

OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
LEKARZA ELŻBIETY HELENY WOJCIECHOWSKIEJ-LAMPKI
PT.: „WYNIKI LECZENIA CIĘŻARNYCH CHORYCH NA CHŁONIAKA HODGKINA
W MATERIALE KLINIKI NOWOTWORÓW UKŁADU CHŁONNEGO CENTRUM
ONKOLOGII-INSTYTUTU W LATACH 1990-2020”.

Niewiele jest we współczesnej onkologii sytuacji wywołujących tyle emocji co współistnienie choroby nowotworowej i ciąży. W ostatnich latach i dekadach problem ten stał się jeszcze wyraźniej zaznaczony przez zmiany w epidemiologii wskazujące na rosnącą częstość współistnienia ciąży i choroby nowotworowej. Ma to związek z dwoma czynnikami: po pierwsze, w krajach wysokorozwiniętych od lat zaznacza się tendencja do zachodzenia w ciążę w późniejszym wieku, wtedy, gdy ryzyko i częstość nowotworów złośliwych wzrasta oraz po drugie, z samym wzrostem częstości niektórych typów nowotworów złośliwych. Wśród tych, najczęściej związanych z ciążą wymienia się następujące: rak piersi, rak szyjki macicy, rak tarczycy, czerniak i chłoniak Hodgkina. Ten ostatni z wymienionych, czyli chłoniak Hodgkina (HL), który jest przedmiotem analiz tego opracowania, jest jednocześnie najczęstszym nowotworem złośliwym związanym z ciążą (PAC) w grupie kobiet do 25 roku życia. Zasadniczy problem, przed jakim staje zarówno pacjentka z rakiem w ciąży, jak i jej lekarz to podjęcie decyzji, zarówno o dalszych losach ciąży jak i o podjęciu leczenia w sytuacji, jeżeli kobiet decyduje się na kontynuowanie ciąży. Dochodzi tutaj do sytuacji, w której często żadne rozwiązanie nie jawi się jako korzystne ani dla nienarodzonego dziecka ani dla jego przyszłej matki. Stąd, przez wiele dziesięcioleci taka sytuacja powodowała albo podjęcie decyzji o przerwaniu ciąży i rozpoczęciu leczenia, albo o jego zaniechaniu i kontynuacji ciąży. W połowie pierwszej dekady tego stulecia z inicjatywy Federica Amanta z Uniwersytetu w Leuven została powołana międzynarodowa grupa robocza ds. pacjentek z chorobą nowotworową w ciąży (INCIP – International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy), której efektem prac jest, między innymi zasadnicza zmiana podejścia do leczenia kobiet z rakiem rozpoznanym w trakcie ciąży. W 2019 roku ukazała się publikacja tej grupy podsumowująca wyniki

onkologiczne, położnicze i neonatologiczne u 134 kobiet z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina w ciąży (Lancet Haematol. 2019 Nov;6(11):55-561). Materiał ten pochodził z 17 ośrodków z całego świata i był gromadzony w latach 1969 – 2018. Doktorantka niniejszego opracowania postanowiła podsumować wyniki onkologiczne i położnicze u 152 pacjentek z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina w ciąży leczonych w jednym ośrodku w latach 1990 – 2020.

Celem pracy była charakterystyka pacjentek z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina współistniejącym z ciążą, na podstawie analizy epidemiologii, diagnostyki, leczenia i rokowania tych kobiet oraz ocena wpływu rozpoznania chłoniaka Hodgkina u matki oraz jego leczenia na przebieg ciąży, porodu oraz parametry urodzeniowe dziecka.

Całość pracy obejmuje 193 strony w klasycznym układzie dla dysertacji naukowych i zawiera **Wstęp, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, ich Dyskusję, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wykaz Tabel i Rycin, Piśmiennictwo**. Umieszczenie na początku pracy wykazu skrótów jest pomocne i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy.

