

dr hab. med. Radosław Mądry
specjalista ginekolog położnik / specjalista ginekolog onkolog
Klinika Onkologii Katedry Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznań
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
tel +48 61 854 90 20, fax. +48 61 851 04 90
komórka +48 501 149 213
radoslaw.madry@oncology.usoms.poznan.pl

Poznań 22-11-2018

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Anny Jędrzejczyk pod tytułem: **PROBLEMY GINEKOLOGICZNE CHORYCH NA HORMONOZALEŻNEGO RAKA PIERSI.**

Rak gruczołu piersiowego od lat jest najczęściej rejestrowanym nowotworem wśród kobiet w Polsce. W 2015 roku wg danych KRN dotyczył 22,2% nowych zachorowań u kobiet. W liczbach bezwzględnych stanowiło to 18106 zachorowań w roku 2015.

Od połowy lat 70. aż do połowy pierwszej dekady XXI wieku w populacji kobiet w Polsce rak piersi był najczęstszą przyczyną zgonów. Od początku lat 80. nastąpiła stabilizacja umieralności, a ostatnia dekada przyniosła nawet spadek współczynników. Od 2007 gwałtowny przyrost zachorowań i zgonów z powodu raka płuca spowodował, że to rak płuca stał się najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet. Nadal jednak rak piersi pozostaje nadal drugą przyczyną zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów. W liczbach bezwzględnych w 2015 roku zmarło z tego powodu w Polsce 6319 kobiet.

Postęp w leczeniu raka piersi związany jest z wieloma elementami procesu diagnozowania i leczenia.

Jednym z istotnych elementów poprawy wyników leczenia jest zrozumienie roli czynników hormonalnych, roli receptorów dla hormonów płciowych oraz możliwości modyfikacji działania receptorów lub wpływu na stężenie hormonów płciowych poprzez leki. Lekiem, który rozpoczął historię terapii hormonalnej w raku piersi był zsyntetyzowany w Wielkiej Brytanii w roku 1962 tamoksyfen. Pierwotnie testowany jako lek antykoncepcyjny u



ludzi w tej roli nie znalazł zastosowania. Jednak jego rola jako selektywnych modulatora receptora estrogenowego rozpoczęła erę leczenia nowotworów, u których ekspresja receptorów estrogenowych ma istotne znaczenie kliniczne. W chwili obecnej leczenie lekami wpływającymi na funkcje hormonalne poprzez modyfikację receptorów estrogenowych lub syntezy estrogenów jest jedną z ważnych części leczenia raka piersi.

Równocześnie modyfikacja funkcji receptorów hormonów płciowych lub stężenia samych hormonów istotnie wpływa na stan ogólny oraz narządy płciowe kobiet poddanych temu leczeniu. Zwiększone ryzyko występowania nowotworów narządów płciowych związane ze stosowaniem np. tamoksyfenu czy też większa częstość występowania nowotworów BRCA zależnych wśród chorych z rakiem piersi powoduje istotne zwiększoną częstość kontroli ze strony ginekologów. Wzmoczony nadzór prowadzi często do interwencji chirurgicznych w obrębie narządów rodnych kobiety.

Przedstawiona mi do recenzji praca pt. **PROBLEMY GINEKOLOGICZNE CHORYCH NA HORMONOZALEŻNEGO RAKA PIERSI** lekarz medycyny Anny Jędrzejczyk jest przykładem retrospektywnej analizy podjętej w tak istotnym polu. Autorka analizując retrospektywnie losy 3051 chorych z rozpoznaniem raka piersi leczonych w latach 2002-2012 w Centrum Onkologii – Oddział w Krakowie (COOK) podjęła próbę oceny odpowiedzi na pytania postawione w celu pracy.

Celami pracy było:

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 w tej grupie chorych,
5. Określenie czynników ryzyka występowania ginekologicznych działań niepożądanych oraz inwazyjnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych u chorych przyjmujących uzupełniającą hormonoterapię.

Praca jest skonstruowana klasycznie i składa się z 9 części. Ma 58 stron i zawiera 10 tabel.

W wstępie (część 1) autorka opisuje rolę leczenia hormonalnego w raku piersi ze skrótowym opisem mechanizmów działania leków (tamoksyfenu, inhibitorów aromatazy i analogów gonadoliberyny). Poprzez opisanie objawów ubocznych wywoływanych przez tamoksyfen w odniesieniu do narządu rodnej kobiety opisuje zaburzenia ginekologiczne, metody ich rozpoznawania oraz metody ich leczenia.

W kolejnej części (część 2) przedstawiono cele pracy.

W części 3 (materiał i metody) przedstawiono metodyka gromadzenia informacji o chorych, metody analizy statystycznej oraz charakterystykę badanej grupy.

W części 4 (wyniki) za pomocą tabel i opisów zaprezentowano zebrane dane.

W części 5 (dyskusja) autorka rozważa: liczebność i skład kliniczny grupy poddanej badaniu, występowanie problemów ginekologicznych w badanej grupie chorych oraz ograniczenia samej pracy.

