

Recenzja pracy doktorskiej

Ilek. Sonii Joanny Konsek-Komorowska

pt. „*Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne*”. powstałej na Uniwersytecie Warmińsko - Mazurskim

Warto podkreślić że pomimo postępu medycyny rakowiakowa choroba serca jest dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym oraz jest główną przyczyną zgonów u chorych z rozpoznanym zespołem rakowiaka. Informacje dotyczące rakowiakowej choroby serca są głównie oparte na opisach przypadków lub na analizie nielicznych grup pacjentów. Dlatego też temat podjęty przez Doktorantkę uważam za bardzo ważny i istotny zarówno z poznawczego jak i klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska powstała na podstawie serii 3 prac opublikowanych w czasopismach posiadających znaczny współczynnik oddziaływania (Impact factor). Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych 3 prac wynosi 11,3 Dwie z nich są opracowaniami oryginalnymi, zaś trzecia jest bardzo interesującą pracą poglądową.

1. Konsek-Komorowska, S. J., Pęczkowska, M., Kolasińska-Ćwikła, A. D., Konka, M., Chrapowicki, E., & Ćwikła, J. B. (2022). Chromogranin A (CgA) as a biomarker in carcinoid heart disease and NETG1/G2 neuroendocrine neoplasms of the small intestine (SI-NENs) related carcinoid syndrome. *Medicina Clínica*, 159(2), 85–89. [IF 3.9; MNiSW 40]

2. Pęczkowska, M., Konsek-Komorowska, S. J., Kolasińska-Ćwikła, A. D., Konka, M., Michałowska, I., & Ćwikła, J. B. (2022). What do we know about carcinoid heart disease in the present era?. *Kardiologia Polska*, 80(10), 990–1001. [IF 3.3; MNiSW 100]

3. Konsek-Komorowska, S. J., Pęczkowska, M., Kolasińska-Ćwikła, A. D., Cichocki, A., Konka, M., Roszkowska-Purska, K., & Ćwikła, J. B. (2023). Analysis of

Patients with NET G1/G2 Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine in the Course of Carcinoid Heart Disease-A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), [IF 3.9; MNiSW 140]

Łącznie IF cyklu prac 11.1; MNiSW 280

Rozprawa doktorska ma charakter badania retrospektywnego, do którego włączono 351 chorych z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego jelita cienkiego. Wśród tych chorych u 275 pacjentów potwierdzono wysokozróżnicowane nowotwory neuroendokrynnne, u 108 chorych rozpoznano zespół rakowiaka, a u 28 chorobę rakowiakową serca.

Głównym celem podjętego badania retrospektywnego była identyfikacja czynników prognostycznych rozwoju zespołu rakowiaka i rakowiakowej choroby serca (CHD) oraz analiza powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego. W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z gorszym całkowitym przeżyciem u wszystkich pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego NET G1 i NET G2 (n=275), u pacjentów bez zespołu rakowiaka i choroby rakowiakowej serca (n=167), u pacjentów z zespołem rakowiaka (n=108) i również u pacjentów z chorobą rakowiakową serca (n=28). Wymianę zastawki trójdzielnej przeprowadzono u sześciu z 28 analizowanych pacjentów z chorobą rakowiakową serca i u 66% z nich objawy niewydolności serca po operacji uległy istotnej poprawie. Autorka ponadto wykazała że analiza stężenia chromograniny A wśród chorych z zespołem rakowiaka ma istotny związek między początkowym i maksymalnym odnotowanym podczas obserwacji stężeniem CgA i całkowitym czasem przeżycia. Całkowity czas przeżycia pacjentów z zespołem rakowiaka i z początkowym oraz maksymalnym stężeniem CgA poniżej mediany przedstawionej jako krotność górnej granicy normy był istotnie statystycznie związany z dłuższym całkowitym czasem przeżycia.

Rozprawę doktorską podsumowują prawidłowo sformułowane następujące wnioski (przycitam in extenso):

1. W naszym badaniu retrospektywnym zaobserwowaliśmy, że brak resekcji guza pierwotnego był istotnie związany z gorszym całkowitym czasem przeżycia (OS) u pacjentów z rakowiakową chorobą serca.
2. Podwyższone stężenie chromograniny A (CgA) jest związane z aktywnym procesem chorobowym u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego (SI-NEN) NET G1 i NET G2 w przebiegu zespołu rakowiaka i choroby rakowiakowej serca.
3. Podwyższone stężenie CgA wiąże się z gorszym całkowitym czasem przeżycia (OS) u chorych pacjentów z SI-NEN, a wstępne i sekwencyjne pomiary CgA w surowicy są użytecznym narzędziem prognostycznym w przewidywaniu progresji zespołu rakowiaka do choroby rakowiakowej serca.
4. Operacja zastawkowa w chorobie rakowiakowej serca wiąże się z wysokim ryzykiem, ale może być wartościowa dla pacjentów z objawową, ciężką wadą zastawki prawego serca z co najmniej 12-miesięcznym przewidywanym czasem przeżycia ze względu na redukcję objawów klinicznych choroby.
5. W krótkim okresie pooperacyjnym obserwuje się aktualnie zmniejszenie śmiertelności po wymianie zastawki serca u pacjentów z CHD, a całkowity czas przeżycia jest w większości ograniczony przez progresję nowotworu i nie różni się w porównaniu do grupy chorych niepoddanych leczeniu kardiochirurgicznemu.
6. Wstępna selekcja pacjentów, dokładne planowanie przedoperacyjne oraz protokoły postępowania okołoperacyjnego, a także nadzór multidyscyplinarnego zespołu są niezbędnymi elementami postępowania okołoperacyjnego.
7. Rakowiakowa choroba serca pozostaje ogromnym wyzwaniem, pomimo rozwoju w dziedzinie medycyny i chirurgii.

W moim przekonaniu przedłożona do oceny praca jest bardzo ciekawa, a jej wyniki mogą mieć znacznie praktyczne.

Jako recenzent mam następujące uwagi i komentarze.

1. Doktorantka napisała str. 23 „Badaniem objęto pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego jelita cienkiego w stopniu klinicznego zaawansowania I-IV, którzy byli diagnozowani i leczeni od 1 stycznia 2004 do 31 grudnia 2019 w ośrodkach onkologicznych zlokalizowanych w Polsce” Proszę o informację w jaki sposób pozyskiwano te dane. Czy zastosowano np standardową ankietę, czy opierano się o danych Narodowego Funduszu Zdrowia, czy może ci pacjenci byli oceniali przez Doktorantką
2. Doktorantka stwierdziła występowanie nadciśnienia tętniczego aż u 68% chorych z chorobą rakowiakową. Wydaje mi się że ta obserwacja warta jest przedyskutowania. Proszę też o komentarz jakie leki hipontesyjne w opinii Doktorantki powinny być preferowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a także czy po operacji uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego
3. We wniosku pierwszym Doktorantka wskazała, że brak resekcji guza był związany z gorszym rokowaniem. Prośba o informacje jakie były przyczyny braku resekcji guza pierwotnego: może było to związane z chorobami współistniejącymi lub bardziej zaawansowaną chorobą nowotworową, alternatywnie z brakiem zgody pacjenta. Jeśli na przykład zaawansowanie choroby implikowało brak leczenia chirurgicznego wówczas wniosek numer jeden mógłby zostać zmodyfikowany na przykład „Zaawansowanie choroby uniemożliwiające przeprowadzenie resekcji guza pierwotnego było głównym czynnikiem obciążającym rokowanie”.
4. Biorąc pod uwagę charakter retrospektywny pracy oraz wykonywanie badań echokardiograficznych w różnych ośrodkach proszę o informacje czy stosowano podobne kryteria rozpoznania wad zastawkowych. Ponadto czy w badanej grupie były osoby ze stenozą zastawki trójdzielnej. Dane światowe wskazują, że chociaż niedomykalność trójdzielna jest najczęstszą wadą zastawką to obecność stenozy zastawki trójdzielnej, a także wad zastawki płucnej jest dość częsta w tej grupie pacjentów .
5. Na stronie 57 rozprawy to jest na drugiej stronie trzeciej pracy cyklu Autorka napisała że pacjenci z chorobą rakową byli badani w kierunku choroby serca „ on

regular basis” Prośba o doprecyzowanie czy pacjenci mieli powtarzane badania jeżeli tak w jakim rytmie, czy raczej pacjenci badani „on routine basis” proszę o komentarz.

6. W pracy brakuje mi fragmentu dotyczącego ograniczeń pracy, a mianowicie opisującego retrospektywny charakter pracy, a także fakt że pacjenci pochodzili z różnych ośrodków onkologicznych.

Jednakże uwagi te nie zmniejszają mojej bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek.lek. Sonii Joanny Konsek-Komorowska pt. *„Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokryny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne”*. Powstałej na Uniwersytecie Warmińsko -Mazurskim

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Sonii Joanny Konsek-Komorowska pt. *„Powikłania kardiologiczne u chorych na nowotwór neuroendokryny jelita cienkiego. Badanie retrospektywne”*, która powstała na Uniwersytecie Warmińsko -Mazurskim spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Upoważnia mnie to do przedstawienia wniosku o dopuszczenie lek. Sonii Joanny Konsek-Komorowska do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na unikatowość pracy a także opublikowanie jej wyników w dobrych czasopismach naukowych wnoszę doktorskiej do Wysokiej Rady o wyróżnienie tej rozprawy

Warszawa 7/10/2024

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia
Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk