

Akceptuję

WARSZAWA 25/07/2023

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY-PIB
Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
tel. 261 817 160; fax 22 515 05 59
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 128
Regon: 015294487, NIP: 142-100-111-21
Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Artura Matyszewskiego pod tytułem:

WPLYNEŁO

28. 07. 2023

„Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego terapii onkologicznej u kobiet z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy.”

Współczesna terapia onkologiczna poza pozytywnym wpływem na przeżycie może wywołać szerokie spektrum działań niepożądanych, obejmujące również powikłania sercowo-naczyniowe (np. niewydolność serca, arytmie i inne), które mogą pojawić się już podczas leczenia jak i wiele lat po jego zakończeniu. Polekowe zaburzenia funkcji skurczowej i/lub elektrycznej mięśnia sercowego bardzo często mogą przebiegać bezobjawowo. Liczne hipotezy dotyczące mechanizmów kardiotoxyczności po leczeniu onkologicznym odzwierciedlają wieloczynnikową naturę procesu uszkodzenia mięśnia sercowego, co uniemożliwia pełną i skuteczną protekcję. Zapobieganie kardiotoxyczności jest często utrudnione poprzez stosowanie skojarzonej terapii onkologicznej, długi czas leczenia oraz współistniejące choroby, zwłaszcza układu krążenia.

Postęp w skuteczności terapii chorób nowotworowych skutkuje poprawą przeżycia pacjentów onkologicznych jednocześnie zwiększając zachorowalność i śmiertelność z powodu powikłań polekowych. Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego rejestrowane podczas leczenia przeciwnowotworowego stanowią kategorie poważnych powikłań polekowych. Ich ryzyko zależy od obciążeń występujących u pacjenta z chorobą nowotworową oraz w znacznym stopniu od zastosowanych leków. Powikłanie to często wpływa na decyzję odnośnie dalszego leczenia nowotworu. Zdarza się, że na skutek toksyczności kardiologicznej stosowanej terapii, nie jest możliwe zastosowanie pełnych dawek cytostatyków na kolejnym etapie leczenia lub należy podjąć decyzję odnośnie celowości dalszego leczenia przeciwnowotworowego.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, u których częstość występowania jest około stukrotnie wyższa niż u mężczyzn. Wydłużający się czas przeżycia pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi czy rosnąca liczba kobiet, u których orzeka się całkowite wyleczenie, wiążą się z coraz częściej występującymi skutkami późnej toksyczności zastosowanej wcześniej terapii. Powikłania sercowo-naczyniowe zastosowanego leczenia onkologicznego mogą mieć różny stopień nasilenia i pociągać za sobą poważne konsekwencje.

Stąd też celem podjętych przez lek. Artura Matyszewskiego badań była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego u kobiet z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy oraz

str. 1

Piotr Rzepecki
Warszawa 25 lipca 2023 roku

PR

rozpoznanym rakiem piersi otrzymujących potencjalnie kardi toksyczną terapię onkologiczną.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami, rycinami i tabelami 202 strony wydruku komputerowego. Układ pracy przedstawiony w spisie treści jest zdaniem Recenzenta „oryginalny, autorski”, co wyjaśnię w dalszej treści recenzji.

We **wstępie** Autor szczegółowo omawia aktualny stan wiedzy na temat raka piersi, mechanizmów rozwoju kardi toksyczności oraz klinicznych aspektów jej diagnostyki, profilaktyki i leczenia.

Celami pracy były:

1. określenie bezpieczeństwa/ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowania wybranych schematów terapii onkologicznej w populacji badanej przy optymalizacji leczenia kardiologicznego i kardioprotekcyjnego
2. dyskusja nad kwestią profilaktyki dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanej chemioterapią oraz nad określeniem stopnia tej dysfunkcji przy zastosowaniu kardioprotekcji
3. popularyzacja tematu kardioprotekcji w onkologii – publikacja wyników badań i wniosków z nich płynących w periodykach medycznych oraz przedstawienie ich w czasie sympozjów/konferencji

Postawione **cele pracy** należy uznać za godne realizacji, z tym że:

- a. cel pierwszy powinien być bardziej rozbudowany i podzielony na „mniejsze” zadania badawcze co ułatwiłoby sformułowanie prawidłowych wniosków odpowiadających celom pracy,
- b. cel 2 i 3 to raczej elementy dyskusji a nie pytania badawcze
- c. zawarty w celach pracy tekst:
 - a. Czas obserwacji: czas konkretnego schematu chemioterapii + 6 miesięcy
 - b. Punkty końcowe badania:
 - i. Pierwszorzędowe: umieralność, zdarzenia sercowo-naczyniowe
 - ii. Drugorzędowe: czas wolny od progresji

- iii. Trzeciorzędowe: charakterystyka chorych (wiek, parametry fizjologiczne i laboratoryjne, compliance oceniane na podstawie wywiadu itd.), wymagających modyfikacji leczenia kardiologicznego w momencie włączenia do badania oraz podczas jego trwania
- c. Oceniane parametry testu wysiłkowego:
 - i. wynik próby wysiłkowej - dodatni/ujemny klinicznie i elektrokardiograficznie,
 - ii. wynik testu wysiłkowego nie diagnostyczny
 - iii. powód przerwania testu,
 - iv. maksymalne obciążenie w MET,
 - v. RR i HR - wartości i zmienność w zależności od obciążenia,
 - vi. zmiany ST-T,
 - vii. obecność zaburzeń rytmu i przewodzenia,
 - viii. jeśli nie wykonano testu wysiłkowego: podać powód.
- d. Uwzględnienie terapii wspomagającej:
 - i. stosowanie glikokortykosteroidów, diuretyków, allopurinolu, przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych itd.
- e. Parametry laboratoryjne, echokardiograficzne i elektrokardiograficzne oceniane były:
 - i. przed rozpoczęciem chemioterapii,
 - ii. po zakończeniu chemioterapii,
 - iii. 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii,
 - iv. w przypadku KAŻDEGO podejrzenia kardiotoksyczności.

**POWINNY BYĆ UMIESZCZONE W RODZIALE PACJENCI i METODY,
to nie są cele pracy.**

Pacjenci i metody stanowią kolejny rozdział, szczegółowo opisujący przebieg badania.

Był to projekt obserwacyjno-diagnostyczny przeprowadzony na grupie 48 pacjentek z rakiem piersi i wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy (z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, EUROSCORE \geq 5% lub cukrzycą) leczonych według schematów chemioterapii opartych o antracykliny i/lub taksany i/lub trastuzumab. Przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego u każdej z pacjentek zastosowano optymalizację dotychczasowej



terapii kardiologicznej i wdrożono postępowanie kardioprotekcyjne zalecane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Ocenie podlegały dane z badania podmiotowego i przedmiotowego, wyniki badań laboratoryjnych (parametry morfotyczne i biochemiczne), elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz obecność incydentów sercowo-naczyniowych. Założono, iż ocena pacjentek dokonywana będzie: przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, po jego zakończeniu, 6 miesięcy po i w każdym przypadku wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Do oceny uzyskanych danych i oceny bezpieczeństwa kardiologicznej terapii onkologicznej pacjentek obciążonych kardiologicznie wymagane było zastosowanie odpowiedniej autorskiej skali w oparciu o kolegiálně zatwierdzoną przez wszystkich badaczy z ośrodków biorących udział w badaniu empiryczno-kliniczną walidację parametrów tej skali .

Wyniki podane są w osobnym rozdziale w formie graficznej i opisowej, pozwoliły one na sformułowanie następujących **wniosków**, które zostały przedstawione w sposób opisowy i **stanowią w części odpowiedzi na postawione cele pracy:**

