



RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
przygotowana na zlecenie Przewodniczącego Rady Nauk Medycznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

AUTOR ROZPRAWY: lek. Marta Nowakowska

PROMOTOR: dr hab. med. Łukasz Chrzanowski, prof. UM

TYTUŁ ROZPRAWY: Oddziaływanie terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego: ocena kliniczna i echokardiograficzna.

Choroby serca oraz choroby nowotworowe są czołowymi przyczynami zgonów zarówno w populacji polskiej, jak i na całym świecie. Ich powszechność powoduje, że pacjenci leczeni onkologicznie cierpią jednocześnie na choroby układu sercowo-naczyniowego, co wielokrotnie komplikuje przebieg ich terapii przeciwnowotworowej. Z drugiej strony leki stosowane w chemioterapii nowotworów mogą wywierać toksyczny wpływ na mięsień sercowy oraz powodować inne powikłania dotyczące układu krążenia. Podstawową metodą oceny niekorzystnego wpływu chemioterapeutyków na serce jest echokardiografia, która jest stosowana zarówno w badaniach naukowych, jak i codziennej praktyce. Wydaje się, że nawet spodziewane upowszechnienie badania techniką rezonansu magnetycznego, nie zmieni podstawowej roli badania echokardiograficznego w kardiologicznym monitorowaniu terapii przeciwnowotworowej. Prowadzenie leczenia w sposób optymalny wymusza bliską współpracę onkologów i kardiologów. Uzasadnia także wyodrębnienie nowej dyscypliny medycznej nazywanej kardio-onkologią. Rosnąca liczba konferencji, sesji i publikacji naukowych z zakresu kardio-onkologii świadczy o realnej potrzebie prowadzenia badań w



tym zakresie. Rozprawa doktorska lek. Marty Nowakowskiej dotyczy zatem oryginalnego tematu, mającego duże znaczenie praktyczne i naukowe.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja liczy 165 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów obejmujący „Wstęp”, „Cele badania”, „Materiał i metodyka” z opisem analizy statystycznej, „Wyniki”, „Dyskusję” i „Wnioski”. Całość uzupełnia „Streszczenie”, „Spis tabel i rycin” oraz bibliografia, która liczy aż 272 pozycje aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie Autorka rzeczowo omawia problematykę diagnostyki onkologicznej, skupiając się w szczególności na raku sutka. Następnie przedstawia wszystkie rodzaje powikłań ze strony układu krążenia, związane ze stosowaniem leczenia chirurgicznego, chemicznego i radioterapii. Wstęp napisany jest bardzo przejrzysto i w mojej ocenie jest świetnym kompendium aktualnego stanu wiedzy. Zawarte we wstępie informacje nie pozostawiają wątpliwości, że Doktorantka zna literaturę przedmiotu i potrafi ją twórczo wykorzystać.

Cele całego projektu badawczego sformułowane są jasno, w postaci jednego celu głównego i czterech celów dodatkowych, koncentrujących się na ocenie wpływu terapii przeciwnowotworowej na funkcję układu sercowo-naczyniowego.

Grupę badaną stanowiło 80 pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej przed rozpoczęciem chemioterapii systemowej. Jednym z kryteriów wykluczających z udziału w badaniu było obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 55%. Chciałem w tym miejscu zapytać Doktorantkę, ilu pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z udziału w badaniu na podstawie tego kryterium? Rozumiem, że takie kryterium zwiększa jednorodność grupy badanej, ale jest ograniczeniem w praktycznym i bardziej ogólnym użyciu wyników dla pacjentów z wyjściowo upośledzoną funkcją skurczową lewej komory.

Metodyka jest opisana niezmiernie dokładnie. Zwraca uwagę duża biegłość Doktorantki, wsparta ekspercką wiedzą Promotora w zakresie nowoczesnych technik echokardiograficznych.



Wyniki przedstawione są bardzo klarownie i są wsparte licznymi tabelami oraz rycinami. Trudno mieć zastrzeżenia do tej części manuskryptu. Doktorantka określiła profil pacjentów kwalifikowanych do leczenia onkologicznego, w którym obecne są liczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Czynniki ryzyka, a zwłaszcza rozpoznane choroby kardiologiczne, jak nadciśnienie tętnicze czy choroba wieńcowa, wymuszały stosowanie leczenia, które dodatkowo utrudniało obserwację wpływu chemioterapii na funkcję serca. Doktorantka wykazała liczne zmiany we wskaźnikach dysfunkcji lewej komory innych niż frakcja wyrzutowa. Doktorantka słusznie zauważa, że potrzebne są dalsze badania, czy tego typu „miękkie” nieprawidłowości są wystarczające do przerwania lub zmiany ratującej życie chemioterapii. W 5-letniej obserwacji długoterminowej Doktorantka wykazała różnice w przeżywalności pacjentów zależne od rodzaju stosowanego leczenia przeciwnowotworowego, po raz kolejny wykazując najlepsze efekty terapii antracyklinami. Na podkreślenie zasługuje fakt, że nie stwierdzono zgonów z powodów kardiologicznych.

Zwraca uwagę rozbudowana dyskusja wyników na tle dotychczasowego stanu wiedzy, świadcząca o dojrzałości naukowej Doktorantki. Ograniczeniem nie wymienionym w dyskusji wydaje mi się zmniejszająca się liczba pacjentów w kolejnych punktach obserwacji 3, 6 i 12 miesięcznej. Chciałem również prosić Doktorantkę o przedyskutowanie potencjalnego wykorzystania białka sST2 w monitorowaniu kardiotoksyczności. Co, zdaniem Doktorantki, może wnieść wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej metody w porównaniu do metod, które badała w swojej pracy? Wśród badanych pacjentów stosunkowo mała liczba była leczona preparatami z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontroli, ponieważ te leki weszły szerzej do praktyki klinicznej już po zakończeniu okresu rekrutacji. Chciałem zatem zapytać, jak Doktorantka ocenia ryzyko kardiologiczne związane ze stosowaniem ICI i jakie postępowanie prewencyjne oraz lecznicze w przypadku wystąpienia powikłań może zaproponować na podstawie swojego doświadczenia?



Na podstawie uzyskanych wyników badań Autorka formułuje 6 jasnych wniosków odpowiadających postawionym celom badania.

W podsumowaniu chciałbym stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny dysertacja dotyczy istotnego klinicznie zagadnienia z zakresu nauk medycznych i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 roku poz. 1669 z późniejszymi zmianami).

Rozprawa jest oryginalna, ma charakter poznawczy i stanowi wstęp do dalszych, interesujących badań naukowych. Na uznanie zasługuje zaprezentowana przez Doktorantkę umiejętność pracy w wielodyscyplinarnym zespole, obejmującym specjalistów z zakresu onkologii klinicznej i kardiologii.

Przedkładam zatem Radzie Nauk Medycznych UM w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Marty Nowakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej dyskusji nad rozprawą. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy recenzowanej rozprawy, bardzo staranne zaplanowanie pracy, konsekwentne przeprowadzenie badań, a także niezwykle staranne przygotowanie dysertacji, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Marcin Kurzyna

14.10.2020

Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
i Kardiologii CMKP w Europejskim Centrum Zdrowia Otwock