

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM
Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 23 kwietnia 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Joanny Hudała-Klechy

Tytuł rozprawy:

Rak piersi u chorych w wieku ≥ 80 lat

*Charakterystyka populacji chorych i biologii choroby oraz ocena
zgodności postępowania terapeutycznego z obowiązującym standardem*

Promotor pracy: dr hab. Barbara Radecka, prof. UO

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W 2019 roku stwierdzono ponad 18 tys. nowych zachorowań i blisko 7 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. W ostatnich latach w większości krajów europejskich, pomimo rosnącej zachorowalności obserwuje się spadek umieralności z powodu raka piersi. Niestety w Polsce, po pewnym okresie stabilizacji, odnotowuje się wzrost umieralności, który dotyczy szczególnie kobiet po 65. roku życia. Jest to bardzo niepokojące zjawisko, tym bardziej że będzie wzrastał w naszym społeczeństwie odsetek ludzi w starszym wieku. Dlatego pozytywnie oceniam wybór tematu pracy *Rak piersi u chorych w wieku ≥ 80 lat. Charakterystyka populacji chorych i biologii choroby oraz ocena zgodności postępowania terapeutycznego z obowiązującym standardem* przygotowanej przez panią Joannę Hudała-Klechę. Szczególnie interesujące wydaje mi się wybranie chorych w zdecydowanie podeszłym wieku, czyli grupy w wieku ≥ 80 lat.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 111 stron maszynopisu (plus wykaz rycin i tabeli i załącznik) z tradycyjnym podziałem na wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody badań, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo. Zachowano odpowiednie proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

We wstępie Doktorantka przedstawia epidemiologię raka piersi w Polsce i omawia problemy związane z leczeniem chorych w podeszłym wieku. Wstęp jest interesujący i dobrze wprowadza do dalszych części rozprawy.

Celem pracy była retrospektywna analiza przebiegu leczenia chorych na raka piersi w wieku ≥ 80 lat diagnozowanych w BCU Opolskiego Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu. Autorka postanowiła ocenić populację starszych pacjentek, cechy ich nowotworów, zgodność podejmowanych decyzji terapeutycznych z obowiązującymi standardami i częstość powikłań chirurgicznych. Dodatkowym celem pracy była ocena przeżycia w grupie ≥ 80 lat.

W rozdziale *Materiał i metody* przedstawiono charakterystykę badanej grupy, kryteria włączenia do badania i zastosowane metody statystyczne. Badaniem objęto grupę 232 chorych leczonych – co istotne – w jednym ośrodku onkologicznym. Grupę kontrolną (N=291) stanowili chorzy w pozostałych grupach wiekowych, u których rozpoznanie postawiono w 2019 roku. Szczegółowo opisano sposób przygotowania bazy danych, podano również wytyczne dotyczące leczenia chorych w podeszłym wieku wg zalecenia PTOK z 2015 i 2018 roku i rekomendacje SIOG z 2007 roku oraz SIOG/EUSOMA z 2012 roku. Wytyczne te określały sposób, w jaki oceniano zgodność leczenia ze standardem w grupie 80+. Do obliczeń wykorzystano pakiet R w wersji 3.3.2 w programie RStudio w wersji 2022.07.0. Wykorzystano testy Shapiro–Wilka, Wilcoxona, zgodności chi-kwadrat Pearsona, test dokładny Fishera. W analizie wieloczynnikowej zastosowano nieparametryczny model Coxa. Testy, wykorzystane w licznych analizach, są prawidłowo dobrane. Czas przeżycia oceniano metodą Kapłana-Meiera.

Wyniki zostały przedstawione w sposób przejrzysty w licznych tabelach, na wykresach i ładnie graficznie przygotowanych rycinach. Analiza czynników określających podtyp biologiczny nowotworu (wskaźnik proliferacji Ki67, ekspresja ER, PgR i status HER2) nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów, ale niezgodne z powszechnym przekonaniem, że u starszych pacjentek występują lepiej rokujące podtypy raka piersi.

Niektóre wyniki i obserwacje uzyskane na podstawie przeprowadzonej analizy są istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Do takich należy ocena powikłań leczenia chirurgicznego. Powikłania odnotowano rzadko, w grupie 80+ u 15 chorych (11,2%), a w grupie <80 – u 36 (13,7%) i różnica nie była znamienne ($p = 0,3867$). Czas hospitalizacji był podobny u pacjentek młodszych i starszych. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem chirurgicznym w żadnej z grup. Takie informacje stanowią konkretne argumenty w trakcie dyskusji ze starszymi chorymi na temat planowanej operacji, jest to więc dodatkowy argument dla doktorantki, by opublikowała wyniki swojej pracy.

Bardzo interesująca jest również obserwacja dotycząca zastosowania radioterapii u chorych, u których nastąpiła progresja w trakcie leczenia hormonalnego. W przedstawionym materiale u połowy chorych 80+, które nie zgodziły się pierwotnie na leczenie radykalne i u których wystąpiła progresja miejscowa, przeprowadzono radioterapię z dobrym efektem miejscowym. Co ważne, wszystkie chore 80+ w pełni zrealizowały to leczenie. Jest to ważna obserwacja, bo w Polsce zbyt rzadko proponuje się chorym takie leczenie.

Bardzo dobrą częścią pracy jest rozdział Dyskusja, który zasługuje na szczególną pochwałę. Autorka bardzo wnikliwie analizuje uzyskane wyniki zestawiając je z wynikami uzyskanymi w innych badaniach. W rozdziale tym doktorantka wykazała się dobrą znajomością opisywanego tematu i umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano 6 wniosków. Odpowiadają one celom pracy. Wnioski 1-3 mają raczej charakter podsumowania wyników, a nie ogólnych konkluzji. Wnioski 4-6 są bardzo ważne, bo wiek nie powinien ograniczać decyzji o zastosowaniu leczenia chirurgicznego (wniosek 4.), skrócenie mediany czasu całkowitego przeżycia w grupie 80+ wskazuje na konieczność weryfikacji sposobów leczenia pacjentek w podeszłym wieku (wniosek 5.) i badanie piersi w trakcie wizyt u lekarza rodzinnego powinno być integralną częścią opieki (wniosek 6.). W przedstawionym materiale, w chwili rozpoznaniaguzycy T3 i T4 stwierdzono aż u 40% pacjentek! Całość pracy opatrzona jest 180 pozycjami piśmiennictwa, z czego większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopiśmie. Piśmiennictwo, jak i cała praca, przygotowane jest bardzo starannie.

Uwagi:

1. Grupę kontrolną dla chorych ≥ 80 lat stanowiły pacjentki w pozostałych grupach wiekowych. Zastanawiam się, czy nie lepszą grupę kontrolną stanowiły by pacjentki w wieku 50-79 lat?
2. Dziwi brak danych odnośnie BMI u 37,5% chorych w wieku podeszłym.
3. Nie rozumiem dlaczego ocenę stanu ogólnego i chorób współistniejących przeprowadzono jedynie w grupie badanej?
4. Nie podano, czy przy ocenie czasu przeżycia brano pod uwagę fakt wystąpienia zgonu z powodu nowotworu, czy z powodu schorzeń towarzyszących, co oczywiście nie zawsze jest możliwe do rozróżnienia.
5. Zabrakło mi analizy przebiegu chemioterapii u chorych w wieku 80+. Wprawdzie leczenie to zastosowano zaledwie u 9,4% chorych i to często jako leczenie paliatywne, niemniej interesujące byłyby informacje, czy udało się przeprowadzić zaplanowane leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe.

Te uwagi nie zmieniają jednak faktu, że rozprawa doktorska lekarza medycyny Joanny Hudała-Klechy *Rak piersi u chorych w wieku ≥ 80 lat. Charakterystyka populacji chorych i biologii choroby oraz ocena zgodności postępowania terapeutycznego z obowiązującym standardem* odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.; Dz. U. nr 65. Poz. 5 z późn. zm.).

W pracy tej doktorantka wykazała swoją ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu onkologii i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa napisana jest bardzo starannie, zwraca również uwagę staranne przygotowanie pracy od strony edytorskiej.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. med. Joanny Hudała-Klechy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM w Poznaniu