

Prof dr hab n med Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii
Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-640 Warszawa, Polska
tel. (+4822) 5462758
fax (+4822) 6439385
e-mail: dariusz.kowalski@nio.gov.pl

07R-1-00332-03-03
ODDZIAŁ ZACHOWAWCZY
Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie -
Państwowego Instytutu Badawczego
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel. (22) 546 23 36 fax (22) 648 02 19S
NIP: 5250008057, REGON: 00028836600074
ks. rej. 000000018613, kody: V-05, VII-121, VIII-4240

Prof. Dariusz M. Kowalski MD, PhD
Department of Lung Cancer and Thoracic Tumours
Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of
Oncology
Poland, Warsaw 02-640
Roentgen Str 5
tel. (+48-22) 5462758
fax (+48-22) 6439385
e-mail: dariusz.kowalski@nio.gov.pl

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

LEKARZ ARTUR MATYSZEWSKI

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

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie u kobiet i stanowiącym drugą przyczynę zgonu (po raku płuca) wśród kobiet. Leczenie raka piersi obejmuje zastosowanie chirurgii, radioterapii, chemioterapii, a od kilkunastu lat, również leków ukierunkowanych molekularnie i immunokompetentnych. Wprowadzenie leków innowacyjnych w ściśle dobranych populacjach znamienne poprawiło medianę przeżycia i czas wolny od progresji chorych w stadium rozsiewu. Kolejny przełom dokonał się po publikacji wyników badań z udziałem leków immunokompetentnych. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci typu 1 (anty-PD-1) lub jego ligandowi (anty-PD-L1) reaktywujące zahamowany przez obecność nowotworu układ immunologiczny stanowią całkowicie nową klasę leków wprowadzaną do arsenału walki z NDRP. Niestety, tak jak każdy lek/produkt/technologia obarczone są ryzykiem powikłań. Odsetek powikłań po zastosowaniu leków innowacyjnych jest zdecydowanie niższy niż po klasycznej chemioterapii. Również typ powikłań jest inny i wynika z nowych mechanizmów działania tych grup leków. Powikłania choć występujące w niskim odsetku mogą być powikłaniami bezpośrednio zagrażającymi życiu (poważnie działania niepożądane). Klasycznym przykładem są powikłania kardiologiczne po lekach immunokompetentnych –

występują rzadko, wręcz bardzo rzadko – ale ich wystąpienie związane jest z dużym ryzykiem zgonu.

W tę niezwykle ważną tematykę wpisuje się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Artura Matyszewskiego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Liczy 197 stron maszynopisu, w tym 23 tabele i 50 rycin. Całość pracy opatrzona jest 214 pozycjami piśmiennictwa, z czego większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach.

Wstęp poprzedzony został spisem treści, spisem rycin i tabel oraz wykazem stosowanych skrótów. W liczącym 24 stron „Wstępie” Autor przedstawił dane dotyczące epidemiologii i bardzo szczegółowo omówił mechanizmy kardiotoksyczności poszczególnych grup lekowych stosowanych w leczeniu raka piersi.

Zastrzeżenia:

1. Tytuł rozprawy to: „Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego terapii onkologicznej u kobiet z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy”, a już s streszczeniu Autor pisze: **„Celem badania była ocena skuteczności leczenia raka piersi i jego kardiotoksyczności w populacji pacjentek z istotnym obciążeniem chorobą niedokrwienną serca”**. W przedstawionej mi do recenzji pracy analizie poddano określone parametry oceny kardiologicznej – nie efektywności leczenia.
2. W tabeli 2 brak prawidłowej pisowni leków stosowanych w onkologii np. nie bawacizumab – powinno być bewacyzumab, nie lapatinib a lapatynib, nie anastazol a anastrozol, nie tamoxifen a tamoksifen itp.

Zdefiniowanym celem pracy na stronie 49 jest według Autora „ocena bezpieczeństwa kardiologicznego u kobiet z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy oraz rozpoznaniem rakiem piersi otrzymujących potencjalnie kardiotoksyczną terapię onkologiczną w populacji pacjentek z istotnym obciążeniem chorobą niedokrwienną serca”, ale już poniżej na stronie 50

Autor pisze, że pierwszorzędowym punktem końcowym oceny jest „umieralność i częstość zdarzeń sercowo naczyniowych” .

Definicja epidemiologiczna umieralności to: liczba zgonów w stosunku do liczby mieszkańców danego obszaru w określonej jednostce czasu. W epidemiologii jest to liczba zgonów na k osób (najczęściej 100 tys.) wśród ogółu obserwowanej populacji. Tego parametru Autor nie ocenia w swojej pracy tak więc nie może on być definicyjnym punktem pierwszorzędowej oceny. To samo dotyczy punktu drugorzędowego: czasu wolnego od progresji. Dopiero punkty trziorzędowe mogą stanowić wstęp do proponowanej analizy.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 48 chore na raka piersi – badanie realizowane było w latach 2011-2015 w 3 ośrodkach (w tym 2 akademickich) – co oznacza kwalifikację 10 chorych na rok czyli po 3 chore na rok na ośrodek – czym spowodowany był tak „słaby” nabór do badania przy uwzględnieniu epidemiologii raka piersi w Polsce.

Trudno nie zwrócić w tym miejscu uwagi na częste lapsusy językowe np. „leczenie mastektomią” – nie leczymy mastektomią – to rodzaj zabiegu chirurgicznego, który się wykonuje.

Na stronie 54 Autor podaje, że analizie poddano pacjentki z rakiem piersi lewostronnym – czy rzeczywiście do oceny włączono wyłącznie chore z lokalizacją lewostronną raka piersi?

Częste u Autora są samo zaprzeczenia: na stronie 54 Autor pisze: „wszystkie pacjentki w grupie badanej były leczone mastektomią, następnie radioterapią, chemioterapią i terapią hormonalną” by na stronie 55 napisać „nie stosowana była u pacjentek hormonoterapia”.

Tabela 4 będąca charakterystyką, a raczej mająca być charakterystyką badanej grupy nie zawiera podstawowych danych onkologicznych jak: typ/podtyp patomorfologiczny, stopień zaawansowania klinicznego, statusy receptorowe, stan sprawności fizycznej etc.

Kolejne niespójności dotyczą wykonywanych badań laboratoryjnych: na stronie 54 Autor napisał „badania biochemiczne obejmowały oznaczenie poziomu: parametrów przemiany

azotowej i elektrolitów, glikemii w osoczu na czczo, enzymów związanych z funkcją wątroby, troponiny oraz analizy koagulogramu” ale już na stronie 58 „parametrami laboratoryjnymi ocenianymi podczas terapii onkologicznej były: morfologia, jonogram, lipidogram, kreatynina, mocznik, transaminazy wątrobowe i troponina” czyli elektrolity, glukoza i parametry układu krzepnięcia nie były wykonywane?

Strony 59-63 to podstawowy, podręcznikowy opis wykonywania badania elektrokardiograficznego – w mojej ocenie całkowicie niepotrzebny z uwagi na wystandaryzowanie opisywanego badania w Polsce.

Strony 63-69 to opis wykonywania próby wysiłkowej – zastrzeżenia jak powyżej.

Strony 69-75 to opis badania zapisu Holtera – zastrzeżenia jak powyżej.

Strony 76-100 to podręcznikowy opis badania echokardiograficznego serca z rycinami obrazującymi poszczególne projekcje – odnosi się wrażenie wprowadzenia do kursu echokardiografii i chęci wypełnienia tekstem określonej objętości.

W sumie opis zasad wykonywania określonych badań z zakresu chorób wewnętrznych – kardiologii zajmuje 41 stron co stanowi 20% objętości pracy (z uwzględnieniem wszystkich spisów, skrótów i piśmiennictwa).

Strona 101 – ocena bezpieczeństwa kardiologicznego. Autor proponuje zastosowanie autorskiej skali oceny skonstruowanej według, cytuję „po kilkutygodniowych wzajemnych konsultacjach badaczy zatwierdzona została skala w ostatecznej formie, która pozwalała na ocenę bezpieczeństwa terapii onkologicznej stosowanej u pacjentek z wysokim ryzykiem powikłań miażdżycy”.

Na jakiej podstawie wybrano poszczególne parametry do oceny, na jakiej podstawie przypisano wybranym parametrom określone wartości punktowe???

To analiza statystyczna określonego materiału wobec zdefiniowanych czynników może wyłonić znamienności statystyczne i kategoryzować je, w tym również jakościowo – nie konsultacje pomiędzy nawet wybitnymi specjalistami w danej dziedzinie.

w części WYNIKI strony 107-108 to przekopiowane stronu 54-55: nie widzę konieczności/potrzeby podawanie wielokrotnie tych samych danych.

Poddano analizie wybrane parametry oceny badania echokardiograficznego wobec głównie wybranych parametrów morfologiczno-biochemicznych.

W badaniu elektrokardiologicznym nie wykazano jakichkolwiek różnic w grupach.

Dla onkologa nie zajmującego się wykonywaniem badania ultrasonografii serca wartościowe byłoby podsumowanie zależności poszczególnych analizowanych parametrów.

Nieuzasadnione i wręcz szkodliwe jest rekomendowanie stosowanie autorskiej skali oceny ryzyka kardiologicznego bez jej właściwej konstrukcji i weryfikacji (walidacja).

Dyskusja jest wyjątkowo uboga – liczy tylko 5 stron ale odnosi się do wybranych parametrów oceny. Dobór wybranego piśmiennictwa jest prawidłowy i odpowiednio cytowany.

Pracę uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim.

Podsumowanie


Praca realizowana w okresie 2011-2015 w roku 2024 jest trudna do oceny ze względu na olbrzymi postęp jaki się dokonał w ostatnich 10 latach zarówno w onkologii jak i kardiologii.

W wzmiankowanym okresie wiele pojęć chociażby takich jak „kardioonkologia” jeszcze nie istniało lub przeżywało okres niemowlęctwa i takimi wadami obarczona jest ta praca.

Praca pod wieloma względami jest interesująca, a Autor włożył na pewno olbrzymi wysiłek w wykonanie i analizę materiału. Pomimo bardzo wielu zastrzeżeń, w tym metodologicznych, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia podstawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora. Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarza Artura Matyszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. 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. 5 z późn. Zm.)

Dariusz M. Kowalski

Warszawa, 29. 04. 2024


KIEROWNIK
ODDZIAŁU ZACHOWAWCZEGO
Kliniki Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski