WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

Warszawa, dnia 27 lipca 2020 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Klaudii Marii Kozłowskiej

pt. „**Funkcja nerek u pacjentek z rakiem piersi leczonych chirurgicznie**".

U chorych leczonych onkologicznie często występują powikłania ze strony układu moczowego m.in. nerek. Możemy wyróżnić oddziaływania bezpośrednie (przerzuty, nacieczenia, obstrukcja dróg moczowych), oddziaływania pośrednie (zaburzenia elektrolitowe, ostra niewydolność nerek, DIC, zakrzepy żył nerkowych, amyloidoza, glomerulopatie, nefrokalcynoza) oraz zmiany towarzyszące leczeniu (leczenie chirurgiczne, toksyczność leków, zespół rozpadu guza, radioterapia). Nie możemy zapominać także o zespołach paranowotworowych, czyli zespole objawów będących wyrazem zaburzeń czynności narządów oraz układów spowodowanych chorobą nowotworową. Do nefrologicznych zespołów paranowotworowych należą m.in. błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia IgA, zapalenie naczyń krwionośnych związane z IgA, gwałtownie postępujące zapalenie kłębuszków nerkowych (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephropathy*), amyloidoza o typie AA, błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych, choroba minimalnych zmian, dys- krazje, glomerulopatia związana z chorobami mieloproliferacyjnymi.

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

Od dłuższego czasu obserwowano związek pomiędzy chorobami nerek a nowotworami złośliwymi, jednak całkiem niedawno uznano ich ważne znaczenie i określono „nową" umiejętność nefrologiczną - „onkonefrologię". W XXI wieku pacjenci chorzy na nowotwory złośliwe stanowią największą liczbę pacjentów objętych konsultacjami nefrologicznymi i usługami nefrologicznymi o krytycznej opiece. Jedną z trzech cech nowoczesnej onkologii jest jej interdyscyplinarność, czy współpraca z innymi specjalnościami m.in. nefrologią, często bez której leczenie onkologiczne skazane jest z góry na niepowodzenie.

Aktualnie obserwuje się zwiększoną częstość zachorowania na nowotwory złośliwe, natomiast zmniejszenie umieralności związane jest z wprowadzeniem bardziej skutecznego leczenia systemowego, w tym leków ukierunkowanych molekularnie czy leczenia komórkami macierzystymi. To spowodowało wzrost populacji osób, które zostały wyleczone lub choroba nowotworowa stała się chorobą przewlekłą. U niektórych chorych z długoletnim czasem przeżycia może rozwinąć się ostre uszkodzenie nerek lub przewlekła niewydolność nerek z powodu oddziaływania samego nowotworu lub jako efekt działań niepożądanych np. terapii onkologicznych. Nerki mogą być zatem bezpośrednio lub pośrednio uszkodzone przez nowotwór złośliwy lub nowoczesne leki, które z jednej strony wydłużają medianę czasu przeżycia całkowitego nierzadko kosztem zaburzeń funkcji nerek.
Ponadto u pacjentów leczonych onkologicznie można również zaobserwować niewydolność wielonarządową, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym, których jest większość, co niejednokrotnie wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii i zastępczej terapii nerkowej. Dlatego opieka holistyczna nad pacjentami z rozpoznaną chorobą nowotworową stała się bardziej wyspecjalizowana i skomplikowana, co wymaga współpracy wielu specjalności m.in. nefrologii, onkologii klinicznej, intensywnej terapii i opieki paliatywnej, czy innych.

Doktorantka podjęła bardzo i praktyczny ważny temat związany z postępowaniem interdyscyplinarnym (nefrologicznym) u chorych na nowotwory: rak piersi oraz raka jelita grubego. Podkreśliła to jak ważnym elementem współczesnej onkologii jest współpraca, w tym wypadku z nefrologami. Doktorantka skupiła się dwóch istotnych problemach współcześnie występujących w społeczeństwie: nadciśnieniu tętniczym oraz przewlekłej niewydolności nerek.

Doktorantka w swojej pracy określiła precyzyjnie jeden główny oraz dwa szczegółowe cele:

1) Główny:

- ocena częstości występowania nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności nerek u pacjentek operowanych z powodu raka piersi oraz u pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego;

2) Szczegółowe:

- analiza częstości nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u pacjentek operowanych z powodu raka piersi,
- ocena nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego.

Materiał badawczy stanowiło 100 pacjentek chorych na raka piersi oraz 100 pacjentów chorych na raka jelita grubego poddanych pierwotnej operacji chirurgicznej na Oddziale Chirurgii Onkologicznej w Białymstoku bez wcześniejszego systemowego leczenia przedoperacyjnego.

Na projekt badawczy uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej w Białymstoku.

Użyte przez Doktorantkę metody analiz statystycznych: test normalności Shapiro – Wilka, test sumy rang Manna – Whitneya czy test t-Studenta do porównania zostały dobrane w sposób prawidłowy i zgodny z zasadami statystycznymi opracowania wyników, także dla małych grup.

