



Gdański Uniwersytet Medyczny

II Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

fax (58) 349 39 20; tel. 349 39 10 - sekretariat

Gdańsk 2020-09-30

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Marty Nowakowskiej, zatytułowanej
„Oddziaływanie terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego: ocena kliniczna i echokardiograficzna.”

Nowotwory złośliwe są najczęstszą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Dzięki intensywnemu rozwojowi nowoczesnych i skutecznych metod terapii przeciwnowotworowej u coraz większej liczby chorych dochodzi do wyeliminowania zmian onkologicznych. Niestety jednym z najpoważniejszych powikłań terapii przeciwnowotworowej jest uszkodzenie mięśnia sercowego. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój kardioprotekcji, jednak wciąż brakuje danych i obserwacji pacjentów poddawanych coraz bardziej złożonej terapii onkologicznej. Wczesne rozpoznanie zaburzeń funkcji mięśnia sercowego i chorób układu sercowo-naczyniowego pozwala włączyć kardioprotekcję i zapobiec wystąpieniu lub ograniczyć ciężkość powikłań związanych z leczeniem. Te wszystkie powiązania sprawiają, że interakcja między zaburzeniami o charakterze onkologicznym i kardiologicznym jest bardzo złożona, a temat którego podjęła się Doktorantka niezwykle aktualny i ważny klinicznie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi monografię, obejmuje 145 stron maszynopisu, jest podzielona na 9 rozdziałów, zawiera 11 rycin i 30 tabel, które bardzo porządkują wyniki uzyskane przez Doktorantkę. Obszerne, głównie anglojęzyczne piśmiennictwo obejmujące 273 pozycji, zostało starannie dobrane, właściwie wykorzystane i przytoczone w pracy.

Wstęp do rozprawy jest zwarty, rzeczowy i skoncentrowany na problemie badawczym. Autorka pokrótce omawia epidemiologię chorób nowotworowych, a następnie koncentruje się na diagnostyce onkologicznej i ocenie stopnia zaawansowania choroby na przykładzie raka piersi. W

kolejnych podrozdziałach omawia terapię przeciwnowotworową zwracając szczególną uwagę nie tylko na mechanizm działania przeciwnowotworowego, ale zwłaszcza na efekty uboczne poszczególnych grup leków na układ sercowo-naczyniowy. Doktorantka szczegółowo omawia znaczenie badania echokardiograficznego we wczesnej diagnostyce zaburzeń lewej komory. Wstęp jest doskonale przemyślany i stanowi znakomite wprowadzenie w problematykę wzajemnej interakcji między terapią przeciwnowotworową a układem sercowo-naczyniowym.

Cel podstawowy pracy dotyczący oddziaływania terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego w ocenie klinicznej i echokardiograficznej ma praktyczne uzasadnienie, zwłaszcza wobec coraz częściej wykrywanej kardiotoxyczności terapii przeciwnowotworowej w praktyce klinicznej. Cele szczegółowe pracy obejmujące ocenę wartości predykcyjnej wyjściowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowych oraz analizę zmian parametrów klinicznych, biochemicznych, elektro- i echokardiograficznych w kontekście rozwoju kardiotoxyczności są dobrze przemyślane.

Praca miała charakter prospektywny. Grupę badaną stanowiło 80 chorych głównie z rozpoznaniem raka piersi, u których przed rozpoczęciem leczenia systemowego, a następnie w 3, 6 i 12 miesiącu, oprócz klasycznego badania podmiotowego i przedmiotowego, wykonywano badanie biochemiczne, elektro- i echokardiograficzne, 24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz test 6. minutowego marszu. Kryteria wykluczenia z badania oraz punkty końcowe badania, obejmujące oprócz śmiertelności, różne typy kardiotoxyczności zostały dobrze dobrane. Ponadto, po średnio 5 latach od rozpoczęcia terapii, przeprowadzono ocenę pod kątem progresji choroby, zgonu i jego przyczyny.

