym celem pracy było porównanie jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego poddanych leczeniu radykalnemu: prostatektomii w Oddziale Urologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu i radioterapii w Narodowym Instytucie Onkologii w Gliwicach w odniesieniu do skuteczności zastosowanych metod terapeutycznych.

Szczegółowe cele pracy to:

1. ocena wyników odległych (wyleczeń biochemicznych, miejscowych, częstości przerzutów odległych i przeżyć całkowitych) wg zastosowanej metody leczenia, wg grupy prognostycznej oraz w poszczególnych grupach prognostycznych w zależności od zastosowanej metody terapeutycznej.

2. Identyfikacja czynników prognostycznych dla leczenia operacyjnego lub radioterapii u chorych na raka stercza.
3. Ocena i porównanie tolerancji poszczególnych metod leczenia.
4. Porównanie jakości życia chorych ocenionej na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i PR25 oraz testu zdrowia seksualnego mężczyzny (IIEF-5) wg zastosowanej metody leczenia oraz grupy prognostycznej.

W mojej ocenie wybór celów jest prawidłowy.

Mam pytanie do tej części pracy:

Proszę o wytłumaczenie rozbieżności dotyczącej celów pracy, a mianowicie jako główny cel pracy jest przyjęta ocena jakości życia, a dalej jako punkt 4 celów szczegółowych.

4. Material i metody badań

Przedmiotem analizy przeprowadzonej przez doktoranta była grupa 315 chorych na raka gruczołu krokowego leczonych w latach 2003 - 2009. 87 chorych poddano prostatektomii, 129 chorych teleradioterapii, a 99 skojarzonej teleradioterapii i brachyterapii.

Do analiz włączono chorych na raka stercza w stopniu klinicznego zaawansowania T1-T3N0M0 leczonych radykalnie. Porównano skuteczność i tolerancję leczenia w trzech grupach. W grupie pierwszej liczącej 87 chorych wykonano prostatektomię radykalną w Oddziale Urologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu (grupa A), w drugiej grupie liczącej 129 chorych zastosowano samodzielną teleradioterapię do wysokiej dawki (grupa B), natomiast u 99 chorych (grupa C) zastosowano teleradioterapię w skojarzeniu z brachyterapią HDR. Leczenie promieniami przeprowadzono w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Gliwicach.

Wiek chorych zawierał się w przedziale od 45 do 83 lat. Mediana wieku wynosiła 66 lat. Najliczniej reprezentowani byli pacjenci w przedziale wiekowym pomiędzy 60 a 70 roku życia (co stanowiło 57% chorych) (Ryciny 1 i 2). Grupa poddana prostatektomii była istotnie młodsza w stosunku do grupy poddanej samodzielnej radioterapii i leczeniu metodą skojarzoną (odpowiednio: 64 vs 67 vs 65, test Kruskal-Wallis, $p=0,0001$).

Zaawansowanie kliniczne nowotworu wg klasyfikacji TNM z 2017 roku zostało określone na podstawie badania stercza przez odbytnicę (DRE), uzupełnionego przez transrektalne badanie ultrasonograficzne (TRUS) lub rezonans magnetyczny (MRI). Nie wykazano różnic w zakresie stopnia zaawansowania klinicznego pomiędzy grupami.

Obecność przerzutów odległych została wykluczona po wykonaniu scyntygrafii kośćca, badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej i miednicy lub tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz/lub zdjęcia klatki piersiowej.

Radykalna prostatektomia została wykonana u wszystkich chorych z dostępu załonowego.

Radioterapia

Chorzy w grupie B napromieniani byli do dawki całkowitej 74 - 76 Gy, dawka frakcyjną (df) 2 Gy w objętości gruczołu krokowego. W grupie leczonej metodą skojarzoną (grupa C), chorych napromieniano do dawki całkowitej 46 Gy - 64 Gy dawką frakcyjną od 1,8 do 2 Gy, a następnie podwyższono dawkę w guzie pierwotnym podając 10 Gy – 21 Gy w warunkach konformalnej brachyterapii 3D w czasie rzeczywistym przy użyciu źródła ¹⁹²Ir.

