

Kraków 14.08.2024

**Recenzja pracy doktorskiej lek med. Sonii Joanny Konsek-Komorowskiej
pt. Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynnny
jelita cienkiego. Badanie retrospektywne.**

Zespół rakowiakowy jest wynikiem nadmiernego wydzielania serotoniny i innych hormonów przez guzy NET, zwłaszcza rakowiaki. Nie jest to częste schorzenie, albowiem rakowiaki, które mogą prowadzić do tej choroby, występują z częstością około 1-2 przypadków na 100 000 osób rocznie. Spośród pacjentów z rakowiakiem, około 30% rozwija zespół rakowiakowy, a z tej grupy około 50% może doświadczyć rakowiakowej choroby serca. Do rakowiakowej choroby serca dochodzi gdy duże ilości substancji wazoaktywnych, takich jak serotonina, tachykininy i prostaglandyny, docierają do prawego strony serca. Najczęściej jest to wynikiem zmniejszonego metabolizmu wątrobowego z powodu rozległego zajęcia wątroby przez przerzuty. W przypadku zajęcia serca rakowiak uwalnia substancje wazoaktywne, a także przekształca czynnik wzrostu- β . Obraz rakowiaka serca jest zwykle podstępny, większość pacjentów jest początkowo bezobjawowa, a objawy kliniczne pojawiają się wraz z pojawieniem się niewydolności prawokomorowej. W rakowiaku serca obserwuje się zajęcie zastawek, najczęściej specyficzną izolowaną niedomykalność zastawki trójdzielnej, ale również u części pacjentów może to być złożona wada zastawki trójdzielnej i/lub niedomykalność zastawki płucnej.

Ponieważ serotonina może powodować zwężenie naczyń krwionośnych, z rakowiakiem serca związany jest również skurcz tętnic wieńcowych, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową. Wywołane to

jest przewagą receptorów 5-hydroksytryptaminy powodujących zwężenie naczyń krwionośnych i utratą receptorów 5-HT₁, które pośredniczą w rozszerzeniu naczyń krwionośnych. Serotonina, aktywując płytki krwi może również przyczyniać się do zakrzepicy w stencie.

Podstawowym mechanizmem występowania arytmii w rakowiakowej chorobie serca jest zwiększone wydzielanie współczulna prowadzące do powstawania arytmii przedsionkowych oraz rzadziej komorowych.

Kolejnym objawem rakowiakowej choroby serca są przerzuty guza bezpośrednio do mięśnia sercowego. Często nie są one widocznie nawet w badaniu echokardiograficznym i jedyną możliwością ich wykrycia jest badanie PET/CT i mają one niekorzystne działanie rokownicze.

Przydatne w ocenie zajęcia serca i progresji choroby są poziomy biomarkerów. W zespole rakowiaka obserwuje się zwiększony poziom 5-HIAA w moczu oraz NT-proBNP oraz chromograniny A. Poziomy chromograniny A i NT-proBNP są nie tylko pomocne w diagnostyce guza, ale również dobrze korelują z progresją choroby rakowiakowej serca i ogólną śmiertelnością.

Temat powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwór neuroendokryny jelita cienkiego w badaniu retrospektywnym był przedmiotem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej lek. med. Sonii Konsek-Komorowskiej.

Rozprawa przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 38 stronach, oraz zawiera trzy publikacje wchodzące w skład prezentowanej rozprawy doktorskiej i już opublikowane w impaktowanych czasopismach. Łączny Impact Factor wynosi 11,1 Punktacja MNiSW wynosi 280. Praca zawiera kolejne rozdziały: Wstęp, Cele badania, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusję, Wnioski oraz Piśmiennictwo. Pracę

uzupełniają Streszczenia w języku polskim i angielskim, Ankieta pracy zawodowej i naukowej doktorantki, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Wstęp pracy uwzględnia kilka tematów i może być traktowany jako podsumowanie aktualnych danych dotyczących klasyfikacji nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego, oraz krótkiej charakterystyki i epidemiologii zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca.

Celem pracy była identyfikacja czynników prognostycznych rozwoju choroby rakowiakowej oraz ocena powikłań kardiologicznych u chorych z nowotworem endokrynnym jelita cienkiego.

Cztery cele drugorzędowe stanowią de facto rozszerzenie celu głównego ze szczegółowym uwzględnieniem danych epidemiologicznych dotyczących występowania i przebiegu choroby, oraz ocenę wartości badania chromograniny u pacjentów z zespołem rakowiaka i rakowiakową chorobą serca.

Analizie poddano 108 chorych z zespołem rakowiaka i 28 chorych z rakowiakową chorobą serca, oceniono wyjściowo ich stan kliniczny, wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych i radioizotopowych SPECT. Analizowano również czas od momentu wyrycia nowotworu jelita cienkiego i rozwinięcia zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z uwzględnieniem liczebności grup badanych i wykorzystaniem typowego schematu analizy statystycznej.

Wyniki zostały przedstawione w sposób czytelny w postaci 19 punktów. Stwierdzono, że średni okres przeżycia dla pacjentów z zespołem rakowiaka wynosił ok 6 lat, dla chorych z zajęciem serca był istotnie krótszy i wynosił ok. 5

lat. Podobnie jak w innych doniesieniach obserwowano zmiany na zastawkach prawego serca i niewydolność prawokomorową, co było najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych. Wyniki udowodniły, że u większości chorych leczenie operacyjne spowodowało poprawę objawów niewydolności. Wykazano również istotną rolę chromograniny A zarówno w diagnostyce choroby rakowiakowej serca jak i ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz prognozowania czasu przeżycia.

Dyskusja napisana jest w sposób prawidłowy, zawarta jest na 2 stronach, Autorka przedstawiła w niej swoje obserwacje, oraz odniosła wyniki do danych literaturowych.

Pracę kończy przedstawienie siedmiu wniosków, które w dużym stopniu prezentują wyniki pracy.

Piśmiennictwo liczy 42 pozycji, ułożone wg kolejności cytowań.

Zarówno tematyka badań podjęta przez Autorkę jak i sposób ich wykonania i prezentacji jest interesujący i dobrze przedstawiony. Dotyczy to zarówno samego badania jak i dołączonych, zgodnych tematycznie z założeniami badania, artykułów.

W mojej opinii praca zyskałaby, gdyby wyniki były przedstawione również w formie graficznej, oraz gdyby Autorka wspomniała o istniejących ograniczeniach badania (m. innymi badanie retrospektywne, mała liczba pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi). Brak jest również listy skrótów.

Niemniej powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej.

Stwierdzam, że Rozprawa doktorska lek med. Sonii Joanny Konsek-Komorowskiej pt. *Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór*

neuroendokryny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne, spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2022 poz. 574).

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne wnioski o dopuszczenie lek. med. Sonii Joanny Konsek-Komorowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

