Dr hab.n.med. Damian Kawecki
II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. M. Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze
Tel/fax: 32 2711010
e-mail: damian.kawecki@sum.edu.pl

Zabrze, 13.06.2019r.

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Agnieszki Julii Słowik

pt. „Ocena kardioprotekcyjnego działania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) wśród pacjentek z rakiem piersi"

Rak piersi to wśród kobiet najczęstszy nowotwór złośliwy na świecie. Ze względu na dużą liczbę kobiet chorujących na raka piersi częstość zgonów z tego powodu u kobiet przewyższa jedynie ilość przypadków śmiertelnych raka płuc. Wczesne rozpoznanie umożliwia trwałe wyleczenie przy zastosowaniu dostępnych metod terapeutycznych. Głównym cytostatykiem stosowanym w leczeniu raka piersi jest nadal doksorubicyna (adriamycyna) oraz epirubicyna, należące do grupy antybiotyków antracyklinowych. Leki te wykazują wysoką aktywność przeciwnowotworową, powodują jednak działania niepożądane. Najistotniejszym długotrwałym następstwem terapii antracyklinami pozostaje kardiotoksyczność, głównie u osób starszych i obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jak zauważa Doktorantka w analizie dostępnego piśmiennictwa brakuje danych na temat ewentualnego korzystnego działania ACEi u młodszych pacjentek bez obciążeń co Doktorantka obrała za cel naukowy swojej pracy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Agnieszki Julii Słowik pt. „Ocena kardioprotekcyjnego działania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) wśród pacjentek z rakiem piersi" to oryginalny i ambitny projekt. Praca ma układ formalny typowy dla rozprawy doktorskiej. Liczy 121stron, w tym 23 tabele i 24 ryciny. Cytowana literatura obejmuje 170 pozycji, które w większości stanowią najnowsze piśmiennictwo z zakresu tematyki poruszanej przez Doktorantkę.

Uwagę zwraca obszernie i dobrze napisany wstęp, w którym przedstawiony jest problem raka piersi, jego epidemiologia, konsekwencje oraz skrupulatnie problem kardiotoksyczności swoistego leczenia, obowiązujących definicji, dostępnych metod jego diagnostyki oraz strategii kardioprotekcyjnych, w tym ACE inhibitorów i beta adrenolityków. Doktorantka zaznacza ograniczenia w diagnostyce i prewencji rozwoju powikłań kardiotoksycznych leczenia raka piersi w Polsce i idących za tym opóźnień w stosowaniu odpowiedniego leczenia kardiologicznego. Podkreśla również brak jednoznacznych wskazań do rutynowej strategii prewencyjnej rozwoju niewydolności serca – najczęstszego powikłania po leczeniu antracykliną. Doktorantka stawia zatem za cel pracy ocenę wpływu terapii ACE inhibitorem na frakcję wyrzutową i wybrane markery biochemiczne mięśnia sercowego wśród kobiet z rakiem piersi. Opisany cel jest nakreślony jasno, stanowi naturalną konsekwencję zagadnień opisanych we wstępie pracy i jest wyczerpująco uzasadniony.

Analiza przedstawiona w pracy oparta jest na populacji pacjentek z histopatologicznie potwierdzoną diagnozą raka piersi, zakwalifikowanych do chemioterapii adjuwantowej zawierającej antracykliny, leczonych w latach 2014–2018 w Klinice Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Do badania włączono 69 pacjentek wyselekcjonowanych na podstawie a priori wąskich kryteriów założonych przez Doktorantkę spośród wszystkich pacjentek z rozpoznaniem raka piersi zgłaszających się pierwszorazowo do Kliniki Onkologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. Należy podkreślić, co jest dużą zaletą pracy, iż badanie ma charakter prospektywny oraz randomizowany. Wartość pracy podniosłoby zastosowanie placebo w grupie kontrolnej, jak świadomie zauważa sama Doktorantka w sekcji limitacji, obiektywnie przy tym tłumacząc przyczyny braku takiego rozwiązania.

Materiał i metody zostały opisane w sposób wyczerpujący. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania nie budzą większych wątpliwości. Punkty końcowe pierwszorzędowe uzupełnione są o punkty drugorzędowe, oparte na prawidłowych założeniach i prawidłowo opisane. Dodatkowa rozbudowa każdego z tych poziomów świadczy o dużej dociekliwości Doktorantki zaburzając jednak nieco czytelność dobrze sformułowanych głównych założeń.

Metody laboratoryjne należałoby uzupełnić o dane na temat jakości stosowanych do pomiarów laboratoryjnych zestawów, w tym punktu odcięcia, współczynnika zmienności i limitu detekcji oraz o informację na temat ewentualnej ilości powtórzeń danego pomiaru, co miałoby wpływ na siłę interpretacji wyników. Metody statystyczne dobrane zostały

odpowiednio, jednak opis wszystkich danych ciągłych podany jest w formie średnich i odchyleń standardowych. Nasuwa się zatem pytanie czy rozkład dla wszystkich tych zmiennych był normalny.

Wyniki badania przedstawione są w sposób wyczerpujący, odpowiadający opisanym metodom. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie większości porównywanych cech ogólnych oraz dotyczących wywiadu nowotworowego. Różnice w metodach leczenia, zarówno jakościowe jak i ilościowe, mogące mieć wpływ na wyniki dotyczące leczenia ramiprilem zauważone zostały przez Doktorantkę, opisane oraz zinterpretowane w dyskusji wyczerpująco, co świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki w tym zakresie.

W stosowanej terapii hipotensyjnej w okresie 12 miesięcznej obserwacji Doktorantka opisuje 2-procentowe zastosowanie ACE inhibitora w grupie kontrolnej. Zgodnie z założeniami nie stanowiło to wykluczenia z badania, jednak przyzwolenie na stosowanie ramiprilu w grupie kontrolnej mogło wpłynąć na wynik. Wskazane byłoby zatem podanie rodzaju ACE inhibitora oraz rozważenie wykluczenia tych chorych z grupy kontrolnej przy rozszerzaniu badania na większą populację.

Rozpatrując przedstawione wyniki jako całość, przed publikacją można zastanowić się nad następującymi kwestiami:

- korektą przedstawienia wyników prezentowanych na wykresach powielonych w obszernych tabelach,
- selekcją najważniejszych wyników dotyczących NT-proBNP celem zwiększenia przejrzystości i ułatwienia interpretacji,
- biorąc pod uwagę tak rzetelnie zaprojektowane badanie, wydaje się iż doktorantka może być w posiadaniu dodatkowych parametrów echokardiograficznych. Przy opracowaniu publikacji można rozważyć ich analizę w poszukiwaniu innych niż frakcja wyrzutowa parametrów w omawianym kontekście klinicznym.

Dyskusja stanowi rozwinięcie informacji zawartych we wstępie pracy, w sposób merytoryczny omawia otrzymane wyniki i ich potencjalne zastosowanie w praktyce klinicznej. Ponadto odpowiedni dobór i interpretacja aktualnego piśmiennictwa w całości dowodzą szerokiego zrozumienia tematu przez Doktorantkę oraz wysokich zdolności analitycznych. Na miejsce w dyskusji zasługiwałby też komentarz w sprawie interpretacji klinicznej istotnej statystycznie różnicy we wzroście stężenia NT-proBNP między grupami lecz ze stężeniem

markera utrzymującym się poniżej punktu odcięcia oraz podstawą wyboru troponiny I jako markera uszkodzenia miokardium (w kontekście troponiny T czy miozyny). Ostrożnie też należy podejść do formułowania stwierdzeń na temat wpływu ramiprilu na wynik badania ograniczając wnioskowanie do stwierdzenia zmian stężenia markera niewydolności serca, unikając stwierdzeń mogących sugerować związek przyczynowo-skutkowy.

Za bardzo cenne uważam, że Doktorantka podejmuje rzeczywistą dyskusję, starając się wskazywać na możliwe przyczyny rozbieżności między wynikami własnymi a publikowanymi przez innych autorów. Co istotne, na końcu dyskusji trafnie i krytycznie opisuje ograniczenia swego badania. Wszystko to dodatkowo potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki.

Praca zwieńczona jest czterema wnioskami, które są spójne z celem pracy, prawidłowo sformułowane i odpowiadają jednocześnie na warunki analizy stawiane przez Doktorantkę w metodologii badania. Jednakże, w celu uzyskania nieznacznie wyższej przejrzystości tego rozdziału, rozważyłbym wyeksponowanie wniosków odpowiadających głównym celom pracy poprzez ograniczenie ich do rzeczywistych wniosków wyciągniętych z analiz, nie zwracając w tym miejscu uwagi na, również słuszne ale dodatkowe, wnioskowanie o konieczności dalszych badań.

W mojej opinii badanie będące podstawą przewodu doktorskiego zostało dobrze zaprojektowane i przeprowadzone. Wszystkie uwagi zawarte w niniejszej recenzji mają jedynie charakter edytorski i porządkowy, nie wpływając tym samym na bardzo dobrą ocenę pracy Doktorantki.

Podsumowując stwierdzam zatem, że oceniana rozprawa spełnia wymogi określone w ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych (Dz. U. 65/2003, poz. 595), w związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady z wnioskiem o dopuszczenie lek. Agnieszki Julii Słowik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Damian Kawecki

Dr hab.n.med. Damian Kawecki