

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, prof. UPH

Siedlce 2022-08-05

Instytut Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Przyrodniczo Humanistyczny w Siedlcach

ul. Konarskiego 2

08-110 Siedlce

**Sz. Pan**

**Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż**

Przewodnicząca Rady Naukowej

Narodowego Instytutu Onkologii

Im. Marii Skłodowskiej- Curie

Państwowego Instytutu Badawczego

## **RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej lek. Anny Majstrak-Hulewskiej zatytułowanej „Cięża po leczeniu raka piersi.”**

Rak piersi, jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiący istotny problem społeczny i zdrowotny. W ostatnich latach w Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka piersi przekroczyła 19 tys rocznie, co stanowi ponad 20% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych wśród kobiet. Na przestrzeni 15 lat obserwuje się stały wzrost rozpoznawania raka piersi o około 45%. Z kolei umieralność w ostatnich latach z powodu tego nowotworu wykazuje łagodną tendencję malejącą i jest ona obecnie niższa od raka płuca. Liczba zgonów wskutek raka piersi wyniosła w 2019 roku ponad 6900 rocznie.

Szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 5-6 dekadę życia, jednak dość często występuje również u młodszych kobiet, w tym również w wieku potencjalnie rozrodczym. Częstość występowania raka piersi u młodych pacjentek przed 45 rokiem życia przekracza 2300 przypadków rocznie. W tej populacji kobiet jest najczęstszym nowotworem złośliwym stanowiącym około 45% wszystkich przypadków.

Młody wiek pacjentek w momencie rozpoznania raka piersi stanowi niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny, wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu choroby i zgonu. Agresywność nowotworów piersi w młodszej populacji chorych wiąże się z częstszym występowaniem raków o podtypie bazalnym i HER2-dodatnim, o bardziej dynamicznym przebiegu jak też o wyższym stopniu złośliwości histologicznej oraz poziomie proliferacji komórkowej.

Dodatkowo rak piersi u młodych kobiet w momencie rozpoznania jest bardziej zaawansowany niż u starszych pacjentek. Nie tylko zmiany pierwotne w piersi są większe, ale częściej są stwierdzane przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Wynika to m.in. z opóźnień w diagnostyce wynikających z niedostatecznej świadomości zarówno kobiet jak też lekarzy o możliwości zachorowania na raka piersi w młodym wieku oraz niskiej przydatności mammografii a także małej czułości i swoistości USG w tej populacji kobiet. Dodatkowo brak jest badań przesiewowych w kierunku raka piersi dla młodych kobiet. Skryning mammograficzny jest prowadzony w większości krajów od 45- 50 rż, gdzie staje się najbardziej efektywny.

Te wszystkie niekorzystne czynniki prognostyczne, bardziej agresywna biologia samych raków piersi jak też wyższe zaawansowanie w momencie rozpoznania choroby skłaniają zespoły terapeutyczne do prowadzenia multimodalnej terapii, która z kolei wiąże się z wyższą toksycznością ogólną. Przekłada się to na częstsze u młodych pacjentek stosowanie okołooperacyjnej chemioterapii. W wielu krajach wysokorozwiniętych wskaźnik wykorzystania chemioterapii w kompleksowym leczeniu raka piersi u młodych kobiet przekracza 85%.

Wśród młodych pacjentów utrata płodności jako skutek uboczny leczenia onkologicznego jest jednym z najbardziej istotnych zgłaszanych problemów zdrowotnych przez chorych po zakończeniu terapii. W przeciwieństwie do innych działań niepożądanych, które pojawiają się w późniejszym etapie obserwacji po leczeniu przeciwnowotworowym (np. pogorszenie funkcji wątroby, serca lub nerek), znaczenie niepłodności wiąże się z niemożliwymi do precyzyjnego zdefiniowania konsekwencjami biologicznymi i psychologicznymi. Takimi pacjentami zajmuje

się obecnie dynamicznie rozwijający się nowy dział medycyny *oncofertility*, łączący onkologię z medycyną rozrodu oferujący pacjentom poddawanych terapii przeciwnowotworowej możliwości zachowania płodności.

Obecnie każdej młodej pacjentce, z nowo rozpoznany rakiem piersi powinno się zaproponować przeprowadzenie konsultacji związanej z możliwościami zachowania płodności. Szczególnie ważne jest to u kobiet pragnących zajść w ciążę po zakończeniu terapii onkologicznej. Wybór odpowiedniej metody powinien zależeć od wieku chorej, rodzaju planowanego leczenia, obecności partnera i woli pacjentki. Niektóre procedury mogą opóźnić proces włączenia leczenia. Dlatego w ośrodkach zajmujących się kompleksowo leczeniem raka piersi ważne jest wypracowanie ścieżek terapeutycznych uwzględniających jak najszybsze kierowanie młodych kobiet do specjalisty zajmującego się zachowaniem płodności przed rozpoczęciem terapii.

