

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO^{1,2} Opole, 30 sierpnia 2022 r.

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Opolski w Opolu

²Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym

Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Anny Skrzypczyk-Ostaszewicz

Tytuł rozprawy:

**OCENA WYNIKÓW LECZENIA CHORYCH
NA RAKI PIERSI WSPÓLISTNIEJĄCE Z CIĄŻĄ**

Ocena wyboru tematu

Rak piersi współlistniejący z ciążą (*ang. PABC - pregnancy associated breast cancer*) to rak, który został rozpoznany w czasie ciąży lub w okresie 12 miesięcy po porodzie. Spośród wszystkich nowotworów współlistniejących z ciążą, rak piersi występuje najczęściej i stanowi niemal połowę takich przypadków. Inne nowotwory rozpoznawane u kobiet ciężarnych i w pierwszym roku po porodzie, to rak szyjki macicy, czerniak złośliwy, chłoniaki (ziarnicze i nieziarnicze), białaczki, rak jajnika, rak jelita grubego. Te nowotwory są również jednymi z najczęstszych u młodych kobiet niebędących w ciąży.

Szacuje się, że 1 na 3 000 do 10 000 kobiet w ciąży lub w pierwszym roku po porodzie zachoruje na raka piersi. Przewiduje się, że częstość takich przypadków będzie wzrastać, ponieważ coraz więcej kobiet odracza decyzję o urodzeniu pierwszego dziecka. Obecnie mediana wieku ciężarnej z rakiem piersi wynosi 34 lata (zakres 32 do 38 lat). Ponadto ryzyko

Radecka

raka piersi zmienia się w ciągu życia kobiety, a u kobiet nosicielek patogennych wariantów genów *BRCA1/2* jest wyższe w okresie rozrodczym (w wieku pomiędzy 25 a 40 lat roczne ryzyko wynosi ok. 3,8%).

Rak piersi związany z ciążą jest zazwyczaj diagnozowany w bardziej zaawansowanym stadium niż w ogólnej populacji. Nieprawidłowy opór czy rosnąca masa w piersi może być traktowana jako fizjologiczna odpowiedź tkanki gruczołowej na zmiany hormonalne związane z ciążą, szczególnie kiedy dotyczy to młodej kobiety, u której z zasady w pierwszej kolejności nie myśli się o chorobie nowotworowej. Diagnostyka u kobiet w ciąży jest opóźniona o 2 - 7 miesięcy względem pojawienia się pierwszych objawów. Opóźnienie w rozpoznaniu wpływa na wzrost liczby chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych (miesięczna zwłoka oznacza wzrost ryzyka zajęcia pachowych węzłów chłonnych o 0,9%-1,8%) i przerzutami odległymi, co oczywiście wpływa na rokowanie. Większość chorych zgłasza się z guzkiem wykrytym podczas samodzielnego badania piersi. Kwestia badań przesiewowych u kobiet wysokiego ryzyka zachorowania na rak będących w ciąży staje się coraz bardziej istotna klinicznie. Wśród doniesień na ten temat dominują opinie ekspertów, co tłumaczy brak wystandaryzowanych wytycznych. Zdecydowanie zaleca się przesiewowe badanie fizykalne piersi podczas ciąży i karmienia piersią, natomiast badania obrazowe należy wykonywać kierując się zasadą, że kobieta powinna odnieść korzyść kliniczną przy jednoczesnym jak najmniejszym narażeniu płodu.

Diagnozowanie i leczenie kobiet w ciąży jest szczególnie trudne, ponieważ dotyczy zarówno kobiety, jak i płodu. Brak dostępnych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia, a większość danych pochodzi z opisów przypadków, małych serii przypadków lub retrospektywnych analiz kohortowych.

W tym kontekście wybór tematu prowadzonych przez Doktorantkę, Annę Skrzypczyk-Ostaszewicz, badań zasługuje na szczególne uznanie. Doktorantka podjęła temat niezwykle ważny, trudny i niedostatecznie opisany.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 135 stron maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wprowadzenie do tematu z określeniem celu pracy i opisem metod, wyniki, dyskusję, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Zawarto również streszczenia w języku polskim i angielskim.

