

Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Instytut Kardiologii Collegium Medicum UJ  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im Jana Pawła II



**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk  
medycznych w zakresie medycyny**

**Lek. Mateusz Kaczyński**

**pt. „Brak odrębności w przebiegu niewydolności serca u pacjentów z  
chorobą nowotworową”**

**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej**

**Polska Akademia Nauk**

**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych w  
zakresie medycyny lek. Mateusza Kaczyńskiego**

**pt. „Brak odrębności w przebiegu niewydolności serca u pacjentów z chorobą  
nowotworową”**

Przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska lek. Mateusza Kaczyńskiego dotyczy dwóch niezwykle istotnych współcześnie problemów - niewydolności serca (NS) w populacji chorych z chorobą nowotworową. Zarówno niewydolność serca – jako główne schorzenie układu sercowo-naczyniowego jak i choroby nowotworowe stanowią obecnie przyczynę większości zgonów u ludzi. Pomimo tego zupełnie nie jest podejmowana w piśmiennictwie medycznym kwestia współistnienia procesów onkologicznych u tzw. chorych kardiologicznych. Niewiele jest danych zarówno na temat częstości występowania niewydolności serca w populacji osób z chorobami nowotworowymi jak i informacji o odmienności przebiegu niewydolności serca u pacjentów onkologicznych, zwłaszcza tych, którzy nie byli poddani chemioterapii o działaniu kardiotoksycznym. Brak wiedzy w tym zakresie wynika z faktu, że pacjenci z wywiadem choroby nowotworowej byli i nadal są często wykluczani z dużych, randomizowanych badań w dziedzinie kardiologii, co skutkuje brakiem wytycznych postępowania oraz ograniczeniem możliwości stosowania wielu leków w tej grupie chorych.

Doktorant w swojej rozprawie podjął się niezwykle ważnego, a z uwagi na ogrom zawartych informacji – także trudnego zadania polegającego na przeanalizowaniu przebiegu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi schorzeniami nowotworowymi.

Jak dotąd w piśmiennictwie polskim danych na temat jest niewiele co uzasadnia celowość podjęcia tej tematyki w rozprawie doktorskiej.

Praca doktorska wraz ze streszczeniem i piśmiennictwem liczy 150 stron. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i obejmuje; wykaz skrótów stosowanych w pracy, spis treści na który składają się: streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografie. Autor zamieścił w pracy 68 tabel w tym 31 w aneksie, 7 wykresów, jedną rycinę. Piśmiennictwo obejmuje 148 pozycji w tym 11 publikacji polskich autorów. Załączone piśmiennictwo jest właściwie wykorzystane w tekście pracy.

W obszernym wstępie Doktorant przedstawia definicję niewydolności serca, możliwe przyczyny prowadzące do uszkodzenia serca oraz współczesne możliwości diagnostyczne, podkreślając obecność różnych fenotypów, ich znaczenie rokownicze oraz postęp jaki dokonał się na przestrzeni lat w leczeniu farmakologicznym i zabiegowym chorych z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory. Omawia szeroko epidemiologię, oraz zjawiska patofizjologiczne warunkujące współwystępowanie niewydolności serca i chorób nowotworowych. Autor podkreśla, że niewydolność serca jest opisywana w literaturze głównie w kontekście toksycznego uszkodzenia serca przez leki przeciwnowotworowe, co jest bezsporne, ale stosunkowo rzadkie bowiem występuje u mniej niż 5% pacjentów poddawanych chemioterapii. W dalszych częściach wstępu Doktorant omawia problem oceny rokowania pacjentów z niewydolnością serca i chorobą nowotworową podkreślając, że rola większości parametrów, które mają znaczenie rokownicze w NS w populacji ogólnej nie została wystarczająco dobrze poznana u pacjentów z NS i chorobą nowotworową co uzasadnia prowadzenie badań w tym temacie. Nowatorskimi elementami, które zostały wprowadzone do oceny związku pomiędzy NS a chorobami nowotworowymi jest przeprowadzona w rozprawie doktorskiej analiza zależności genetycznej między chorobami układu krążenia i chorobami nowotworowymi oraz analiza zmian morfologicznych mięśnia serca w tych grupach chorych w oparciu o biopsje mięśnia sercowego. W tej części Autor przedstawił także pojawiającą się w ostatnich latach ciekawą hipotezę zakładającą, że NS jest czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów (wg niektórych w populacji chorych z niewydolnością serca ryzyko rozwoju nowotworu jest blisko 70%). Rozdział ten wskazuje na szeroką wiedzę Doktoranta w tym zakresie oraz jest bardzo dobrym uzasadnieniem dla prowadzenia badań na ten temat.

Za cel rozprawy doktorskiej lek med. Mateusz Kaczyński przyjął przeanalizowanie przebiegu niewydolności serca u pacjentów z chorobą nowotworową. Hipoteza badawcza zakładała, że chorzy z niewydolnością serca i wywiadem choroby nowotworowej mają gorsze rokowanie co do przeżycia niż chorzy z niewydolnością serca nieobciążeni procesem rozrostowym, a kolejność wystąpienia choroby nowotworowej i niewydolności serca nie ma wpływu na rokowanie u chorych z NS i chorobą nowotworową. Poszczególne cele zostały szczegółowo opisane w 5 punktach.

Badana populacja obejmowała 211 pacjentów z niewydolnością serca oraz wywiadem choroby nowotworowej na różnym etapie leczenia onkologicznego.

Podzielono ją na dwie grupy:

Grupa 1 (n=116): chorzy z wcześniej rozpoznaną niewydolnością serca, u których rozpoznano chorobę nowotworową.

Grupa 2 (n=95): chorzy z wcześniej rozpoznanym procesem nowotworowym, u których rozwinęły się objawy niewydolności serca.

Grupę kontrolną (n=65) stanowili chorzy pełnoletni z niewydolnością serca, ale nieobciążeni procesem rozrostowym.

Metodyka badania została opisana szczegółowo w rozdziale 6. Badanie miało charakter retrospektywno - prospektywny i obserwacyjny co jest jego niewątpliwą zaletą biorąc pod uwagę okres obserwacyjny trwający średnio 48 miesięcy. U wszystkich chorych zgodnie z protokołem wykonano badania diagnostyczne zarówno nieinwazyjne, inwazyjne ( u chorych ze wskazaniami) i genetyczne. W badaniach genetycznych oceniano częstość występowania alleli o potwierdzonym związku z występowaniem ostrych zespołów wieńcowych (jako głównej przyczyny uszkodzenie serca) a u wybranych chorych zostały wykonane badania genetyczne pod kątem obecności genomów wybranych wirusów (adenowirus, enterowirus, parwovirus B19, EBV, HHV6).

Obserwacja chorych trwała min. 48 miesięcy i koncentrowała się na ocenie występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon w ciągu roku), drugorzędowych punktów końcowych (ponowna hospitalizacja z powodu NS w ciągu 12 miesięcy oraz zgon w ciągu czterech lat). Ponadto ocenie poddano sumaryczny czas wszystkich hospitalizacji z powodu NS, który nie był dotychczas oceniany w badaniach dotyczących niewydolności serca.

Metody statystyczne zastosowane do uzyskania wyników zostały szczegółowo opisane w metodyce. Obejmują one szereg testów prawidłowo zastosowanych dla uzyskania wyników w analizie porównawczej cech ilościowych i jakościowych. Poziom istotności statystycznej dla wszystkich testów został ustalony na  $p < 0,05$ .

Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w formie opisowej oraz częściowo w postaci przejrzystych tabel i rycin (część z nich znajduje się w aneksie). Doktorant wykazał, że zarówno śmiertelność jak i częstość ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie różniła się istotnie pomiędzy populacją badaną i grupą kontrolną. Podobnie nie stwierdził istotnych różnic pomiędzy grupą 1 i 2 w odniesieniu do śmiertelności rocznej i czteroletniej a także częstości ponownych hospitalizacji z powodu NS w ciągu roku oraz sumarycznego czasu trwania wszystkich hospitalizacji z powodu NS w ciągu czterech lat. Istotny wpływ na ryzyko zgonu w ciągu roku oraz czterech lat miało nasilenie objawów oceniane w oparciu klasyfikację NYHA. Autor wykazał ponadto, że czas trwania wszystkich pobytów szpitalnych

z powodu niewydolności serca był znamienne dłuższy w grupie kontrolnej niż w populacji badanej a na dłuższy sumaryczny czas trwania wszystkich hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu czterech lat istotny wpływ miało stężenie NT-proBNP w surowicy powyżej mediany oznaczone przy pierwszym przyjęciu do szpitala. Nie wykazano istotnych różnic pod względem częstości występowania zawału serca w zależności od genotypu badanych polimorfizmów zarówno w populacji badanej jak i grupie kontrolnej.

Podsumowaniem pracy są sformułowane wnioski w liczbie 10 (jeden główny wniosek i 9 wniosków dodatkowych), które odpowiadają na postawione w pracy cele.

W oparciu o uzyskane wyniki Autor przedstawił główny wniosek z którego wynika że:

„Pacjenci z NS i wywiadem choroby onkologicznej nie mają gorszego rokowania co do przeżycia rocznego i czteroletniego w porównaniu do chorych z NS nieobciążonych procesem nowotworowym, a kolejność wystąpienia choroby nowotworowej i NS nie wpływa na roczną i czteroletnią śmiertelność”.

Wśród wniosków dodatkowych największą wartość, w mojej opinii, ma stwierdzenie że „obecność choroby nowotworowej nie zwiększa istotnie ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu NS w ciągu 12 miesięcy ani sumarycznego czasu trwania wszystkich hospitalizacji z powodu NS w ciągu czterech lat”.

Ważny jest także aspekt praktyczny mówiący o tym że:

„chorzy z objawami niewydolności serca i wywiadem choroby nowotworowej, w tym chorzy leczeni kardiotoxyczną chemioterapią powinni być w pierwszej kolejności diagnozowani pod kątem choroby niedokrwiennej serca, ponieważ jest to najczęstsza przyczyna NS w tej grupie chorych” oraz „u chorych z wywiadem choroby nowotworowej i niewydolnością serca o nieustalonej etiologii biopsja mięśnia sercowego jest bezpiecznym narzędziem diagnostycznym o wysokiej wartości diagnostycznej”.

Przedstawione w pracy wnioski mają ważne aspekty poznawcze i praktyczne poszerzając wiedzę w obszarze, który jak dotąd nie jest dobrze poznany.

Wyniki swoich badań Doktorant skonfrontował w obszernej dyskusji z danymi z piśmiennictwa obejmującymi różne źródła zarówno polskie jak i zagraniczne. W dyskusji Autor odniósł się do problemu wpływu stosowanego leczenia onkologicznego chemio i radioterapii na występowanie choroby niedokrwiennej serca jako głównej przyczyny uszkodzenia serca i jego niewydolności w badanej populacji. W dyskusji Doktorant omówił

także problem toksycznego uszkodzenia serca pod wpływem chemioterapeutyków. Przedstawił częstość występowania oraz możliwe zależności pomiędzy współistniejącymi schorzeniami takimi jak migotanie przedsionków, POCHP, cukrzyca oraz udar mózgu u onkologicznych chorych z niewydolnością serca. Obszernie zostały przedstawione analizowane w rozprawie doktorskiej parametry kliniczne na tle doniesień z literatury. Sposób prowadzenia dyskusji, a w szczególności szerokie spojrzenie na omawiane w rozprawie problemy, wskazują na dużą znajomość przez Doktoranta tematyki która była przedmiotem rozprawy doktorskiej. Ciekawym i być może ważnym, z punktu widzenia klinicznego, jest obserwacja dotycząca oceny sumarycznego czasu trwania wszystkich hospitalizacji jako parametru przydatnego do oceny rokowania w populacji chorych z NS. Niewątpliwą zaletą pracy jest szerokie spojrzenie na trudny temat, który obejmuje współistnienie 2 schorzeń - niewydolności serca i schorzenia onkologicznego. W rozdziale 10 Autor zawarł ograniczenia pracy co wskazuje na jego dojrzałość naukową.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską nasuwają mi się następujące uwagi:

1. W metodyce pracy powinna być zawarta informacja w oparciu o jakie kryteria było rozpoznawane toksyczne uszkodzenie serca stanowiące przyczynę jego niewydolności.
2. W opisie badanej populacji powinna znaleźć się informacja jakiego rodzaju schorzenia nowotworowe towarzyszyły niewydolności serca (grupa 1) a jakie występowały u chorych z wcześniej rozpoznany proces nowotworowy u których rozwinęły się objawy niewydolności serca (grupa 2) . W rozprawie podane są tylko dane dotyczące badanej populacji ogółem.
3. W ocenie przeżywalności brak jest informacji ile było zgonów z powodu obecności samego procesu nowotworowego.

Powyzsze uwagi mają charakter drobny i nie umniejszają wartości pracy.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana praca doktorska lek. med. Mateusza Kaczyńskiego jest bardzo wartościową pozycją w piśmiennictwie dotyczącym problematyki niewydolności serca. Posiada duże walory praktyczne i poznawcze. Jest prawidłowo zaplanowana i starannie przeprowadzona. Praca jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora. Stwierdzam, że temat pracy doktorskiej jest niezwykle interesujący, zasadnicze cele pracy zostały zrealizowane a wnioski odpowiadają uzyskanym wynikom.

Uważam, że recenzowana praca doktorska lek med. Mateusza Kaczyńskiego pt. **”Brak odrębności w przebiegu niewydolności serca u pacjentów z chorobą nowotworową”** 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 późniejszymi zmianami). Wnoszę do Szanownej Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN o dopuszczenie lek med. Mateusza Kaczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik

Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca



Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler