



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

II KATEDRA I KLINIKA
POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII



Warszawa, 19.09.2022 r.

Jacek Sierńko
dr hab. n.med.
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Karowa 2
00-315 Warszawa
tel. 600 469 286
jacek.sienko@wum.edu.pl

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH LEK. ANNY
SKRZYPCZYK-OSTASZEWICZ PT. „OCENA WYNIKÓW LECZENIA CHORYCH NA RAKI PIERSI
WSPÓLISTNIEJĄCE Z CIĄŻĄ” WYKONANEJ POD KIERUNKIEM PROMOTORA PROF. DR HAB.
N. MED. ZBIGNIEWA I. NOWECKIEGO I PROMOTORA POMOCNICZEGO DR N. MED.
AGNIESZKI JAGIEŁŁO-GRUSZFELD W KLINICE NOWOTWORÓW PIERSI I CHIRURGII
REKONSTRUKCYJNEJ NARODOWEGO INSTYTUTY ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ
CURIE, PAŃSTWOWEGO INSTYTUTU BADAWCZEGO W WARSZAWIE**

Rak piersi współistniejący z ciążą (PABC) definiowany jest jako nowotwór złośliwy piersi rozpoznany w czasie trwania ciąży lub w ciągu 12 miesięcy po porodzie. Współwystępowanie raka piersi i ciąży dotyczy 1:3000 -1:10000 kobiet spodziewających się dziecka. Współczesny styl życia i model rodziny w istotnej części związane są z odraczaniem w czasie decyzji o rozpoczęciu i kontynuowaniu prokreacji. Fakt ten, wspólnie innymi czynnikami środowiskowymi, przyczynia się do coraz częstszego występowania raka piersi współistniejącego z ciążą.

Jeszcze kilkadziesiąt lat temu rozpoznanie raka piersi w ciąży w zasadzie równało się propozycji terminacji ciąży w celu podjęcia skutecznego leczenia. Rozwój wiedzy na temat biologii nowotworu, metod diagnostyki i leczenia, a przede wszystkim bezpieczeństwa prowadzonej terapii przyczynił się

do całkowitej reorientacji paradygmatu opisującego relację pomiędzy rakiem piersi a współistniejącą ciążą.

Ośrodek, z którego pochodzi recenzowana przez mnie rozprawa, był pionierem w Polsce i Europie w leczeniu chorych z rakiem piersi. To tutaj poddawano leczeniu operacyjnemu oraz systemowemu pierwsze pacjentki decydujące się na kontynuację ciąży. To w tym ośrodku z powodzeniem wprowadzono metody leczenia oszczędzającego, czy chemioterapii o wysokiej gęstości dawki w ciąży. Dzisiaj postrzegany jest jako lider tworzący zasady postępowania, których zasięg oddziaływania daleko przekracza granice naszego kraju.

Powierzona mi przez Radę Naukową Narodowego Instytut Onkologii do recenzji praca jest rozległą analizą metod diagnostyki i leczenia kobiet z rakiem piersi współistniejącym z ciążą. Lekarka Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz prezentuje unikatowy materiał 84 ciężarnych leczonych z powodu raka piersi w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w latach 1995-2020. Poddaje szczegółowej analizie dane demograficzne pacjentek, występowanie chorób współistniejących, informacje dotyczące charakterystyki rozpoznawanych raków, zastosowanych metodach leczenia chirurgicznego i systemowego oraz przebiegu ciąży i porodu. Porównuje w wyniki w dwóch przedziałach czasowych, latach 1995-2012 oraz 2013-2020, a więc okresach, które istotnie różnią się od siebie stosowanymi metodami głównie terapeutycznymi.

Manuskrypt liczy łącznie 135 stron i ma dość typowy układ dla tego typu publikacji za wyjątkiem Materiałów i metodyki, który to rozdział ogranicza się do szczegółowego przedstawienia użytych metod statystycznych. Rozległą charakterystykę badanych pacjentek autorka umieszcza w wynikach badań. Chociaż rozwiązanie to jest w jakimś stopniu nietypowe, znajduje uzasadnienie w tego typu pracy, której jednym z celów jest szeroko rozumiana prezentacja leczonych pacjentek.