Dziele

Ocena merytoryczna

We wprowadzeniu Autorka omawia w sposób niezwykle uporządkowany zagadnienie raka piersi współistniejącego z ciążą. Przytacza dane epidemiologiczne oraz wyjaśnia przyczyny wzrostu częstości występowania tej szczególnej sytuacji klinicznej. Doktorantka podkreśla, że nie istnieje żaden rejestr takich przypadków w Polsce, jednak stara się oszacować liczbę zdarzeń w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów i Głównego Urzędu Statystycznego. Niezwykle ciekawy jest rys historyczny prezentujący ewolucję wiedzy na temat raka piersi współistniejącego z ciążą, z podkreśleniem, iż pomimo upływu ponad 80 lat od pierwszych publikacji naukowych na ten temat, nadal w codziennej praktyce funkcjonuje pojęcie „terapeutycznej aborcji”, mającej na celu ułatwienie leczenia. Stoi to, jak słusznie stwierdza Doktorantka, w jawnej sprzeczności z aktualną wiedzą medyczną. Dalsza część tego rozdziału to niezwykle staranny przegląd aktualnie obowiązujących standardów diagnostyki i leczenia chorych na raka piersi współistniejącego z ciążą. Autorka wyszczególnia możliwe do zastosowania sposoby postępowania, uwzględniając wiek ciąży. Przytacza również dane z piśmiennictwa dotyczące najnowszych leków stosowanych w leczeniu raka piersi. Doktorantka wspomina również o opiece położniczej i neonatologicznej. Całość tego rozdziału ma niezwykle wysoką wartość poznawczą.

Celem pracy badawczej było podsumowanie prospektywnie gromadzonego w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie materiału dotyczącego diagnostyki i leczenia ciężarnych kobiet z rozpoznaniem raka piersi oraz przebiegu ciąży i stanu zdrowia urodzonych w takich okolicznościach dzieci. Doktorantka zdefiniowała dwa cele główne. Pierwszy to charakterystyka raków piersi współistniejących z ciążą w oparciu o analizę ich epidemiologii, diagnostyki, leczenia i rokowania, a drugi to ocena wpływu rozpoznania i leczenia raków piersi u ciężarnych na przebieg ciąży, porodów oraz na parametry urodzeniowe noworodków.

Analizy danych klinicznych wykonane zostały przy użyciu IBM SPSS Statistics 26. Zastosowane metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane do postawionych hipotez i założonych celów.

Wyniki zostały przedstawione w sposób zwięzły, z odpowiednim ich zestawieniem w postaci tabel i wykresów (68 tabel, 56 wykresów). Analizą objęto losy 84 chorych, wykluczając z analizy chore, które po rozpoznaniu raka piersi zdecydowały się na aborcję, u których raka

Dawid

piersi rozpoznano po porodzie oraz których dokumentacja była niekompletna. Wykluczenie chorych, u których rozpoznanie postawiono po porodzie (co, jak wspomniano wcześniej mieści się w definicji raka piersi związanego z ciążą, jeśli mowa o okresie jednego roku od porodu) było najprawdopodobniej uzasadnione planem oceny losów dzieci leczonych kobiet, jednak nie jest to precyzyjnie wyjaśnione w pracy. Ocenie poddano szereg danych demograficznych (w tym choroby współistniejące, wywiad rodzinny, wyniki badań genetycznych), cechy kliniczne rozpoznanych raków (zaawansowanie choroby, podtypy biologiczne), dane dotyczące zastosowanego leczenia, informacje dotyczące ciąży i porodu, parametry urodzeniowe dzieci (w tym waga, punktacja Apgar czy ogólny stan zdrowia) i wreszcie dane o przeżyciu wolnym od choroby i całkowitym leczonej kobiet. Doktorantka z całą rzetelnością opisuje materiał badawczy, podkreślając, iż z uwagi na długi, 25-letni okres (lata 1995-2020) obejmujący gromadzenie danych, nie wszystkie informacje są kompletne. Wyjaśnia przyczyny tego stanu rzeczy – zmieniające się sposoby prowadzenia dokumentacji medycznej, wdrażanie systemów informatycznych, ewolucja standardów diagnostyki i leczenia, a także zmieniająca się świadomość co do istotności poszczególnych danych klinicznych. Niektóre aspekty oceniano w podziale na dwa okresy czasowe: lata 1995- 2012 i 2013-2020. Doktorantka przyznaje, że to arbitralny podział, jednak uzasadnia go zmianami standardów diagnostyczno-terapeutycznych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, wprowadzonymi około 2012 roku. W toku przeprowadzonej retrospektywnie analizy dokumentacji Autorka wykazała, że charakterystyka patomorfologiczna rozpoznanych raków odpowiada rakom piersi stwierdzanym u młodych kobiet, a ciąża nie determinuje podtypu molekularnego choroby. Diagnostyka opiera się na badaniu przedmiotowym, USG piersi i regionalnych węzłów chłonnych, mammografii oraz biopsji gruboigłowej, a w uzasadnionych przypadkach wykonywane są inne badania obrazowe. Zdecydowana większość chorych (86%) rozpoczyna terapię systemową w czasie ciąży, a w leczeniu dominują typowe schematy o standardowej intensywności, aczkolwiek w wyselekcjonowanych przypadkach (i w zasadzie wyłącznie w drugim przedziale czasowym) zastosowano schematy o podwyższonej gęstości dawki (*dose-dense*). Leczenie chirurgiczne jest częściej przeprowadzane po porodzie. Przeważają mastektomie (2/3 pacjentek) i limfadenektomie pachowe (3/4 pacjentek), aczkolwiek widoczny wzrost odsetka operacji oszczędzających piersi i regionalne węzły chłonne w drugim przedziale czasowym. Odnotowano, że im większe było zaawansowanie ciąży w momencie rozpoczynania leczenia cytostatycznego, tym dzieci miały znamienne wyższą masę urodzeniową oraz większą długość ciała. Wyższe wyjściowe zaawansowanie kliniczne raka korelowało znamienne z mniejszymi masą urodzeniową dzieci oraz długością ciała.

Biden

Doktorantka wyszczególniła znamienne różnice w podejściu diagnostyczno-terapeutycznym w obu wspomnianych okresach czasowych i przedstawiła je w tabeli nr 44. Odnotowane zmiany są zgodne z ogólnymi trendami w zakresie standardów u kobiet nieciężarnych i obejmują zastępowanie w diagnostyce biopsji cienkoigłowej biopsją gruboigłową, upowszechnianie mniej agresywnego leczenia operacyjnego zarówno w zakresie piersi jak i pachowych węzłów chłonnych oraz ewolucję leczenia systemowego – wprowadzenie taksonidów, schematów *dose-dense* i wielolekowej profilaktyki przeciwwymiotnej.

W okresie trwania obserwacji (mediana 55 miesięcy, zakres do 299 miesięcy) nie zostały osiągnięte mediany czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) i całkowitego (OS). Oszacowane wskaźniki przeżyć chorych z cechą M0 (n=79) wyniosły odpowiednio dla DFS i OS: 5-letnie 60,8% i 79,0% i 10-letnie - 56,2% i 68,8%.

Doktorantka poddała wnikliwej ocenie odnotowane powikłania ciąży i porodu. Wykazała, że chemioterapia w czasie ciąży stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, ale pozostaje bez wpływu na ryzyko wad wrodzonych. Większa liczba cykli chemioterapii podanych w czasie ciąży oraz schematy o zwiększonej gęstości dawki znamienne zwiększają ryzyko wystąpienia zahamowania wzrostu płodu. Autorka odnotowała tendencję częstszego występowania porodów przedwczesnych i ukończenia ciąży cięciem cesarskim przy stosowaniu schematów *dose-dense* w porównaniu do schematów dawkowanych klasycznie, ale różnice nie były znamienne. Doktorantka słusznie wnioskuje, iż chore wymagające najbardziej agresywnego leczenia powinny być kwalifikowane po szczególnie wnikliwej ocenie korzyści dla matki i ryzyka dla płodu, przy bardzo ścisłej współpracy onkologa i ginekologa-położnika, w celu wczesnego wykrywania zaburzeń wzrastania płodu. To bardzo ważny wniosek, a jego sformułowanie świadczy o dojrzałości Doktorantki i umiejętności krytycznej oceny postępowania onkologicznego.

Dyskusja jest poprowadzona prawidłowo i stanowi znakomity przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat diagnostyki i leczenia chorych na raka piersi związanego z ciążą. Autorka porównuje wyniki swoich badań z danymi z piśmiennictwa i podkreśla, że niektóre obszary tematyczne (np. radiodiagnostyka) są bardzo słabo opisane. W większości publikacji podsumowujących doświadczenia własne ośrodków leczących chore na raka piersi związanego z ciążą, nie podano informacji o radiodiagnostyce lub ograniczono je do ultrasonografii piersi.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i niosą istotne przesłanie praktyczne. Zwraca jednak uwagę fakt, że nie zachowano spójności celów, analiz i wniosków. Wydaje się, że dla

Rosolu

właściwej przejrzystości pracy wskazane byłoby pogrupowanie analiz i wniosków stosownie do założonych celów.

Ocena piśmiennictwa i poprawności językowej

Całość pracy opatrzona jest 100 pozycjami piśmiennictwa, z których zdecydowana większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach. W dużej części są to prace opublikowane w ostatnim dziesięcioleciu. Wśród przytoczonych publikacji znajdują się również prace, których doktorantka jest autorem lub współautorem, co świadczy o jej długoletnim zainteresowaniu zagadnieniem raka piersi współistniejącego z ciążą. Nie w każdym przypadku podano cyfrowy identyfikator pracy (doi), także w odniesieniu do prac, którym taki identyfikator nadano (np. pozycja 12, 82).

