

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar

Warszawa, 2018-10-30

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa

RECENZJA

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Jędrzejczyk zatytułowanej:
„Problemy ginekologiczne chorych na hormonozależnego raka piersi”.**

Rak piersi, jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiący istotny problem społeczny w zakresie zdrowia publicznego. W ostatnich latach według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań przekroczyła 18 tys rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności około 71/100 000) i wzrosła w przeciągu ostatnich 15 lat o około 45%. W ostatnich latach umieralność z powodu raka piersi wykazuje łagodną tendencję malejącą i jest ona obecnie niższa od raka płuca. W Polsce rak piersi jest od kilku lat drugą, po raku płuca, przyczyną zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Liczba zgonów wyniosła w 2015 roku około 6300 rocznie, a surowy współczynnik umieralności około 32/100 000 mieszkańców.

Na początku XXI wieku na podstawie kompleksowej oceny ekspresji genów przy pomocy metody mikromacierzy DNA, wyróżniono kilka podtypów molekularnych raka piersi o odmiennych cechach klinicznych oraz prognostycznych tj.: Luminalny A, Luminalny B, HER2-dodatni oraz bazalopodobny. W kolejnych latach wprowadzono do codziennej praktyki klinicznej surogaty molekularnych podtypów opierając się na ocenie immunohistochemicznej ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych, naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER-2) oraz indeksu mitotycznego Ki67. Przełożenie skomplikowanych metod molekularnych na proste do wykonania testy

immunohistochemiczne dostępne w każdej pracowni patomorfologicznej jest istotnym przełomem w podejściu do zastosowania wiedzy o biologii nowotworu w rutynowej praktyce klinicznej. Podtypy luminalne, które stanowią ok. 60% wszystkich raków piersi charakteryzują się ekspresją receptorów estrogenowych i wrażliwością na hormonoterapię.

Receptor estrogenowy ma podstawowe znaczenie w biologii większości raków piersi, występuje w różnych częściach komórki nowotworowej. W jądrze komórkowym receptor ten łączy się z innymi czynnikami co prowadzi do powstania połączenia regulującego ekspresję określonych genów, natomiast w cytoplazmie lub okolicy błony komórkowej moduluje aktywację błonowych receptorów dla czynników wzrostu oraz wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału. Ekspresja receptorów estrogenowych jest związana z niższym stopniem złośliwości histologicznej, niższą dynamiką proliferacji, rzadszą nadekspresją receptora HER2 oraz ekspresją receptora progesteronowego.

Kluczową rolę w terapii hormonozależnego raka piersi (HZRP) pełnią leki hamujące działanie endogennych estrogenów i gestagenów na komórkę nowotworową, przez co zmniejsza się jej skłonność do podziałów, przerzutowania oraz zwiększa odsetek apoptozy. Efektem ubocznym tego mechanizmu jest wpływ na gospodarkę hormonalną kobiety. Obecnie hormonoterapia jest stosowana przez wiele lat, długość jest stosowania sięga nawet 10 lat w terapii uzupełniającej. Tak długi okres stosowania powoduje szereg działań ubocznych w tym przede wszystkim z zakresu narządu rodowego. Do najczęstszych problemów ginekologicznych występujących u kobiet przyjmujących uzupełniającą hormonoterapię należą: ultrasonograficzne cechy przerostu endometrium, nieregularne krwawienia z macicy, krwawienia pomenopauzalne, torbiele jajników, uczucie suchości pochwy, stan zapalny pochwy, nietrzymanie moczu, objawy wypadowe (uderzenia gorąca, bezsenność, obniżenie nastroju, poty nocne). Trzy pierwsze objawy są szczególnie niepokojące dla chorych na raka piersi, gdyż mogą sugerować niezależną drugą chorobę nowotworową macicy lub jajnika. Z tego powodu chore leczone hormonalnie z powodu raka piersi poddawane są regularnym badaniom ginekologicznym i ultrasonograficznym, oraz częstym interwencjom diagnostycznym (łyżeczkowanie macicy, biopsje endometrium, laparoscopia zwiadowcza) jak i terapeutycznym (wycięcie macicy, przydatków).

Jak wiadomo inwazyjne procedury diagnostyczne oraz terapeutyczne, poza wpływem na jakość życia chorej i zwiększaniem kosztów opieki nad nią, związane są z ryzykiem komplikacji mogących prowadzić do pogorszenia jakości życia tych chorych (np. nasilenie

krwawień macicznych, nietrzymanie moczu, powikłania okołoperacyjne).

Stąd też temat rozprawy podjęty przez doktorantkę analizy wieloletniej powikłań ginekologicznych w krakowskim oddziale Centrum Onkologii, Instytutu im. M Skłodowskiej-Curie u chorych, które były poddane hormonoterapii w leczeniu uzupełniającym z powodu raka piersi. Wybór tego obszaru wpisuje się we współczesny nurt organizowania ośrodków kompleksowego leczenia chorych na raka piersi tzw. *Breast Cancer Unit*, czyli zespołów specjalistów z różnych dziedzin, którzy kompleksowo mają otoczyć opieką pacjentki z rakiem piersi.

Przedstawiona do oceny rozprawa posiada typowy układ rozdziałów, których zawiera łącznie dziewięć. Praca obejmuje wraz ze streszczeniami i tabelami 57 stron wydruku komputerowego. Rozprawa jest zilustrowana 10 tabelami. Układ pracy jest poprawny.

Pierwszy rozdział dysertacji stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa przedmiotu i zawiera syntetyczny, starannie wyselekcjonowany pod względem zawartości merytorycznej wybór doniesień naukowych, w którym doktorantka opisuje aktualny stan wiedzy w prezentowanej dziedzinie. Rozdział ten zawiera zagadnienia dotyczące roli hormonoterapii w leczeniu hormonozależnego raka piersi. Znaczącą część analizy piśmiennictwa doktorantka poświęciła omówieniu mechanizmów działania leków hormonalnych na komórki raka piersi oraz wywoływania objawów ubocznych ze strony narządu rodного, który stanowi główny obiekt zainteresowań pracy badawczej. Autorka mocno akcentuje te prace, które analizują najbardziej współczesne dane dotyczące oceny problemów ginekologicznych chorych stosujących hormonoterapię z powodu raka piersi. Wybór pozycji piśmienniczych jest staranny. Cytowane są prace historyczne oraz najnowsze piśmiennictwo, co pośrednio świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym autorki. Przedstawienie dotychczasowej wiedzy na w/w temat nie było łatwym zadaniem gdyż dane na ten temat pochodzą z różnych dziedzin i właściwe usystematyzowanie ich wymagało czasu oraz wszechstronnej wiedzy.

Autorka opracowania wyznaczyła ogólne zadania badawcze oraz pięć celów szczegółowych, które zostały zdefiniowane w sposób precyzyjny i w mojej opinii dotyczą istotnych problemów klinicznych:

1. Ocena częstości występowania ginekologicznych działań niepożądanych u chorych na raka piersi stosujących uzupełniającą hormonoterapię,

2. Ocena częstości inwazyjnych procedur diagnostycznych w tej grupie chorych,
3. Ocena częstości chirurgicznych procedur terapeutycznych w tej grupie chorych,
4. Ocena częstości występowania raka endometrium i raka jajnika u chorych na hormonozależnego raka piersi
5. Określenie czynników ryzyka występowania ginekologicznych działań niepożądanych oraz inwazyjnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych u chorych na raka piersi przyjmujących uzupełniającą hormonoterapię.

Materiał i metody stanowią kolejny rozdział, szczegółowo opisujący przebieg eksperymentu. Doktorantka przeprowadziła retrospektywną analizę kolejnych 1755 chorych na raka piersi, które otrzymywały uzupełniające leczenie hormonalne w latach 2002-2012 w Oddziale Krakowskim Centrum Onkologii- Instytutu. Autorka przeanalizowała uprzednio wszystkie chore (3051 pacjentek) z rozpoznaniem raka piersi (C50), które były leczone w tych latach w ośrodku i szczegółowo podała przyczyny wyłączenia kolejnych grup chorych z analizy co daje substytut losowego doboru badanej populacji. Rozdział zawiera szczegółowe procedury badawcze, definicje przyjętych punktów końcowych badania, informacje o sposobach pozyskiwaniu danych klinicznych. Autorka pracy szczegółowo określa poddane analizie zmienne kliniczno-patologiczne.