W części 6 autor przedstawia 4 wnioski:

1. Występowanie zaburzeń ginekologicznych (objawów wypadowych, krwawień macicznych oraz zmiana w przydatkach i macicy) u chorych na raka piersi stosujących terapię hormonalną jest częstsze niż w populacji ogólnej, zwłaszcza po menopauzie.
2. Liczba kobiet chorych na hormono zależnego raka piersi, poddawanych inwazyjnym procedurom diagnostycznym (łyżeczkowaniu macicy) jest większa niż w populacji ogólnej, ze względu na nieprawidłowy obraz endometrium i nieprawidłowe krwawienia maciczne. Zabiegi w tej grupie chorych wykonywane są częściej u chorych pomenopauzalnych.
3. Liczba procedur chirurgicznych w grupie chorych na hormono zależnego raka piersi wydaje się nie różnić znacznie od populacji ogólnej, jednak występuje częściej u chorych pomenopauzalnych.
4. Występowanie raka endometrium u chorych na hormono zależnego raka piersi, zwłaszcza leczonych tamoksyfenem, jest częstsze niż w populacji ogólnej.
5. Czynniki ryzyka ginekologicznych działań niepożądanych oraz inwazyjnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych w analizie jednocechowej były

odpowiednio stan pomenopauzalny, monoterapia tamoksyfenem i nadwaga oraz otyłość.

Końcowa część pracy to bibliografia (część 7) (składająca się z 72 pozycji (z czego 25 (35%) jest z ostatnich 10 lat), oraz streszczenie w języku polskim i angielskim (część 8) oraz spis tabel (część 9).

Silną stroną praca jest fakt, że oparta jest na bardzo dużej grupie chorych (1755) pochodzących z jednego ośrodka, która została wyselekcjonowana pierwotnie z 3051 chorych, które były leczone w okresie 10 lat (w latach 2002-2012) w COOK. Wymagało to znacznego nakładu pracy, aby uzyskać tak liczne dane – zwłaszcza z uwagi na retrospektywny charakter pracy.

W analizie wielocephowej statystycznie istotny, niekorzystny wpływ na ryzyko objawów wypadowych miały: stan pomenopauzalny, wartość BMI < 25, przebycie uzupełniającej chemioterapii; na ryzyko nieprawidłowych krwawień z macicy miały: samodzielna terapia tamoksyfenem; na ryzyko przebycia łyżeczkowania macicy miały: terapia tamoksyfenem bez analogów LHRH.

Równocześnie w analizie wieloczynnikowej żadna zmienna nie wykazała istotnego statystycznie wpływu na ryzyko przebycia procedury chirurgicznej (laparotomia lub laparoscopia) w tej grupie chorych. Obserwacje te powinny zostać wnikliwie przemyślane i przedstawione w formie publikacji. W badanej grupie chorych 1 na 25 chorych będących w obserwacji została poddana wycięciu macicy. Wg autorki przyczyną takiego stanu rzeczy jest przekonanie o niekorzystnym wpływie tamoksyfenu na błonę śluzową jamy macicy, ryzyko przerzutów raka piersi do jajników oraz strach przed kolejnym nowotworem. Chore te również są poddawane regularnym wnikliwym badaniom ginekologicznym co dodatkowo skłania lekarzy do podejmowania decyzji o interwencji chirurgicznej w przypadku diagnozowanych zmiany w narządzie rodnym. W badanej grupie przeprowadzono w sumie 91 zabiegów.

Najczęściej powodem zabiegu okazały się zmiany łagodne, które rozpoznano u 85% (78/91) chorych poddanych leczeniu operacyjnemu. Częstość występowania nowotworów w grupie badanej wynosiła: 1,48% chorych leczonych hormonalnie (26/1755). Wśród nich najczęstsze były raki endometrium (0,63%; 11/1755) i raki jajnika (0,57%; 10/1755). Pozostałe nowotwory to przerzuty raka piersi (0,17%; 3/1755) i guzy o granicznej złośliwości (0,06% 1/1755) oraz miesakorak macicy (0,06% 1/1755). Świadomość o wielkości ryzyka rozpoznania nowotworu u chorych leczonych hormonalnie z powodu raka piersi powinna wpływać na szkolenie lekarzy jak i edukację pacjentek.

Z uwag recenzenta.

Autorka nie ustrzegła się powtórzeń – dotyczy to opisów ścieżki pacjentka na stronie 23 i 26. Osobiście brakuje mi ryciny pokazującej selekcje chorych od 3051 chorych włączonych do analizy do grupy 1755 chorych tej analizie finalnie ocenionych. Te drobne uwagi nie obniżają to jakości pracy.

W podsumowaniu: uzyskane dane poddano wnikliwej analizie za pomocą właściwie dobranych metod statystycznych i przedstawione za pomocą przejrzystych tabel. Dyskusja jest oparta na nowoczesnym piśmiennictwie, przeprowadzono logicznie. Autorka cytuje istotne prace dotyczące leczenia hormonalnego raka piersi oraz objawów ubocznych związanych z tym leczeniem. Wnioski uzyskane z przeprowadzonego badania są zgodne z celem pracy, logicznie uzasadnione i nie budzą wątpliwości. Piśmiennictwo jest nowoczesne i istotne w odniesieniu do badanego zagadnienia.

Uważam, że przedmiot pracy, dobór metody badawczej oraz analizy statystycznej, prezentacja wyników, dyskusja oraz wnioski odpowiadają kryteriom stawianym pracom doktorskim. W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Jędrzejczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Radosław Mądry