We wstępie doktorantka porusza wszelkie istotne z punktu widzenia poniższej pracy zagadnienia, tj. definicję, epidemiologię, standardy diagnostyki i leczenia oraz zasady opieki perinatalnej w tej grupie kobiet. Na szczególną uwagę zasługuje ujęcie wymienionych tematów w kontekście ewolucji wiedzy i zasad postępowania u chorych z rakiem piersi w ciąży na przestrzeni lat. Kolejne rozdziały zawierają wnikliwie opracowane wyniki z następowym ich omówieniem, zobrazowane starannie przygotowanymi rycinami i tabelami. Poruszanie się po opracowaniu ułatwia przejrzysty spis treści oraz wyczerpująco opisane skróty nazw własnych. Całości dopełnia streszczenie w języku polskim i angielskim.

Cele pracy zostały jasno sformułowane, a wnioski bezpośrednio wynikają z wyników badań i odpowiadają założonym celom. Doktorantka wykazała, że zdecydowana większość chorych z rozpoznaniem PABC rozpoczyna terapię systemową w czasie ciąży. Chociaż dominują schematy

standardowe, w wyselekcjonowanych przypadkach wybierane są programy o podwyższonej gęstości dawki. Stosowane schematy chemioterapii są dobrze tolerowane przez ciężarne i tożsame z podawanymi u nieciężarnych. Dalej autorka wykazała, że na przestrzeni lat istotnie zwiększył się odsetek terapii oszczędzających u ciężarnych z rakiem piersi. Jednocześnie zwróciła uwagę, że intensyfikacja leczenia chemicznego, chociaż nie wpłynęła na pourodzeniowy dobrostan noworodków, to jednak wiązała się z częstszym występowaniem zaburzeń wzrastania płodów. Spostrzeżenie to było podstawą do wyciągnięcia przez Doktorantkę niezwykle ważnego dla położników wniosku, że kwalifikacja do najbardziej agresywnych schematów chemioterapii powinna być szczególnie wnikliwa, a nadzór położniczy w tym okresie istotnie wzmożony. Ogólnie dobre wyniki leczenia raka piersi w ciąży i przez to długie, nieosiągalne w obserwacji, mediany przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od choroby nie pozwoliły na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jeśli chodzi o skuteczność nowszych schematów chemioterapii, w tym chemioterapii wysokodawkowej w tej grupie. Jednak dość zachęcające wyniki dotyczące bezpieczeństwa takiego leczenia w połączeniu z danymi o skuteczności w porównywalnych grupach nieciężarnych dają nadzieję na dalszy postęp w leczeniu PABC. W moim przekonaniu, wynikającym także w dużej mierze z niniejszej pracy, optymalna współpraca interdyscyplinarna ma szansę sprawić, że nowoczesne leczenie PABC będzie skuteczne i bezpieczne zarówno dla ciężarnych jak i dla noworodków, także w kontekście wyników odległych rozwoju tych dzieci.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na kilka drobnych potknięć nie przesądzających w żaden sposób o ogólnej ocenie pracy. Doktorantka traktuje punktację Apgar jako zbiór cech ilościowych i dlatego wykorzystuje w tym celu test U Manna - Whitney'a. W rzeczywistości niewłaściwe, chociaż powszechnie stosowane w licznych publikacjach także położniczych, jest sumowanie np. koloru skóry noworodka z częstością uderzeń jego serca. Lepszym rozwiązaniem jest skategoryzowanie stanu pourodzeniowego noworodka w tabelach krzyżowych. W mojej ocenie korekta ta nie wpłynęłaby jednak na zaprezentowane wyniki. Autorka pisze o niższej czy wyższej masie urodzeniowej, zamiast określać wagę noworodka jako większą lub mniejszą. W dyskusji w jednym miejscu używa pojęcia lepszych przeżyć całkowitych, odnosząc się do przeżyć dłuższych na podstawie prezentowanych krzywych przeżyć Kaplana-Meiera. Jak jednak wcześniej podkreśliłem, są to tylko drobne potknięcia nie do uniknięcia w tak dużej pracy.

Rozprawa doktorska zawiera 100 starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, spośród których 38% stanowią prace z 5 ostatnich lat. Dobór piśmiennictwa stanowi o dużej znajomości literatury przedmiotu oraz bieżącego pogłębiania wiedzy w przedstawionym obszarze, będącym w kręgu zainteresowania doktorantki.

Podsumowanie:

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lekarz Anny Skrzypczyk-Ostaszewicz pt. „Ocena wyników leczenia chorych na raki piersi współistniejące z ciążą” jest pozytywna. Stwierdzam, że w mojej ocenie rozprawa doktorska jako całość spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U> 2018, poz. 1668). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytut Onkologii w Warszawie o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej dyskusji nad rozprawą. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy, biorąc pod uwagę unikatowy charakter zebranego materiału oraz niezwykle wartościowy sposób jego przedstawienia.



dr hab. n. med. Jacek Sieńko