W rozdziale czwartym doktorantka zawarła szczegółową, a jednocześnie jednoznaczną prezentację wyników przeprowadzonych badań. Na uwagę zasługują czytelne tabele dokładnie ilustrujące zależności pomiędzy badanymi parametrami. W analizie wieloczynnikowej okazało się, że niezależnymi niekorzystnymi czynnikami mającymi wpływ na ryzyko objawów wypadowych miały: stan pomenopauzalny, wartość BMI < 25 oraz przebycie uzupełniającej chemioterapii. Z kolei na ryzyko nieprawidłowych krwawień z

macicy miała wpływ jedynie samodzielna terapia tamoksifenem, zaś na ryzyko łyżeczkowania macicy miała wpływ terapia tamoksifenem bez analogów LHRH. W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono niezależnych czynników predykcyjnych dla ryzyka wykonania procedury chirurgicznej (laparotomia lub laparoscopia) w grupie chorych na raka piersi otrzymujących hormonoterapię.

W rozdziale piątym pracy, w dyskusji jest umiejętnie napisana polemika z danymi z piśmiennictwa światowego a także odautorska interpretacja uzyskanych przez doktorantkę wyników. Jednocześnie autorka umiejętnie podaje ograniczenia swojej pracy a zwłaszcza jej retrospektywnego charakteru i co z tym związane jest zwykle ilość raportowanych działań niepożądanych w stopniu 1. i 2. według kryteriów CTCAE jest zwykle niedoszacowana w codziennej praktyce klinicznej. Należy jednak podkreślić dużą liczebność badanej grupy, co wydaje się być mocną stroną rozprawy, podobnie jak regularny nadzór nad tymi chorymi sprawowany przez wiele lat po zakończeniu terapii w jednym, referencyjnym dla regionu ośrodku onkologicznym. To pozwala na interpretację wyników zwłaszcza objawów ubocznych w 3 i 4 stopniu nasilenia jako dających obraz poważnych problemów ginekologicznych w realnym życiu u chorych poddawanych hormonoterapii z powodu raka piersi.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie pięciu wniosków, które zostały przedstawione w sposób opisowy i stanowią odpowiedź na postawione cele pracy.

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie odpowiednio zacytowane w pracy, w zdecydowanej większości anglojęzyczne i około 30% pochodzi z ostatnich 10 lat.

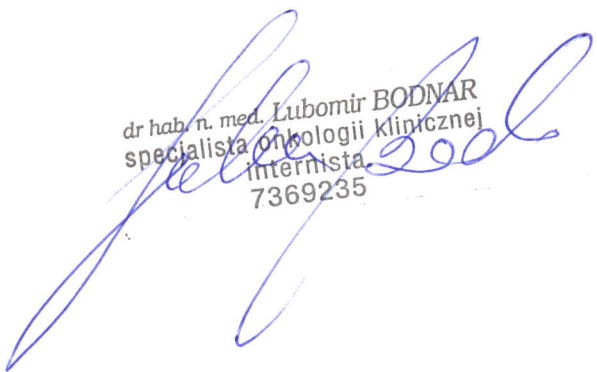
Rozdział ósmy i dziewiąty to standaryzowane streszczenia w języku polskim i poprawnym angielskim.

Wnioski końcowe

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera bardzo duży materiał i interesujący pomysł badawczy, zrealizowany zgodnie z zasadami badań klinicznych i jednoznacznie opisany. Uzyskane wyniki doktorantka umiejętnie skonfrontowała z aktualnymi danymi piśmiennictwa światowego. Wnioski z przeprowadzonych badań mają wartość przede wszystkim kliniczną i stanowią bodziec do dalszych poszukiwań.

Oceniając całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy

doktora. Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anny Jędrzejczyk do dalszych części przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Lubomir BODNAR
specjalista onkologii klinicznej
internista
7369235