Do badania ostatecznie włączono 78 pacjentek z rakiem piersi, 1 pacjentkę z chłoniakiem oraz 1 pacjenta z rakiem jelita grubego. Różny stopień zaawansowania choroby oraz odmienna ekspresja receptorów u pacjentek z rakiem piersi były przyczyną zróżnicowanego postępowania terapeutycznego u poszczególnych chorych. Większość chorych (94%) otrzymało terapię antracyklinową, hormonoterapię zastosowano u 54%, taksany u 60%, trastuzumab u 30%. Większość chorych (~84%) otrzymało terapię skojarzoną. Radioterapię zastosowano u 71% chorych. Z uwagi na etiologię pacjenci z chłoniakiem i rakiem jelita grubego byli leczeni odmiennie aniżeli pacjentki z rakiem piersi. I tu uważam, że w kontekście oceny kardiotoxyczności, która w dużej mierze zależy od rodzaju zastosowanej farmakoterapii korzystnej byłoby ujednoczyć grupę badaną i tak już zróżnicowaną pod względem zastosowanej terapii i do analizy włączyć jedynie chore z rakiem piersi.

Wyjściowa analiza badanej populacji wskazuje, że pomimo prawidłowej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) aż u 65% pacjentów obecne były czynniki ryzyka lub uprzednio rozpoznano choroby sercowo-naczyniowe, natomiast u 70% badanych występowały nieprawidłowości strukturalne mięśnia sercowego lub podwyższony poziom biomarkerów. Może to wskazywać na wspólne czynniki

ryzyka chorób nowotworowych oraz układu sercowo-naczyniowego. Inni autorzy potwierdzają tę zależność, jednak w recenzowanej dysertacji częstość nieprawidłowości z zakresu układu sercowo-naczyniowego wydaje się wyższa niż w innych badaniach. Zastanawia mnie jakie były zasady włączania do badania, czy badana populacja była reprezentatywna, dla chorych onkologicznych. Czy do analizy włączano kolejnych pacjentów z postawionym rozpoznaniem onkologicznym, czy też częściej chorych kierowanych przez onkologa na konsultację kardiologiczną?

Podobnie zwraca uwagę duży odsetek chorych otrzymujących leki kardiologiczne z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny już na początku obserwacji oraz jedynie niewielki ich wzrost na kolejnych etapach badania. Wskazywałoby to na niską częstość występowania kardiotoxyczności podczas obserwacji, co potwierdzają bardzo dokładne i często wykonywane badania kontrolne. Czy leki te były zastosowane w ramach kardioprotekcji, czy raczej jako terapia wcześniej wykrytej choroby kardiologicznej? Jakie były kryteria włączenia kardioprotekcji oraz stosowania poli- lub monoterapii kardioprotekcyjnej?

W chwili obecnej wskazuje się na niedoskonałość współczesnej definicji kardiotoxyczności opartej na wystąpieniu objawów klinicznych i/lub spadku LVEF. W ostatnich latach wprowadzono ocenę odkształcenia lewej komory, którego zmniejszenie o 15% może wskazywać na ryzyko kardiotoxyczności. Wciąż trwają badania nad określeniem najbardziej właściwego momentu do wdrożenia leczenia kardioprotekcyjnego. Doktorantka podjęła się identyfikacji chorych, u których w obserwacji rocznej w badaniach dodatkowych pojawią się nieprawidłowości mogące wskazywać na szeroko pojętą kardiotoxyczność. Atutem pracy jest oparcie analizy na wszechstronnych i nowoczesnych technikach echokardiograficznych oraz badaniach poziomu biomarkerów: troponiny oraz NT-proBNP. Analiza echokardiograficzna potwierdziła wyższą czułość wykrywania dysfunkcji skurczowej lewej komory przy pomocy nowoczesnej techniki odkształcenia, w porównaniu do standardowej oceny LVEF.

Tabela 12 przedstawia porównanie wielu parametrów echokardiograficznych na poszczególnych etapach badania i pokazuje m.in. stopniowy spadek LVEF, pogorszenie kurczliwości segmentarnej, powiększenie objętości skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz wymiaru przednio-tylnego lewego przedsionka, zwiększenie masy lewej komory i zwiększenie odsetka chorych z dysfunkcją rozkurczową w obserwacji rocznej. Doktorantka obszernie komentuje obserwowane zmiany parametrów echokardiograficznych w dyskusji. Zastanawia mnie jednak metoda statystyczna zastosowana do analizy tych danych. Z uwagi na porównywanie tych samych parametrów w 4 punktach czasowych u tych samych chorych bardziej właściwe od testu t-studenta dla zmiennych powiązanych wydaje się zastosowanie analizy wariancji dla zmiennych zależnych z analizą post-hoc wyjściowo określonych punktów czasowych.

Podkreślenia wymaga wykonanie rejestracji holterowskich EKG u badanych chorych, ponieważ niewiele jest prac analizujących zaburzenia rytmu serca u pacjentów onkologicznych. W okresie rocznej obserwacji stwierdzono istotny wzrost maksymalnej częstości akcji serca oraz liczby dodatkowych pobudeń nadkomorowych na wszystkich etapach badania oraz wydłużenie skorygowanego odstępu QT i wzrost średniej częstości akcji serca po 3 miesiącach.

W dalszej części rozprawy Doktorantka dzieli badaną populację w zależności od parametrów wyjściowych lub ich zmian w rocznej obserwacji. Interesujące jest porównanie grupy chorych z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową z pozostałymi pacjentami. W pierwszej grupie na początkowym etapie badania obecne były cechy uszkodzenia serca i podwyższone stężenie troponiny, a podczas rocznej obserwacji obserwowano istotne pogorszenie odkształcenia lewej komory, czego nie obserwowano w drugiej grupie. Dane te przedstawione są na rycinie 5, która jednak nie zawiera porównania z podaniem wartości p, co utrudnia jej interpretację. W tym przypadku analiza statystyczna powinna być wykonana przy pomocy analizy wariancji dwuczynnikowej (grupa i czas).

W kolejnej analizie Doktorantka wyodrębniła interesującą grupę chorych obejmującą jedynie 12 osób (15%) nie wykazujących żadnych szkodliwych następstw leczenia onkologicznego w ocenie echokardiograficznej lub biochemicznej (grupa CTRCA₀) w obserwacji rocznej. Co ciekawe, jedyną cechą charakteryzującą tę grupę było istotnie rzadsze stosowanie antracyklin. W kolejnych analizach grupa CTRCA₀ stanowiła punkt odniesienia dla innych podgrup chorych, u których obserwowano kardiotoksyczność, zdefiniowaną na kilka różnych sposobów. Chorych, u których doszło do wzrostu poziomu troponiny, charakteryzowało częstsze stosowanie antracyklin i trastuzumabu, aniżeli grupę CTRCA₀. Podobnie terapia antracyklinami była częstsza wśród chorych, u których zwiększyła się masa LV w obserwacji rocznej, aniżeli w grupie CTRCA₀. Z kolei u chorych, u których doszło do spadku LVEF o 5-10% stwierdzono wyższy wyjściowy indeks objętości końcoworozkurczowej i częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, w porównaniu do grupy CTRCA₀.

Interesująca jest również analiza dotycząca zmian poziomu biomarkerów w badanej populacji. Wyjściowo podwyższone stężenie troponiny obserwowano u 3 pacjentów – nie różnili się oni od pozostałej grupy pod względem obecności czynników ryzyka, chorób sercowo-naczyniowych, parametrów klinicznych lub echokardiograficznych, ale u wszystkich 3 obecne były przerzuty odległe, a rokowanie odległe było gorsze. Wzrost troponiny powyżej 99 centyla obserwowano u 48% badanych, przy czym najczęściej w 3 miesiącu badania. Nie obserwowano zależności między podwyższeniem poziomu troponiny i pogorszeniem odkształcenia LV. Odmienne kształtowała się zależność w stosunku do NT-proBNP. Obserwowano zależność między pogorszeniem odkształcenia LV i 4x wzrostem poziomu NT-proBNP. Należy podkreślić dociekliwość Doktorantki przy poszukiwaniu wymienionych zależności.

Kolejna część pracy dotyczy badania czynników predykcyjnych wystąpienia kardiotoksyczności. Analiza ta została opracowana oddzielnie dla 6 echokardiograficznych i 2 biochemicznych punktów końcowych w obserwacji rocznej. Model regresji wieloczynnikowej obejmował 7 parametrów klinicznych, 2 biochemiczne, 5 rodzajów terapii onkologicznej i 3 rodzaje leczenia o potencjalnym wpływie kardioprotekcyjnym. Trastuzumab okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka spadku LVEF o 5-10%, natomiast starszy wiek związany był z podwyższonym ryzykiem wzrostu indeksu objętości końcoworozkurkowej i masy LV w obserwacji rocznej. Nie wykazano zależności między stosowaniem leczenia potencjalnie kardioprotekcyjnego a wystąpieniem kardiotoksyczności.