Przed wszystkim należy zauważyć, że całe opracowanie jest obszerne, stąd też i **Wstęp** pracy jest dość rozbudowany. Bez wątpienia jednak, waga tego opracowania ma swoje prawa i bez przedstawienia problemu samego chłoniaka Hodgkina, jego diagnostyki, leczenia i rokowania, ale również problemu choroby nowotworowej związanej z ciążą, co Doktorantka zrobiła w sposób bardzo przejrzysty i elegancki osobie niebędącej ekspertem w obu tych dziedzinach trudno byłoby zrozumieć w pełni istotę przedstawionego tu zagadnienia. Stąd, dzięki takiemu podejściu Czytelnik uzyskuje niezbędne podstawy do dalszego zrozumienia pracy, bez wrażenia, często spotykanego w dysertacjach mniej doświadczonych badaczy, nadmiaru przekazywanych informacji.

W rozdziale **Materiał i Metody** zaprezentowano charakterystykę analizowanych danych oraz ich źródło. Przedstawiono również kryteria kwalifikacji, kryteria wyłączenia, ogóle definicje stosowanych w pracy kategorii stopni zaawansowania i podziałów chorych na grupy.

Badaniami objęto 162 pacjentki skierowane do Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Państwowego Instytutu Badawczego (do 2021 r. Centrum Onkologii-Institutu im. Marii

Skłodowskiej-Curie), leczonych w latach: 1990-2020, z której to grupy do ostatecznej analizy zakwalifikowano 152 chore. Pacjentki, u których rozpoznano chłoniaka w trakcie ciąży podzielono na 3 grupy wg sposobu postępowania/leczenia:

- a. bez leczenia – poronienie samoistne lub pacjentka zdecydowała się na dokonanie przerwania ciąży po rozpoznaniu HL
- b. postawa wyczekująca – obserwacja ciężarnej pacjentki bez zastosowania leczenia przyczynowego (chemioterapii i/lub radioterapii)
- c. aktywne leczenie: chemioterapii, radioterapia, chemio + radioterapia – podjęto leczenie wg wskazanego sposobu.

Należy zaznaczyć, że zarówno postawa wyczekująca jak i aktywne leczenie zostało zaklasyfikowane jako podjęcie terapii w ciąży. Jedynie przerwanie leczenia lub odmowa w sytuacji propozycji włączenia leczenia zostało uznane jako zaniechanie terapii.

Rozdział ***Materiał i Metody*** zawiera również obszerny i przemyślany opis wyboru zastosowanych metod statystycznych do oceny wyników pracy. Należy podkreślić, że dobór metodyki analizy matematycznej uzyskanych wyników jest trafny.

Jakkolwiek określając cele pracy nadmieniono, że dane gromadzono prospektywnie, to praca ma charakter retrospektywnej analizy materiału gromadzonego przez 30 lat.

Rozdział ***Wyniki*** to najobszerniejsza część opracowania w której przedstawiono imponujący zakres zgromadzonych do analizy danych, z których jedynie część Doktorantka zdecydowała się poddać wnikliwej analizie lub też przedstawić jej wyniki w niniejszej dysertacji. Z pewnością podyktowane to było koniecznością dokonania wyboru najbardziej interesujących czy istotnych z punktu widzenia autorki wyników z, praktycznie nieograniczonej możliwości analizy zgromadzonego materiału. Aby wspomnieć jedynie o tych najbardziej kluczowych, do których należą - u matki: przeżycia wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycia (OS); analiza, a tak naprawdę pierwotna identyfikacja czynników ryzyka wpływających na powyższe, trendy w postępowaniu na przestrzeni dekad, wyniki położnicze, - u dzieci natomiast - wyniki neonatologiczne.

Należy podkreślić, że rozdział ten posiada dobre opracowanie graficzne w postaci 32 tabel i 41 rycin i wykresów. Owszem, zdarzają się potknięcia jak brak określenia miary wieku dzieci (miesiące czy lata?) na osi odciętych na rycinie 45, ale generalnie wyniki

badania przedstawione są w bardzo starannej i czytelnej formie, co ułatwia znakomicie ich analizę.

Znacząca część rozdziału **Dyskusja** zawiera zebranie i omówienie uzyskanych wyników. Jest to bardzo cenne podejście biorąc pod uwagę liczbę i jakość uzyskanych przez Doktorantkę danych w wyniku ponad 30-letniej obserwacji tych chorych. Epidemiologia badanej grupy potwierdziła, że większość przypadków HL w ciąży została rozpoznana w kobiet poniżej 30 roku życia (69,1%), przy czym 35,8% stanowiły kobiety poniżej 25 roku życia. Rozpoznanie HL zostało najczęściej postawione w I trymestrze ciąży (45,1%), a podstawą rozpoznania był nieprawidłowy wynik standardowego panelu diagnostycznego krwi (99,4%). Badanie immunohistochemiczne wykonano u 64,2% chorych, natomiast podtyp chłoniaka Hodgkina ustalono u 98,8% pacjentek. Najczęstszym podtypem było stwardnienie guzkowe (NS), które zdiagnozowano u 83,9% chorych. Spośród całej grupy 162 chorych, u których rozpoznanie HL zostało postawione w ciąży, 13 kobiet (8%) zdecydowało się na jej przerwanie, u 25 (15,5%) wystąpiło samoistne poronienie, natomiast 124 chore donosiły ciążę i urodziły dziecko. Rozwiązanie ciąży nastąpiło (po uprzedniej indukcji porodu w 53,7% przypadków) drogami natury u 50,8% pacjentek, natomiast u 49,2% ciężarnych wykonano cięcie cesarskie. Spośród 124 chorych, które utrzymały ciążę u 53 (32,7%) przyjęto postawę wyczekującą. Aktywne leczenie zastosowano u 71 chorych (43,8%). Najczęściej zastosowaną metodą leczenia była chemioterapia – 53 pacjentki, przy czym leczenie to zastosowano w II i III trymestrze ciąży. Radioterapię zastosowano łącznie u 23 (16,7%) chorych w ciąży, przy czym u 18 (11,1%) jako samodzielne leczenie (I trymestr ciąży), natomiast u 5 (3,1%) jako leczenie skojarzone (chemio-radioterapia). Po zakończeniu ciąży leczenie rozpoczęto/kontynuowano u 147 pacjentek (90,7%): chemio-radioterapię zastosowano u 94 chorych (58,0%); samodzielna chemioterapię u 32 chorych (19,7%), natomiast samodzielna radioterapię u 21 chorych (13%). Najczęstszym schematem chemioterapii zastosowanym w ciąży był schemat EVA (etopozyd, winblastyna, doksorubicyna w cyklach co 28 dni); natomiast po zakończeniu ciąży stosowano następujące schematy: MOPP, MOPP/ABV, LOPP/EVA, ABVD. Całkowita odpowiedź na leczenie uzyskano u 149 pacjentek (92%); jedynie u 2 (1,2%) stwierdzono progresję choroby. To co przedstawia, bez wątpienia największą wartość tej pracy do długoterminowe wyniki leczenia tych chorych. Okres obserwacji w przedstawionej grupie wyniósł od 3 miesięcy do 31,4 lat, z średnią wynoszącą 13,4 lat (mediana 12,65

lat). W tym czasie 15 chorych z badanej populacji zmarło z powodu HL, 4 pacjentki zmarły z innych przyczyn, natomiast 143 pacjentki (88,3%) żyją. Przy czym zgony z powodu HL zaobserwowano głównie w ciągu pierwszych 5 lat, natomiast nie zanotowano żadnego przypadku nawrotu choroby po 10 latach. Stąd, obserwowane wskaźniki 2-, 5- i 10-letnich przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio: 86,4%, 79,8% i 72,6%. Przy czym średni czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniósł 23,6 lat. Analiza czynników wpływających na czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz na całkowity czas przeżycia wykazała, że najbardziej istotny wpływ na te parametry mają: stopień sprawności oceniony wg skali ECOG, stopień zaawansowania klinicznego, wystąpienie objawów ogólnych, cecha E (zajęcie narządu pozalimfatycznego), cecha X (zajęcie śródpiersia powyżej 1/3 wymiaru klatki) oraz lokalizacja zmian chorobowych. W analizie wieloczynnikowej najważniejszym czynnikiem rokowniczym okazał się być stopień sprawności oceniany według skali ECOG, który silnie korelował z zaawansowaniem klinicznym choroby oraz innymi czynnikami rokowniczymi odpowiedzi na leczenie (CR).

Z kolei obserwacje położnicze wykazały, że większość urodzonych dzieci u kobiet leczonych z powodu HL w trakcie ciąży była zdrowa i wykazywała normalną długość i wagę urodzeniową (wyrażoną w skali siatek percentylowych). Nie stwierdzono również zwiększonego odsetka wad wrodzonych u tych dzieci w porównaniu z populacją ogólną. Analiza położnicza i neonatalna nie obejmowała obserwacji tych dzieci w dłuższym terminie po porodzie celem oceny ich dalszego rozwoju fizyko-motorycznego, intelektualnego czy psychicznego. Pewien bardzo subtelny niedosyt może pozostawiać bardzo oszczędne porównanie uzyskanych wyników do wyników, które prezentują autorzy innych opracowań w tym zakresie. Być może jest to konsekwencją bardzo ograniczonej liczby pozycji literaturowych, które zawierałyby tak imponujący zbiór pacjentów i danych jak przedstawiono w niniejszym oparowaniu. Można jedynie przypuszczać, że Doktorantka, która jest aktywnym członkiem międzynarodowej grupy INCIP przez delikatność i elegancję wolała takich porównań nie czynić.

Podsumowując tę bardzo dobrze i ciekawie napisaną część dysertacji, pragnę podkreślić, że omówienie wyników własnych (pomimo bardzo oszczędnego odniesienia przedstawionych danych do danych literaturowych) jest rzeczowe i kompetentne i świadczy o doskonałej znajomości przez Doktorantkę kliniki badanego zagadnienia.

Dysertację kończy prezentacja 4 **Wniosków** dotyczących wyników onkologicznych oraz kolejnych 4 **Wniosków** dotyczących obserwacji położniczych i neonatologicznych. Według tych wniosków Autorce rozprawy udało się wykazać, że:

1. Podtyp histologiczny i stopień zaawansowania klinicznego HL u ciężarnych nie różni się od HL u nieciężarnych;
2. Ciąża istotnie ogranicza możliwość zastosowania nowoczesnych metod obrazowania jak, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy badanie PET, które są konieczne do precyzyjnej oceny stopnia zaawansowania choroby. Co sprawia, że stopień sprawności oceniany wg skali ECOG w największym stopniu determinuje postępowanie terapeutyczne;
3. Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do skutecznej i spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej. Leczenie, które powinno być prowadzone w referencyjnym ośrodku posiadającym odpowiednio wykwalifikowaną kadrę i nie powinno być odraczane;
4. Optymalnie prowadzone leczenie onkologiczne u chorych z HL w ciąży zapewnia takie same przeżycia wolne od nawrotu (PFS) oraz całkowite przeżycia (OS) jak w ogólnej populacji chorych na HL (brak różnic w rokowaniu);
5. Kluczowym czynnikiem minimalizującym wystąpienie zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu, wad wrodzonych oraz problemów rozwoju psychicznego i fizycznego dziecka w okresie po porodzie jest prawidłowy przebieg ciąży oraz jej donoszenie do terminu porodu;
6. Chemioterapia w trakcie ciąży niesie istotne ryzyko dla wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, zwłaszcza w kontekście jego wagi urodzeniowej, przy czym nie ma wpływu na częstość powstawania wad wrodzonych u płodu;
7. W celu zapewnienia prawidłowego rozwoju dziecka zaleca się poród siłami natury o czasie poprowadzony w wyspospecjalistycznym ośrodku z dostępem do opieki neonatologicznej;
8. Współpraca zespołów wielodyscyplinarnych odgrywa kluczową rolę w leczeniu chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży.