Dysertacja jest napisana poprawnym językiem z wykorzystaniem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna pracy idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki.

Bardzo wartościowym elementem pracy jest warstwa graficzna – czytelny i niezwykle estetyczny podział tekstu oraz dopracowane w szczegółach wykresy i tabele.

W pracy nie odnaleziono wykazu tabel i wykresów. Nie jest istotny brak formalny, jednak wylistowanie tych elementów pracy ma duże znaczenie praktyczne nie tylko dla recenzenta i każdego czytelnika, ale także dla autora, któremu pomaga uporządkować dysertację. Być może taki wykaz pozwoliłby uniknąć niewłaściwego przywołania tabel w akapicie drugim na stronie 47.

Zwraca także uwagę kilkukrotne rozwijanie skrótów, np. DFS i OS. Nie ma potrzeby ponownego rozwijania skrótów, nawet jeśli zostają po raz pierwszy zastosowane w kolejnym rozdziale.

W kilku miejscach zastosowano sformułowanie „leczenie raka”, co jest swego rodzaju kolokwializmem, bowiem w istocie „leczymy chore”.

Uwagi językowe i edytorskie często odbierane są jako niepotrzebne i nadmierne, jednak pracę doktorską powinna cechować szczególna staranność. Te uwagi nie wpływają, oczywiście, na wartość merytoryczną dzieła i końcową całłościową pozytywną ocenę dysertacji.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarz Anny Skrzypczyk-Ostaszewicz dotyczy ważnego zagadnienia. W przypadku nowotworów współistniejących z ciążą, odmiennie niż w innych dziedzinach medycyny, informacji o skutecznym leczeniu przeciwnowotworowym nie uzyskiwano na drodze randomizowanych badań klinicznych, gdyż ciąża ze względów etycznych, wyklucza zaprojektowanie eksperymentu medycznego. Dlatego od dziesiątków lat onkolodzy na całym świecie zdobywają wiedzę na temat nowotworów związanych z ciążą wyłącznie z gromadzonych i publikowanych, często jednostkowych, doświadczeń własnych. W tym kontekście doświadczenie i materiał kliniczny zebrane w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologicznego - Państwowego Instytutu Badawczego, jest unikalny na skalę światową i wart tej szczegółowej analizy, którą Doktorantka przeprowadziła. Nie ulega obecnie wątpliwości, że przy optymalnym postępowaniu wielodyscyplinarnym i ścisłej współpracy onkologów, ginekologów i neonatologów, nowoczesne leczenie chorej na raka piersi związanego z ciążą jest skuteczne i bezpieczne zarówno dla ciężarnych jak i dla noworodków. Stawiając sobie za główny cel zdrowie i życie ciężarnej możemy jednocześnie ochronić płód i umożliwić chorej urodzenie zdrowego dziecka, bez utraty szansy na skuteczne leczenie przeciwnowotworowe. Przedmiotem rozprawy jest zatem analiza istotnego problemu naukowego, a indywidualny wkład Doktorantki w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany. Jednocześnie Doktorantka w podziękowaniach wymienia wielu lekarzy, którzy przez lata opiekowali się ciężarnymi kobietami chorymi na raka piersi, których to kobiet losy poddała analizie. Recenzentka z prawdziwą radością odnalazła tam szereg nazwisk wybitnych autorytetów w dziedzinie raka piersi. To warto pokreślić, bowiem nie zawsze potrafimy docenić naszych nauczycieli i mentorów.

Doktorantka wykazała się umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Praca stanowi unikatowy materiał edukacyjny, możliwy do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. **Końcowa całościowa ocena dysertacji jest pozytywna.**

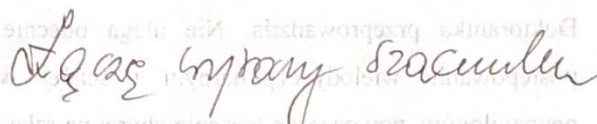
W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarz Anny Skrzypczyk-Ostaszewicz, pt. „Ocena wyników leczenia chorych na raki piersi współistniejące z ciążą” wykonana w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, pod opieką promotora - **prof. dr hab. med. Zbigniewa I. Noweckiego** i promotora pomocniczego – **dr. n. med. Agnieszki Jagiello-Gruszczyńskiej** spełnia

Dołku 7

kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Anny Skrzypczyk-Ostaszewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na podniesione w recenzji walory rozprawy, duży aspekt poznawczy i rzetelne opracowanie ważnego problemu medycznego, stawiam wniosek o wyróżnienie pracy przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.



Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