Bardzo interesująca jest obserwacja przedłużona badanej populacji powyżej roku. Podczas blisko 5. letniej obserwacji odnotowano 22 zgony – wszystkie spowodowane progresją choroby nowotworowej. Porównanie śmiertelności odległej w grupach z uprzednio wyodrębnionymi echokardiograficznym lub biochemicznymi punktami końcowymi wskazującymi na kardiotoksyczność nie wykazała istotnej różnicy. Analiza poszczególnych podgrup w zależności od parametrów wyjściowych wykazała, że chorzy z podwyższonym poziomem troponiny, z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nie leczeni antracyklinami lub terapią hormonalną oraz grupa chorych otrzymujących fluoropirydyny charakteryzowała się wyższą śmiertelnością. Wyniki przedstawione są na rycinach 6-11, jednak w celu zwiększenia ich czytelności warto byłoby zaznaczyć bezpośrednio na wykresach liczebności poszczególnych grup oraz współczynnik ryzyka. Nota bene brakuje wyjaśnienia skrótu HR, który w tekście użyty jest zarówno jako częstość akcji serca, jak i współczynnik ryzyka.

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniono łącznie 40 czynników (strona 104) wykazując, że jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w obserwacji odległej było wyjściowe stężenie NT-proBNP. Z opisu metodyki statystycznej wynika, że do analizy wieloczynnikowej oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa włączono wszystkie zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej uzyskano wartość $p < 0,2$. Czy w tej analizie została uwzględniona liczba zmiennych dozwolonych w modelach regresji wielowymiarowej? W pakietach statystycznych, takich jak Statistica, nie ma ograniczeń co do liczby zmiennych, które mogą zostać wprowadzone do modelu i nie są wyświetlane żadne ostrzeżenia, jeśli użyto zbyt wielu zmiennych. Jednak metody wielowymiarowe dają nieprawidłowe i niewiarygodne wyniki, jeśli dostępna jest niewystarczająca liczba zdarzeń końcowych (takich jak zgon lub wystąpienie kardiotoksyczności) w stosunku do liczby zmiennych analizowanych w modelu lub innymi słowy, jeśli stosunek zdarzeń do zmiennej (*event per variable* - EPV) jest za mała. Trafność wieloczynnikowej analizy logistycznej lub analizy regresji Coxa staje się problematyczna, gdy jest zbyt mało zdarzeń, a liczba EPV spada poniżej 10. Ilorazy szans i współczynniki ryzyka mogą być nieobiektywne, a ich 95% przedziały ufności mogą nie być wiarygodne.

Na podkreślenie zasługuje bardzo rzeczowo przeprowadzona dyskusja, w której lek. med. Marta Nowakowska ustosunkowuje się do uzyskanych wyników i do licznych ograniczeń związanych ich analizą, w tym w odniesieniu do danych z literatury. Przyznaje, że badana populacja charakteryzowała się znacznym zróżnicowaniem zaawansowania choroby oraz schematów terapeutycznych. Z tego względu analiza wzajemnego oddziaływania parametrów onkologicznych i kardiologicznych pozostaje skomplikowana, a uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Należy zwrócić uwagę, że badania przedstawione w dyskusji i ujęte w bibliografii są bardzo aktualne, trafnie dobrane i świadczą o dogłębnej znajomości tematu przez Doktorantkę.

Praca zakończona jest 6 bardzo rozważnymi i dobrze podsumowującymi rozprawę wnioskami.

Reasumując, uwagi zawarte w recenzji w niczym nie umniejszają wartości przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej. Zastosowana metodyka badawcza jest nowatorska, przeprowadzone badania są rzetelne, a analiza wykonana jest w sposób wielowymiarowy. Oceniając pracę doktorską lek med. Marty Nowakowskiej podkreślam, że Doktorantka podjęła się opracowania bardzo trudnego i złożonego zagadnienia, z którego wywiązała się znakomicie i udowodniła, że jest dojrzałym i krytycznym badaczem. Poza walorami naukowymi i poznawczymi wyniki prac mogą mieć wartość praktyczną i przyczynić się do lepszego kwalifikowania pacjentów do badań diagnostycznych i stosowania leczenia kardioprotekcyjnego podczas terapii onkologicznej. Rozprawa została napisana bardzo przejrzyście, znakomitą językiem i poprawną polszczyzną. Wymienione powyżej uwagi nie wpływają na ostateczną bardzo dobrą ocenę pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca stanowi samodzielny dorobek Doktorantki, który odpowiada w pełni wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i odpowiada warunkom określonym w art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. Pozwalam sobie zatem przedstawić Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka

prof. dr hab. Alicja Dąbrowska-Kugacka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
7733757