Zasadniczo, najistotniejszą oceną przeprowadzonego badania naukowego jest spójność założeń i celów pracy z wnioskami, które wynikają z uzyskanych rezultatów badania. W przypadku tego opracowania wnioski dość dokładnie odnoszą się do założonych celów rozprawy. Te odnoszące się do charakterystyki onkologicznej pacjentek z rozpoznaniem HL w ciąży wynikają bezpośrednio z wyników przeprowadzonego badania. Jednak, już wnioski dotyczące wyników położniczo-neonatologicznych mają charakter raczej antycypacji i są niekiedy swego rodzaju spekulacją, która niekoniecznie ma pełne odzwierciedlenie w przedstawionych wynikach w niniejszym opracowaniu. Przykładem tutaj mogą być stwierdzenia

odnoszące się do sposobu rozwiązania ciąży – drogami natury czy cięcia cesarskiego lub roli zespołu wielodyscyplinarnego w osiągnięciu optymalnych wyników położniczych czy neonatologicznych. Jakkolwiek, oba powyższe stwierdzenia wydają się prawdziwe i dość naturalnie przychodzą na myśl, to jednak nie znajdują bezpośredniego odnośnika do przedstawionych wyników. Podobnie, stwierdzenie we wniosku 2.1, że kluczowym czynnikiem minimalizującym problemy prenatalne oraz zapewniającym prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny dziecka po porodzie jest prawidłowy przebieg ciąży ociera się o truizm, który, mam wrażenie wynika znów z nadmiernej skromności Doktorantki w jej wkład w końcowy sukces terapeutyczny zarówno u matki jak i dziecka. Zwłaszcza, gdy weźmie się pod uwagę podsumowanie przedstawione przez Doktorantkę w streszczeniu, które w sposób zdecydowanie bardziej merytoryczny oddaje jej rolę i zaangażowanie w ostateczny sukces terapeutyczny wśród tej grupy chorych.

Piśmiennictwo wykorzystane w pracy to imponujący zbiór literatury obejmujący 338 pozycji, wśród których znalazło się jedynie 29 pozycji autorów polskich (spośród których, w 8 publikacjach Doktorantka jest autorem lub współautorem pracy). Świadczy to nie tylko o pozycji ośrodka, w którym autorka pracuje, ale również o jej pozycji w międzynarodowym środowisku naukowym zajmującym się chorobami nowotworowymi w ciąży. Rozprawa uzupełniona jest o 6-stronnicowe **Streszczenie** w języku polskim i angielskim, w którym Doktorantka dokonuje zwięzłego omówienia założeń, celów, wyników i wniosków swojej pracy.

Podsumowując, muszę z pełną otwartością przyznać, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi niezwykle rzadki jak na ówczesne czasy przykład dokonania naukowego, które jest owocem wieloletniej, konsekwentnej pracy badawczej, a której wyniki bez wątpienia mają szansę w sposób jednoznaczny wzbogacić światową naukę czy wręcz wpłynąć na modyfikację światowych zaleceń w przypadku postępowania z ciężarnymi, u których rozpoznano chłoniaka Hodgkina. Osobiście nie przypominam sobie, aby miał w swoim dorobku recenzję pracy doktorskiej o tak fundamentalnym znaczeniu dla nauki oraz potencjalnych korzyści dla chorych. Pod względem edytorskim praca zawiera jasno postawiony cel, demonstruje nowoczesny i profesjonalny warsztat badawczy oraz prawidłowo przedstawia wyniki. Jedyne, wcześniej zasygnalizowane drobne uwagi edytorskie oraz te odnoszące się do precyzji sformułowania ostatecznych wniosków położniczych i neonatologicznych

absolutnie nie wpływają na wartość merytoryczną opracowania. Co więcej, jestem przekonany, że wynikają z bogactwa informacji i danych, jaki udało się Doktorantce przez te 30 lat zgromadzić.

Stąd, uważam, że rozprawa lekarza Elżbiety Heleny Wojciechowskiej-Lampki pt.: *„Wyniki leczenia ciężarnych chorych na chłoniaka Hodgkina w materiale Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu w latach 1990-2020”* spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. Z 2007 r., poz. 1789). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lekarza Elżbiety Heleny Wojciechowskiej-Lampki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wartość merytoryczna pracy, jej bardzo staranne przygotowanie i potencjalne korzyści płynące z jej wyników dla praktyki klinicznej upoważniają mnie o przedstawienie Wysokiej Radzie Naukowej wniosku o jej wyróżnienie.



Kraków, dn. 18.10.2023 r.

dr hab. n. med. Paweł Basta