

07R-8-00105-03-08
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
ODDZIAŁ RADIOTERAPII I ONKOLOGII
tel. (47) 722-18-40, (47) 722-18-39
REGON 006472651 NIP 521-29-25-596
(1)

Dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski

Profesor nadzwyczajny w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego

Kierownik Kliniki Onkologii i Chorób Piersi CMKP

Kierownik Oddziału Radioterapii Onkologii CSKMSWiA

02-507 Warszawa

Ul. Wołoska 137

Recenzja rozprawy doktorskiej magister Anety Radziszewskiej „Wpływ wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych na czas przeżycia młodych kobiet leczonych z powodu raka piersi w latach 2004-2014”

Doktorantka podjęła się zadania mającego na celu ocenę wpływu wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych na przeżycie u młodych kobiet z województwa podkarpackiego leczonych z powodu raka piersi w latach 2004-2014. Praca ma charakter retrospektywnej analizy o charakterze populacyjnym. Dane do opracowania pochodzą z Zakładu Epidemiologii i z Podkarpackiego Rejestru Nowotworów. Informacje kliniczne pochodziły z Podkarpackiego Centrum Onkologii w Rzeszowie.

Na wstępie doktorantka słusznie zauważa specyfikę młodych kobiet chorych na raka piersi, stwierdzając jak w znaczący sposób wzrosła w ostatnim czasie zapadalność na raka piersi wśród młodych kobiet, a zarazem jak niezadawalające są wyniki leczenia tych chorych.

W obszernym wstępie autorka przedstawiła podstawowe informacje na temat raka piersi, czynników ryzyka zachorowania na tę chorobę. Autorka omawia biologię tego nowotworu i sposoby leczenia w zależności od czynników prognostycznych i predykcyjnych. W tym omówieniu została wyczerpująco uwzględniona specyfika młodych kobiet.

Podstawowym celem pracy było zbadanie wpływu wybranych czynników rokowniczych i predykcyjnych u młodych kobiet leczonych w województwie podkarpackim z powodu raka piersi w latach 2004-2014 na ich przeżycie.

Doktorantka postawiła 6 szczegółowych celów badawczych.

Pierwszy z nich dotyczył występowania czynników związanych z ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Drugi, ze szczegółowych celów dotyczył zbadania częstości występowania czynników prognostycznych i predykcyjnych w badanej grupie chorych. Pozostałe cztery cele dotyczyły określenia wpływu czynników prognostycznych i predykcyjnych na pięcioletnie przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji chorych z badanej grupy. Szczegółowe cele pracy są trafnie wybrane i dotyczą istotnych z punktu widzenia planowania działań profilaktycznych i leczenia czynników.

Do swoich badań doktorantka wybrała grupę 345 kobiet chorych na raka piersi, które w chwili rozpoznania raka nie przekraczały 44 lat. Doktorantka przedstawia poglądy innych autorów na definicję młodych kobiet chorych na raka piersi, konkludując, że nie ma jednej powszechnie przyjętej definicji określającej młode chore na raka piersi. Przyjęty przez doktorantkę wiek należy uznać za właściwie dobrany. W pracy występuje jednak pewna niekonsekwencja. Wszystkie tabele dotyczą kobiet w wieku poniżej 45 roku życia, a w części opisowej dotyczącej badanego materiału przyjęto że, w badanej grupie są kobiety które nie przekroczyły 44 roku życia. Metody statystyczne zastosowane przez doktorantkę zostały dobrze dobrane dla wykonania zaplanowanych analiz.

Do analizy włączono 345 chorych w wieku do 44 lat, które były leczone w Podkarpackim Centrum Onkologii, odbyły pełen cykl leczenia i posiadały kompletną dokumentację medyczną. Czas obserwacji chorych wahał się od 0,5 miesiąca do 180 miesięcy, mediana tego czasu wynosiła 132 miesiące. Czas obserwacji jest odpowiedni dla przeprowadzenia zaplanowanych analiz. Większość chorych z badanej grupy była w wieku powyżej 36 lat.

Autorka w grupie badanych chorych oceniła i znaczenie demograficzne i kliniczne czynniki prognostyczne i predykcyjne. Uwzględniła również dane z wywiadu ginekologicznego, rodzinnego oraz występowanie mutacji genu BRCA1 lub BRCA2. Przedstawiona została charakterystyka histokliniczna i molekularna raków piersi u wszystkich kobiet z badanej grupy. Doktorantka przeanalizowała metody leczenia zastosowane u tych pacjentek w zależności od zaawansowania nowotworu i jego cech biologicznych.

Magister Radziszewska dokonała analizy wpływu czynników demograficznych, antropometrycznych, hormonalnych, dotyczących wywiadu rodzinnego i genetycznych na wiek rozpoznania raka. Autorka zbadala częstość występowania raka piersi kobiet w 30 i 40 roku życia. Oceniono zatem wpływ wybranych czynników na wiek rozpoznania raka, a nie na „czas do rozpoznania”.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że indeks masy ciała i nosicielstwo mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 w znamieny statystycznie sposób wpływają na wiek rozpoznania raka. We wnioskach z przeprowadzonych badań uwzględniono jedynie występowanie mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 jako czynnik wpływający w znamieny statystycznie sposób na zachorowanie w młodszym wieku. Główna część badań doktorantki dotyczyła wpływu wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych na pięcioletnie przeżycie całkowite i przeżycie bez nawrotu u kobiet z badanej grupy. Magister Radziszewska w swoich badaniach uwzględniła następujące czynniki wiek chorych, liczbę ciąż, liczbę poronień, indeks masy ciała, miejsce zamieszkania, lokalizację raka, stopień zaawansowania nowotworu, typ biologiczny raka, jego stopień zróżnicowania, zawartość receptorów steroidowych w komórkach raka, ekspresję receptora HER2, Ki67. Doktorantka szczegółowo przeanalizowała metody leczenia zastosowane u tych chorych z uwzględnieniem czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Mediana przeżycia wolnego od choroby w badanie grupie wynosiła 55 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego nie osiągnięto. W części dotyczącej leczenia neoadjuwantowego nasuwa się uwaga dotycząca włączonych do tej analizy chorych. Do tej grupy nie powinni być włączane chore w fazie uogólnienia nowotworu czyli w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Na wyniki leczenia w zależności od stosowanych metod terapii mogły mieć wpływ inne nie analizowane przez doktorantkę czynniki takie jak stan sprawności ogólnej, choroby współistniejące, rodzaj stosowanego leczenia systemowego i jego intensywność. Z tego powodu wyniki uzyskane w tej analizie muszą być interpretowane bardzo ostrożnie. W tabelach stanowiących integralną część tego rozdziału podano dane zarówno dotyczące przeżyć całkowitych i przeżyć bez nawrotu. Autorka podała wartości tych parametrów w perspektywie 10-letniej. Należy jednak podkreślić, że celem pracy była ocena wyników pięcioletnich. Dziesięcioletnie przeżycia nie były przez doktorantkę analizowane, zatem nie miały żadnego wpływu na wyciągnięte przez doktorantkę wnioski. Jest to bardzo istotne gdyż podane w tabelach wyniki 10-letnich przeżyć wolnych od choroby są niewiarygodne.

Doktorantka wykazała, że nosicielstwo mutacji genu BRCA1 lub BRCA2 wpływa w sposób statystycznie istotny na wcześniejsze zachorowanie na raka piersi. Wykazano również statystycznie istotną zależność pomiędzy indeksem masy ciała a wiekiem zachorowania. Na długość przeżycia całkowitego statystycznie znamiennej wpływ miały w badanej grupie następujące czynniki: stopień zaawansowania, indeks masy ciała, typ biologiczny raka, lokalizacja guza w gruczole piersiowym oraz rodzaj zastosowanego leczenia. Przeżycie chorych u których wystąpił nawrót nowotworu było w sposób istotny krótsze. Czynniki w sposób znamiennej wpływającymi na czas wolny od progresji zaawansowanie nowotworu, występowanie receptorów progestagenowych i rodzaj stosowanej terapii.

Za najbardziej interesujące należy uznać wykazane przez doktorantkę dwie zależności: znaczenie prognostyczne indeksu masy ciała i receptorów progestagenowych.

Autorka przeprowadziła wieloczynnikową analizę pięcioletniego przeżycia z zastosowaniem modelu Coxa. Wykazała, że dla przeżycia chorych istotne znaczenie miały stopień złośliwości, stan receptorów estrogenowy, ekspresja receptora HER2 oraz stopień zaawansowania nowotworu.

Mocną stroną pracy jest obszerna dyskusja. Autorka w krytyczny sposób przeanalizowała własne wyniki w odniesieniu do wyników uzyskiwanych przez innych autorów. W części poświęconej analizie czynników ryzyka zachorowania na raka piersi autorka słusznie zauważa, że niektóre czynniki ryzyka są potencjalnie modyfikowalne i ogromne znaczenie ma prowadzenie właściwej edukacji i promowanie postaw prozdrowotnych. W analizie przeżyć autorka w szczegółowy sposób odnosi się do wyników leczenia z uwzględnieniem analizowanych czynników rokowniczych i predykcyjnych i metod leczenia. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o dużej wiedzy autorki i umiejętności oceny aktualnej wiedzy i badań klinicznych. W dyskusji autorka uwzględniła najnowsze piśmiennictwo światowe. Doktorantka w umiejętny i krytyczny sposób odniosła wyniki własne do wyników uzyskanych przez innych autorów.

Autorka wyprowadza 9 szczegółowych wniosków. Wnioski wynikają z przeprowadzonych badań sformułowane są w wyważony sposób świadczący o krytycznym

podejściu do uzyskanych wyników. Wyciągnięte przez doktorantkę wnioski są zgodne z postawionymi celami.

Praca zawiera obszerne piśmiennictwo liczące łącznie 188 pozycji. Wśród nich 70 to prace opublikowane w 2017 roku lub później.

Przedstawiona rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Składa się z 5 rozdziałów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa. Praca dowodzi dużej sprawności językowej autora. Nieliczne błędy językowe np. niewłaściwe użycie angielskiego skrótu PFS nie wpływa na treść rozprawy i uzyskane wyniki. Zamieszczone w tekście tabele i ryciny są bardzo czytelne i dobrze ilustrują tekst. Słownik skrótów ułatwia lekturę tej interesującej rozprawy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki 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 (dz.U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.).

Wniosuję do Wysockiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie magister Anety Radziszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

06.08.2021



Kierownik
Kliniki Onkologii i Chorób Piersi
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Tadeusz Pienkowski, prof. CMKP