Dane z badań kohortowych wskazują, że ciąża po zakończeniu leczenia onkologicznego z powodu raka piersi nie wpływa negatywnie na przebieg choroby jak też nie ma danych o istotnym wpływie na rozwój dziecka. Zastosowanie dostępnych metod zachowania płodności nie wpływa negatywnie na czas przeżycia wolny od choroby oraz przeżycia całkowitego. Z kolei dzieci, urodzone przez matki po zakończonym leczeniu systemowym raka piersi nie wykazują zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych.

Jednak ocena kompleksowości podejścia do spraw zachowania płodności u młodych kobiet, które na pewnym etapie swojego życia stają przed dylematem szybkiego wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego potencjalnie śmiertelnej choroby a chęcią posiadania potomstwa w przyszłości i zachowania płodności jest mało poznana. Niewiele wiadomo jest obecnie jakie czynniki determinują wybór pacjentek w takim momencie ich życia.

Stąd też temat rozprawy podjęty przez doktorantkę ocena wpływu rozpoznania i leczenia inwazyjnego raka piersi u młodych kobiet na ich plany prokreacyjne. 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, w tym również zapewnić młodym chorym dostęp do możliwości współczesnej medycyny w zakresie zachowania płodności.

Przedstawiona do oceny rozprawa posiada typowy układ rozdziałów, których zawiera łącznie jedenaście. Praca obejmuje wraz ze streszczeniami i tabelami 101 stron wydruku

komputerowego. Rozprawa jest zilustrowana 25 tabelami oraz 6 wykresami. Układ pracy jest poprawny.

Pierwszy rozdział dysertacji stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa przedmiotu i zawiera syntetyczny, wyselekcjonowany pod względem zawartości merytorycznej wybór doniesień naukowych, w którym doktorantka opisuje aktualny stan wiedzy w prezentowanej dziedzinie. Rozdział ten zawiera zagadnienia epidemiologii, metod leczenia systemowego raka piersi oraz metod stosowanych dla zachowania płodności u kobiet poddawanych terapii przeciwnowotworowej. Znaczącą część analizy piśmiennictwa doktorantka poświęciła omówieniu zasad kwalifikacji do zastosowania metod zachowania płodności, ciąży u kobiet po leczeniu z powodu raka piersi oraz aspektom karmienia piersią po leczeniu z powodu tego nowotworu, który stanowi główny obiekt zainteresowań pracy badawczej. 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 cztery cele szczegółowe, które zostały zdefiniowane w sposób precyzyjny i w mojej opinii dotyczą istotnych problemów klinicznych:

1. Ocena zmiany planów prokreacyjnych deklarowanych przez kobiety przed rozpoznaniem raka piersi, w czasie diagnozy nowotworu, ale przed podjęciem leczenia oraz po zakończeniu systemowego leczenia okołooperacyjnego.
2. Ocena sposobów ochrony płodności wybierana przez pacjentki przed rozpoczęciem systemowego leczenia raka piersi.
3. Ocena przyczyn determinujących ewentualną rezygnację z urodzenia dziecka/dzieci po leczeniu onkologicznym.
4. Ocena dzietności po leczeniu nowotworu w grupie włączonej do badania, w stosunku do ogólnej populacji młodych kobiet w Polsce.

Materiał i metody stanowią kolejny rozdział, szczegółowo opisujący przebieg eksperymentu. Doktorantka przeprowadziła badanie ankietowe w latach 2020-2022 w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym. Badaniem objęto 162 pacjentki w wieku rozrodczym, chore na raka piersi i leczone radykalnie w sposób skojarzony

w Klinice w dwóch kohortach A: w latach 2010-2012 oraz B: 2020-2021. Autorka przeanalizowała uprzednio wszystkie chore (336 pacjentek) z rozpoznaniem raka piersi w wieku poniżej 40 roku życia, które były leczone w tych latach w ośrodku i podała przyczyny wyłączenia kolejnych grup chorych z analizy co daje substytut losowego doboru badanej populacji. Podstawowym narzędziem badawczym był autorski kwestionariusz. Pytania w Ankiecie zostały podzielone na trzy grupy w zależności od etapu diagnostyczno-terapeutycznego raka piersi. 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 prezentację wyników przeprowadzonych analiz. Na uwagę zasługują czytelne tabele i wykresy dokładnie ilustrujące zależności pomiędzy badanymi parametrami. Spośród 162 badanych kobiet po wykryciu choroby nowotworowej chęć posiadania dziecka deklarowało w kohorcie A 21,2% oraz B: 35,5% chorych. Zaobserwowano, że zmiana planów macierzyńskich korelowała z liczbą posiadanych przed leczeniem dzieci i wiekiem badanych osób. Bezdzielne kobiety częściej deklarowały pragnienie posiadania dziecka po rozpoznaniu raka piersi w porównaniu do okresu sprzed choroby. Kobiety w wieku 35 lat i starszym istotnie rzadziej planowały urodzenie dziecka po diagnozie raka piersi, niż przed rozpoznaniem tego nowotworu. Przeciwny trend zaistniał dla chorych w wieku poniżej 35 lat. Najczęstszymi powodami dobrowolnej rezygnacji z posiadania dzieci były: spełnienie w macierzyństwie (32,2%) i obawa o własne zdrowie (28,8%). W grupie A matkami po wykryciu raka piersi zostało 11,5% kobiet. Więcej niż jedno dziecko urodziło 66,7% kobiet z tej analizowanej grupy. Po oszacowaniu oczekiwanej liczby kobiet, które urodziłyby dziecko w populacji ogólnej podczas tego samego okresu obserwacji i w tym samym wieku jak grupa pacjentek uczestniczących w badaniu, nie stwierdzono różnic

w liczbie dzieci urodzonych przez kobiety z porównywalnej populacji ogólnej kobiet w Polsce. Z metod zachowania płodności skorzystało 25,5% chorych. Przeważały metody zabiegowe: zamrażanie oocytów oraz mrożenie tkanki jajnikowej.

W rozdziale piątym pracy, w dyskusji jest umiejętnie napisana polemika z danymi z piśmiennictwa światowego a także odautorska interpretacja uzyskanych przez doktorantkę wyników. Jednak autorka nie podaje żadnych ograniczeń swojej pracy jak chociażby znamienne różny odsetek kobiet, z którymi nie udało się nawiązać kontaktu i przeprowadzić ankiety pomiędzy grupami A oraz B odpowiednio: 41(85,4%) wobec 7 (14,6%) chorych. Należy jednak podkreślić relatywnie dużą liczebność badanej grupy leczonej w jednym ośrodku onkologicznym, co wydaje się być mocną stroną rozprawy .

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie czterech wniosków, które zostały przedstawione w rozdziale szóstym w sposób opisowy i stanowią odpowiedź na postawione cele pracy. Jednak doszło do pomyłki edytorskiej i wniosek 4 jest opisany ponownie jako 1.

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

Piśmiennictwo jest bardzo szerokie zawiera aż 178 pozycji. Jest dobrane właściwie odpowiednio zacytowane w pracy, w zdecydowanej większości anglojęzyczne i w około 30% pochodzi z ostatnich 5 lat. Jednak autorka nie skorzystała z jednolitego modelu cytowań, który jest zwykle stosowany w takich publikacjach jak np. Vancouver lub Chicago.

Wykazy tabel, rycin oraz decyzję komisji bioetycznej przedstawiono w formie odrębnych rozdziałów zamiast załączników jednak być może wynika to z lokalnych wytycznych stosowanych w NIO- PIB.

#### Wnioski końcowe

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera interesujący pomysł badawczy, zrealizowany zgodnie z zasadami badań klinicznych. Uzyskane wyniki doktorantka umiejętnie zestawiała z aktualnymi danymi z piśmiennictwa światowego. Wnioski z przeprowadzonego badania mają wartość przede wszystkim poznawczą w zakresie możliwości zachowania płodności i ilości powstałych ciąż w realnym życiu u młodych pacjentek po leczeniu

systemowym z powodu raka piersi. Praca stanowi opracowanie ważnego aspektu mało poznanego wśród młodych chorych przeżywających wiele lat po leczeniu onkologicznym.

Jest to przykład badania ankietowego, odpowiadającego na istotne pytania młodych pacjentek, które chorują na raka piersi oraz pracowników ochrony zdrowia związanych z możliwościami zachowania płodności w Polsce. W strukturze lidera krajowej onkologii, NIO-PBI powstała rozprawa doktorska bez przyznanych środków finansowych wynikająca z dociekliwości badawczej młodego naukowca w oparciu badanie ankietowe. Sposób przeprowadzenia badania pokazuje, że nie są ważne pieniądze tylko warsztat i pomysł aby tworzyć ciekawe projekty badawcze. Zachęcam doktorantkę do opublikowania wyników pracy z czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

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 Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Anny Majstrak- Hulewskiej do dalszych części przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Jerzy Lach". The signature is fluid and cursive, with a long, sweeping underline that extends to the left.