1. Optymalizacja terapii kardiologicznej u pacjentek z rakiem piersi i wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy, które leczone są z zastosowaniem potencjalnie kardiotoksycznych schematów chemioterapii opartych o antracykliny i/lub taksany i/lub trastuzumab może skutecznie zabezpieczać przed rozwojem wczesnej dysfunkcji mięśnia sercowego związanej z chemioterapią. Kluczem do osiągnięcia powodzenia w postępowaniu kardioprotekcyjnym jest tutaj *compliance* ze strony pacjenta i dobra współpraca na linii onkolog – kardiolog.
2. Optymalizacja terapii kardiologicznej nie tylko minimalizuje ryzyko wystąpienia dysfunkcji mięśnia sercowego związanego z zastosowaniem chemioterapii, ale pozwala również na kontynuację zaplanowanej optymalnej terapii systemowej u pacjentek z rakiem piersi obciążonych w sposób istotny kardiologicznie. Już na początku (lub jeszcze przed rozpoczęciem) chemioterapii konieczne jest zadbanie o to, by wszystkie pacjentki z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową jego dysfunkcją stosowały ACE-I (lub ARB) i beta-adrenolityk – chyba, że jest to w konkretnych przypadkach przeciwwskazane. Zalecane jest stosowanie maksymalnych dobrze tolerowanych dawek. Terapia taka redukuje ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego oraz istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia kardiomiopatii indukowanej antracyklinami.



3. Optymalizacja lipidogramu i parametrów czerwonych krwinek (ze szczególnym uwzględnieniem gospodarki żelazowej) oraz liczby płytek krwi może być czynnikiem determinującym minimalizację ryzyka dysfunkcji mięśnia sercowego indukowanej chemioterapią.
4. Aktywacja wielu szlaków odpowiedzi immunologicznej – zaburzona przez chorobę nowotworową, cytostatyki i cukrzycę – może również stanowić czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanego chemioterapią.
5. Stosowanie antracyklin w skojarzeniu z taksanami istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia dysfunkcji mięśnia sercowego indukowanego chemioterapią.

W Omówieniu wyników i dyskusji Autor podsumowuje uzyskane przez siebie wyniki i przedstawia rezultaty innych badań, niestety nie do końca jest to analiza porównawcza tego co AUTOR ocenił/zbadał z tym co już wiadomo z innych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo jest bardzo rozbudowane, dobrane właściwie, w zdecydowanej większości pochodzi z ostatnich 15 lat.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej należy stwierdzić, że:

- Przed popularyzacją tematu kardioprotekcji w onkologii [realizacja trzeciego celu pracy]– publikacją wyników badań i wniosków z nich płynących w periodykach medycznych oraz przedstawieniem ich w czasie sympozjów/konferencji praca wymaga licznych korekt, które opiszę w dalszej części recenzji.

Ograniczenie pracy:

- Zbyt mała liczebność ocenianej grupy skłania do kontynuacji badań zanim zostanie opracowany standard postępowania u chorych z rakiem piersi i wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy (z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, EUROSCORE \geq 5% lub cukrzycą) leczonych według schematów chemioterapii opartych o antracykliny i/lub taksany i/lub trastuzumab.
- Dlaczego Autor zwlekał z publikacją badań, skoro je prowadził w latach 2011-2015.

- Brak grupy kontrolnej/porównawczej, np.: chore obciążone kardiologicznie, ale bez włączenia optymalnego leczenia kardiologicznego i kardioprotekcyjnego.

Usterki:

1. Układ pracy odbiega o powszechnie przyjętego standardu:
 - a. Spis tabel i rycin zazwyczaj podaje się na końcu pracy, a nie na jej początku,
 - b. Streszczenie w języku polskim i angielskim umieszcza się na końcu pracy, a nie na jej początku.
2. Skróty powinny być objaśnione po polsku i po angielsku jeśli pochodzą z tego języka.
3. Wstęp pracy liczy 24 strony a dyskusja tylko 5 [!] **co stanowi rażący brak zachowania prawidłowych proporcji poszczególnych części pracy doktorskiej.**
4. AUTORSKA SKALA OCENY BEZPIECZEŃSTWA/ RYZYKA KARDIOLOGICZNEGO TERAPII ONKOLOGICZNEJ- jest b. słabo zaznaczona w tekście pracy- mimo licznych odniesień do niej [informacje o skali na stronach 101-102 pracy doktorskiej].
5. Prezentacja wyników:
 - a. Bardzo podstawowy poziom analiz statystycznych – tylko korelacje bez regresji,
 - b. Tabele mało informacyjne, podpisy tabeli niestandardowe,
 - c. Ryciny – nie należy ich kopiować bezpośrednio z programów statystycznych, np.: ryciny na stronach 111-129.
6. Cele pracy to pytania badawcze. Odpowiedź na nie ma się znaleźć we wnioskach. **Autor nie w pełni spełnił ten obowiązek.** Ponadto wnioski powinny być związane i nie mogą być powtórzeniem wyników. Tymczasem wnioski Autora to uogólnienie treści zawartych w wynikach.
7. Wniosek 1:
 - a. Optymalizacja terapii kardiologicznej u pacjentek z rakiem piersi i wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy, które leczone są z zastosowaniem potencjalnie kardi toksycznych schematów chemioterapii opartych o antracykliny i/lub taksany i/lub trastuzumab może skutecznie zabezpieczać przed rozwojem wczesnej dysfunkcji mięśnia sercowego związanej z chemioterapią. **Kluczem do osiągnięcia powodzenia w postępowaniu kardioprotekcyjnym jest tutaj *compliance* ze strony**



pacjenta i dobra współpraca na linii onkolog – kardiolog.- przecież to nie było przedmiotem badania. *Compliance* nie jest w tym przypadku dobrym sformułowaniem – jest to nałożenie pewnego rodzaju podległości pacjentowi względem lekarza, lekarz mówi – pacjent ma wykonywać zalecenia, Zalega się użycie sformułowania *adherence* – to wspólne tworzenie planów terapeutycznych przez lekarza i pacjenta, wypracowanie porozumienia.

8. Cały tekst pod ostatnim wnioskiem z pracy: „Stosowanie antracyklin w skojarzeniu z taksanami istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia dysfunkcji mięśnia sercowego indukowanego chemioterapią” powinien być umieszczony w dyskusji, a nie we wnioskach !
9. Dyskusja powinna być umieszczona po wnioskach a nie przed nimi.
10. Piśmiennictwo – powinno mieć jednolity format zapisu.
11. Uwagi edytorskie:
 - a. Przesunięcia tekstu na stronach,
 - b. Powtórzenia wyrazów,
 - c. Błędy stylistyczne (nieprawidłowe formy odmiany wyrazów, braki w zdaniach),
 - d. Liczne błędy literowe w wyrazach,

Wyróżniki/auty pracy

1. Najważniejszą obserwacją i wnioskiem wynikającym z analizy wyników przeprowadzonego badania jest to, że u chorych z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy zastosowanie odpowiedniego leczenia kardiologicznego pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań kardiologicznych wynikających z zastosowania potencjalnie kardiotoksycznych schematów chemioterapii. W przypadku optymalizacji terapii kardiologicznej ryzyko powikłań kardiotoksyczności jest istotnie mniejsze zaś wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych podczas takiej potencjalnie kardiotoksycznej chemioterapii wynikało zdaniem Autora głównie z braku *compliance* u niektórych pacjentek.
2. Wartość skali bezpieczeństwa/ryzyka kardiologicznego terapii onkologicznej, która została stworzona na potrzeby prowadzonego badania. Powstała ona w założeniu o walidację empiryczno-kliniczną jej parametrów, została



zatwierdzona kolegiálně przez badaczy z ośrodków biorących udział w tym badaniu. Jest to pierwsza skala tego typu, która dotyczyłaby pacjentów obciążonych kardiologicznie i pomimo powstania późniejszych skal oceny ryzyka powikłań kardiologicznych terapii onkologicznych nadal stanowi ona wartościowy instrument, który może być stosowany w badaniach (szczególnie retrospektywnych).

Pomimo istnienia tych licznych niedoskonałości pracę postanowiłem ocenić pozytywnie ze względu na wysoką potencjalną kliniczną wartość z atutami wymienionymi powyżej.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)”.

Uważam, że lek Artur Matyszewski może być dopuszczony do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Rzepecki
SPECJALISTA CHOROÓB WNEĘTRZNYCH
TRANSANTOLOGII KLIMATOLII I HEMATOLOGII
Nr. ZUS 7776859

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY-PIB
Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
tel. 261 817 160; fax 22 515 05 59
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 128
Regon: 015294487; NIP 113-23-93-221