



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Centrum Kliniczno-Dydaktyczne
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251

Klinika Kardiologii

Katedra Kardiologii,

Kardiochirurgii i Chorób Naczyń

Kierownik Kliniki: Prof. Jarosław Drożdż

tel. +48-42-2014308, faks. 48-42-2014311

www.kardiologia.umed.pl kardiologia@umed.pl

Łódź, 11.09.2017

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Macieja Niemiec pt. „*Wpływ chemioterapii na poziom wybranych parametrów biochemicznych oraz występowanie powikłań kardiologicznych u chorych leczonych radykalnie z powodu raka piersi*”.

Przedstawiona do recenzji praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Liczy 196 stron, zawiera aż 115 tabel i 95 rycin oraz 185 pozycji piśmiennictwa.

Dwoma najczęstszymi przyczynami zgonu w krajach uprzemysłowionych są, w kolejności występowania, choroby układu krążenia oraz nowotwory. Nie powinno być zaskoczeniem, że często spotykamy się z pacjentami, u których występują zarówno choroby serca jak i choroby nowotworowe. Relacje między powyższymi kategoriami chorób są złożone, zważywszy dodatkowo na fakt wspólnych czynników ryzyka np. palenia tytoniu.

Zaobserwowano, że niektóre metody leczenia farmakologicznego chorób nowotworowych powodują uszkodzenie mięśnia sercowego wywołując między innymi niewydolność serca. Dodatkowo komplikuje to ocenę rzeczywistych związków między chorobami serca a nowotworami.

Autor podjął próbę przeanalizowania występowania jednego z powyższych zagadnień- częstości występowania powikłań kardiologicznych w toku chemioterapii raka piersi w podgrupie kobiet powyżej 50 roku życia. Dodatkowym elementem jest analiza szeregu parametrów klinicznych i biochemicznych w powyższej grupie. Pozwolę sobie w toku recenzji skupić się na kardiologicznych aspektach rozprawy doktorskiej, jako zasadniczym wątku naukowym przedłożonej pracy.

Tematem rozprawy jest retrospektywna analiza wybranej podgrupy 237 pacjentek leczonych z powodu raka piersi w latach 2008-15 w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii w Krakowie. Z kryteriów włączenia należy wymienić konieczność przebycia radykalnego leczenia chirurgicznego oraz co najmniej jedna seria uzupełniającej chemioterapii według schematu AC. Liczne elementy oceny klinicznej oraz biochemicznej uzupełniono rejestracją elektrokardiogramu oraz klasyczne badanie echokardiograficzne wykonywane na życzenie prowadzącego lekarza.

Brakuje szczegółowych informacji z jak licznej populacji chorych wyodrębniono grupę badaną i jakie zastosowano kryteria. Czy były one jednolite dla całej grupy?

Ze wstępu Czytelnik dowiaduje się szeregu ważnych zagadnień z dziedziny współczesnej terapii raka piersi oraz zasadności łączenia radykalnego leczenia chirurgicznego oraz chemioterapii i radioterapii. Autor szczegółowo omawia dowody skuteczności uzupełniającej chemioterapii oraz współczesne schematy terapeutyczne. W kolejnych rozdziałach opisuje dane z literatury dotyczące toksyczności wczesnej oraz późnej, w tym także działań niepożądanych w zakresie układu krążenia.

Na stronie 35 Autor cytuje fragment artykułu poglądowego wskazanego pod pozycją 75: „*po radykalnym leczeniu raka piersi więcej kobiet umiera z powodu chorób serca niż nawrotu nowotworu*”. Oparte jest ono na długofalowej obserwacji 51,246 pacjentek z stopniem zaawansowania raka piersi T1a,bN0M0 zarejestrowanych w SEER Program w latach 1988-2001. Czy przypadkiem nie jest to odzwierciedleniem statystycznych konsekwencji wysokiej częstości chorób układu krążenia, które mogą występować także u pacjentek z rakiem piersi? Podzielam raczej opinie autorów tego rejestru wskazujących we wniosku nie na zagrożenie wynikające z powikłań kardiologicznych terapii nowotworów lecz na „znakomite rokowanie pacjentek z rakiem piersi o powyższym stopniu zaawansowania”. (Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, Valero V. Overall

survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. J Clin Oncol. 2007; 25: 4952-60.)

Wymowa ostatnio opublikowanych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zasadniczego dokumentu dotyczącego powyższego tematu, jest podobna. Cytowany pod pozycją 74 artykuł we wprowadzeniu wskazuje, że „*niemożność przewidywania długoterminowych następstw efektów ubocznych leczenia onkologicznego, ... skutkuje ... niekiedy niewłaściwym przerwaniem potencjalnie ratującej życie terapii onkologicznej*”. Jestem głęboko przekonany, że zasadniczym celem kardiologów jest umieć wykorzystać wszystkie skuteczne metody prewencji powikłań kardiologicznych oraz nowoczesne sposoby leczenia chorób układu krążenia aby umożliwić pełne i skuteczne leczenie onkologiczne.

Cele pracy są postawione prawidłowo i obejmują klasyczne elementy oceny powikłań chemioterapii w dwóch badanych podgrupach.

Wyniki stanowią najobszerniejszą część pracy. Bardzo liczne tabele i towarzyszące im ryciny przedstawiające graficznie dane z tabel nie ułatwiają znalezienie zasadniczej wymowy rozprawy doktorskiej. Przedstawiają jednak bardzo dokładnie wyniki badań uzyskane w toku rutynowej pracy lekarzy Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii w Krakowie.

Niestety, w wynikach badania brakuje szeregu elementów oceny klasycznego elektrokardiogramu, czy rejestracji holterowskiej. Dodatkowo, badanie echokardiograficzne, będące kluczowym sposobem diagnostyki chorób układu krążenia, przeprowadzone zostało jedynie u 48 pacjentek, co stanowi jedynie 20% badanej populacji. Analizę tych wyników utrudnia fakt, że Autor przedstawia wyłącznie jeden wybrany parametr- frakcję wyrzutową lewej komory serca.

Najważniejszym elementem rozprawy jest wykazanie bardzo niskiego ryzyka powikłań kardiologicznych u kobiet współcześnie leczonych operacyjnie oraz z wykorzystaniem nowoczesnej chemioterapii. Stanowią one w zasadzie margines wszystkich działań niepożądanych. Dotyczy to obu badanych podgrup- chorych w wieku 50-65 lat oraz pacjentek powyżej

65 roku życia. Co więcej, jako powikłania kardiologiczne Autor zakwalifikował dodatkowe skurcze nadkomorowe i komorowe oraz nadciśnienie tętnicze, co wskazuje na fakt, że nie ma wśród nich powikłań istotnych klinicznie.

Wnioski są prawidłowo sformułowane i zgodne z celami pracy.

W dyskusji Autor opisał uzyskane wyniki na tle wyników innych badań ale brakuje klarowne przedstawionego podsumowania pracy.

Moje pytania wiążą się z zaleceniami dla lekarzy onkologów wynikającymi z przeprowadzonych badań. Czy Autor potwierdza wysokie bezpieczeństwo aktualnie stosowanej chemioterapii w aspekcie chorób układu krążenia? Jakie elementy rekomendowałby w profilaktyce powikłań kardiologicznych? Zastosowałby je u wszystkich kobiet czy jedynie w wybranej podgrupie? Jak identyfikowałby tę podgrupę?

Podsumowanie

Praca stanowi wartościowe dokonanie Autora i świadczy o opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyboru jej tematyki. Uzyskane wyniki poszerzają naszą wiedzę na temat występowania powikłań kardiologicznych u kobiet współcześnie leczonych z powodu raka piersi i zachęcają do prowadzenia nowoczesnej chemioterapii bez nadmiernego lęku przed wystąpieniem istotnych klinicznie powikłań kardiologicznych.

W mojej ocenie rozprawa lek. med. Macieja Niemiec spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Centrum Onkologii w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Kardiologii
Centralnego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż

Prof. Jarosław Drożdż