Kontrola precyzji polegała na wykonaniu zdjęć portalowych, przyżyciowej dozymetrii lub przy zastosowaniu codziennej weryfikacji ułożenia obrazowaniem do struktur kostnych (IGRT – ang. image guided radiation therapy). Od maja 2009 w NIO-PIB w Gliwicach stosowano technikę IGRT w połączeniu z implantacją znacznika (Gold Anchor), co pozwoliło na precyzyjną realizację leczenia przez weryfikację położenia markera i ewentualną korekcję ułożenia chorego.

Tolerancję leczenia oceniono w zakresie układu moczowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz funkcjonowania układu płciowego wg klasyfikacji CTCAE v 5

Badanie prospektywne oceny jakości życia przeprowadzano u chorych na raka stercza w latach 2013-2015. W badaniu wykorzystano standaryzowane kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i PR25 opracowane przez Europejską Grupę Badającą Jakość Życia otrzymane za zgodą European Organization for Research and Treatment of Cancer oraz test zdrowia seksualnego dla mężczyzn (International Index of Erectile Function-5 - IIEF-5)

Uwagi:

Brakuje mi wskazania, czy wiek chorych w grupach leczonych nieoperacyjnie był istotnie różny pomiędzy nimi; samodzielna RT vs. RT + brachyterapia.

Autor podaje, że badanie jakości życia u chorych przeprowadzono w latach 2013 -2015, a chorzy byli leczeni w latach 2003-2009, poproszę o komentarz.

Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.

5. Wyniki badań

Autor dokonał retrospektywnej oceny wyników leczenia dla poszczególnych badanych metod. Aktualizowany odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy biochemicznej wynosił 79% dla chorych poddanych prostatektomii, 81% dla chorych poddanych teleradioterapii i 67% dla chorych leczonych metodą skojarzoną. Gorsza skuteczność leczenia skojarzonego może wynikać z selekcji chorych, gdyż do skojarzonej radiobrachyterapii kwalifikowani byli chorzy w większości z grup pośredniego i wysokiego ryzyka wznowy.

Ocena tolerancji leczenia ze strony układu moczowego

W ocenie układu moczowego analizowano nietrzymanie moczu, krwimocz, częstomocz i parcia naglące. Nietrzymanie moczu pojawiło się istotnie częściej w grupie leczonej operacyjnie niż teleradioterapią, czy metodą skojarzoną (odpowiednio: 80,7% vs 47,3% vs 27,8%.

Krwimocz występował tylko w grupie leczonej teleradioterapią i metoda skojarzoną, nie zaobserwowano go w grupie poddanej prostatektomii, różnica niezamienna statystycznie (odpowiednio: 8,1% vs 5,5% vs 0,

Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie biegunek w grupie chorych poddanych radioterapii niż leczeniu operacyjnemu i skojarzonej radiobrachyterapii (odpowiednio: 37,8% vs 6% vs 27,6%,

W grupie wysokiego ryzyka u chorych poddanych prostatektomii 3 chorych było aktywnych seksualnie (18,8%), w grupie poddanej radioterapii – 16 (33,3%), w grupie leczonej metoda skojarzoną – 6 (42,9%).

W grupie niskiego ryzyka nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w zakresie funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym wg kwestionariusza QLQ-C30, objawów związanych z funkcjonowaniem układu moczowego, jelit, objawów związanych z leczeniem hormonalnym i funkcji seksualnych ocenionych na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-PR25.

W grupie wysokiego ryzyka zgłaszany ogólny stan zdrowia był najlepszy w grupie leczonej metodą skojarzoną, a najgorszy w grupie operowanej, różnica nieznamienna statystycznie (odpowiednio: 69,9 w grupie leczonej metoda skojarzoną vs 59,9 w grupie poddanej prostatektomii vs 60,4 w grupie leczonej teleradioterapią, prawdopodobieństwa przeżycia 5 letniego metodą Kaplana-Meiera które w całej badanej grupie wyniosło 58,1%. U 53 pacjentów (45,3%) w trakcie obserwacji wystąpił nawrót choroby.

6. Wnioski

Doktorant na podstawie dokonanej analizy wyników leczenia wysunął następujące wnioski:

Analizowane grupy (chorzy na raka gruczołu krokowego leczeni chirurgicznie, z zastosowaniem teleradioterapii lub skojarzonej radio- i brachyterapii) różnią się istotnie pod względem odsetka chorych zaliczanych do niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wznowy. Brak odniesienia do grup ryzyka może więc, prowadzić do nieuprawnionych porównań skuteczności i tolerancji stosowanych metod leczenia. Przeprowadzone analizy wykazują, że po stratyfikacji chorych na poszczególne grupy ryzyka porównane metody terapeutyczne nie różnią się istotnie w większości przypadków pod względem tolerancji, jak i skuteczności.

Przeprowadzone analizy pozwalają też na sformułowanie następujących wniosków szczegółowych:

1. Po dokonaniu stratyfikacji na grupy prognostyczne, przeżycia wolne od wznowy biochemicznej oraz przeżycia całkowite chorych na raka gruczołu krokowego poddanych prostatektomii, teleradioterapii lub radiobrachyterapii nie różniły się znamienne. Większy odsetek wznów biochemicznych u chorych kwalifikowanych do skojarzonej radio- i brachyterapii, w porównaniu z leczeniem chirurgicznym lub teleradioterapią wśród ogółu analizowanych chorych wiązać można z większym odsetkiem chorych grup wysokiego i pośredniego ryzyka kwalifikowanych do tej metody leczenia.
2. Przeprowadzone analizy potwierdziły generalnie, wartość prognostyczną uznanych czynników rokowniczych w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego, a zwłaszcza stężenia PSA, czasu stosowania hormonoterapii neoadjuwantowej i stopniu złośliwości nowotworu według Gleasona. Wykazany w niektórych analizach brak znamiennego wpływu tych czynników na wybrane punkty końcowe może wynikać ze stosunkowo niewielkiej liczebności badanej grupy i jej heterogenności klinicznej.
3. Porównywane metody terapeutyczne różniły się pod względem tolerancji leczenia w odniesieniu do poszczególnych narządów i objawów. Nietrzymanie moczu pojawiło się istotnie częściej w grupie leczonej operacyjnie, w porównaniu do teleradioterapii lub radiobrachyterapii. Z kolei biegunki występowały częściej w grupie poddanej radioterapii. Nie odnotowano istotnych różnic w aktywności seksualnej w zależności od stosowanych metod. Ogółem jednak, tolerancje leczenia należy uznać za zadowalającą, niezależnie od zastosowanej metody terapeutycznej.
4. Analiza jakości życia w całej badanej grupie chorych wykazała upośledzenie funkcjonowania jelit w grupie poddanej teleradioterapii. Z kolei upośledzenie funkcjonowania układu moczowego obserwowano zarówno w grupie w której przeprowadzono prostatektomię, jak i teleradioterapię. Funkcje seksualne częściej zachowali chorzy leczeni metodą skojarzoną. Po dokonaniu stratyfikacji na poszczególne grupy prognostyczne jakość życia nie była jednak powiązana z zastosowaną metodą leczenia.

W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Ponadto wyniki powyższej pracy stają się bardzo interesującym głosem w bardzo ważnej dyskusji nad optymalizacją strategii leczenia raka.

7. 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.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 171 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Sebastiana Ciszewskiego *pt. „Porównanie jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego poddanych prostatektomii lub radioterapii radykalnej w odniesieniu do skuteczności leczenia i czynników ryzyka wznowy.”* jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym traktującym o leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego.

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

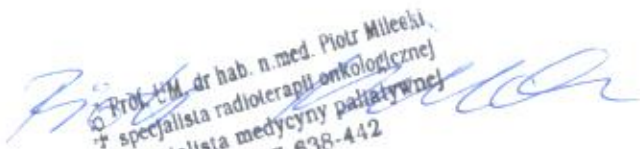
Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do

Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich

Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie im. Marii Skłodowskiej-Curie

o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego


o 4714 6 Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki,
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-638-442