Lek. Klaudia Maria Kozłowska w swojej pracy badawczej uzyskała następujące wyniki:

1. W grupie chorych na raka piersi pacjentki z rozpoznamym nadciśnieniem tętniczym wykazała gorszą czynność nerek, co potwierdziło wyższe stężenie kreatyniny w surowicy i niższy eGFR według wzoru CKD-EPI, wyższy wskaźnik masy ciała i fibrynogen, co odzwierciedla ogólny stan zapalny. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentek powyżej 65 lat wyniosła 74%. Starsze pacjentki z rozpoznanym nadciśnieniem miały statystycznie istotnie wyższe stężenie kreatyniny w surowicy (0,75 ± 0,18 mg / dL vs 0,64 ± 0,11 mg / dL, $p < 0,05$) i niższy odpowiadający eGFR według wzoru CKD-EPI (79,49 ± 25,80 ml / min / 1,72 m2 vs 101,11 ± 12,53 ml / min / 1,72 m2, $p <0,001$), znacznie wyższy fibrynogen (354,00 ± 30,32 mg / dL vs 265,73 ± 59,34 mg / dl, $p <0,01$) i poziom glukozy na czczo (137,00 ± 68,73 mg / dL w porównaniu do 104,30 ± 14,47 mg / dL, $p <0,01$). W badanej grupie częstość PChN wyniosła 5%, natomiast u pacjentów w podeszłym wieku było to 25%.
2. W grupie chorych na raka jelita grubego stwierdziła częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród wszystkich badanych pacjentów na poziomie 62%, natomiast wśród pacjentów w podeszłym wieku na poziomie 78%. Średni wiek populacji badanej wynosił 67 ± 11 lat; 65% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat. Częstość występowania cukrzycy wyniosła 23%, natomiast częstość występowania PChN wynosiła 15%. Wszyscy pacjenci z rozpoznaną PChN byli w wieku powyżej 65 lat. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym byli zwykle starsi i mieli

niedokrwistość, a ich fibrynogen był wyższy, co odzwierciedlało ogólny stan zapalny. Również u pacjentów starszych (>65 lat), u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze wykazano wyższe stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wyciągnęła wnioski, które były zgodne z założonymi celami:

1. Nadciśnienie tętnicze u pacjentek operowanych z powodu raka piersi zależy od wieku i chorób współistniejących, w tym przewlekłej choroby nerek. Powinno ono być właściwie leczone by zapobiec powikłaniom sercowo-naczyniowym podczas leczenia uzupełniającego onkologicznego.
2. Nadciśnienie u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego powinno być właściwe rozpoznane i leczone, aby uniknąć powikłań, oraz jeśli potrzeba wdrożyć leczenie uzupełniające i nie przerywać go, by uzyskać jak najlepsze efekty.

Pod względem formalnym rozprawa doktorska oparta jest na cyklu trzech prac o łącznym współczynniku oddziaływania 3,307 oraz punktacji MNiSW 116 punktów. Zawiera 32 strony, 24 pozycje piśmiennictwa oraz została podzielona na typowe dla dysertacji elementy: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, podsumowanie, literatura źródłowa, oświadczenia współautorów, streszczenia w języku polskim i w języku angielskim. Dołączone zostały także skany 3. publikacji: „Hypertension and chronic kidney disease is highly prevalent in elderly patients with colorectal cancer undergoing primary surgery", „ Hypertension prevalence in early breast cancer patients undergoing primary surgery" oraz "Malignancy-associated kidney disease".

Doktorantka w swojej pracy wykazała się dojrzałym warsztatem naukowym, umiejętnością syntetycznego i logicznego myślenia, które świadczą o znajomości zasad planowania i przeprowadzania badań naukowych. Na podkreślenie zasługuje fakt współpracy Doktorantki z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej w Białymstoku i zrozumienie problemu jakim jest interdyscyplinarność leczenia onkologicznego, jako niezbędnego elementu nowoczesnej onkologii.

Nie ma także wątpliwości odnośnie wkładu pracy Doktorantki, który był znaczący i w dużej mierze samodzielny, chociaż pod „czujnym okiem" Promotora. Jest to już niewątpliwie „milowy" krok do usamodzielnienia się naukowego Doktorantki.

W dyskusji, która zatytułowana jest w niniejszej rozprawie „Podsumowanie" lek. Klaudia Maria Kozłowska oceniła i porównała swoje wyniki z danymi literaturowymi w sposób rzetelny i odpowiedni, krytycznie odnosząc się do własnych wyników, ograniczeń wynikających z jednoośrodkowej pracy oraz danych przytoczonych ze źródeł literaturowych, co świadczy z jednej strony o jej dużej wiedzy, a z drugiej o umiejętnym sposobie interpretacji. Piśmiennictwo jest nowoczesne, anglojęzyczne zawierające kluczowe pozycje dotyczące przedstawionego zagadnienia, które zostało zacytowane we właściwym miejscu.

Chciałbym także zaznaczyć, że oceniana przeze mnie praca może mieć swoje istotne implikacje kliniczne związane z identyfikacją chorych na raka piersi i raka jelita grubego ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym czy przewlekłą niewydolnością nerek zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym.

Po szczegółowym zapoznaniu się całością pracy jednoznacznie stwierdzam, że nie mam istotnych uwag obniżających jej poziom.

W ocenie rozprawy doktorskiej z obowiązku recenzenta znalazłem następujące drobne uchybienia, które znacząco nie umniejszają jej wartości:

1. Tytuł: odnosi się wyłącznie do pacjentek chorych na raka piersi, ale rozumiem, że został zaakceptowany przez komisję ds. Obron Doktorskich na Medycznym w Białymstoku;
2. strona 6 – oddziaływania pośrednie – konieczne jest uwzględnienie nefrologicznych zespołów paranowotworowych we wstępie;
3. błędy stylistyczne i opisowe wymagające korekty:

- str. 6 i dalsze : „pacjenci z nowotworami złośliwymi" – błąd stylistyczny; powinno być pacjenci chorzy na.....lub pacjenci z rozpoznana chorobą nowotworową....

- str. 6: „u pacjentów nowotworowych" – powinno być „u pacjentów chorych na nowotwory";

- str. 6: „onkologii medycznej" – powinno być „onkologii klinicznej", chociaż rzeczywiście w literaturze anglojęzycznej można spotkać określenie „medical oncology";

- str. 9: „leków celowanych" – powinno być „ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii";

- str. 9: „pogorszenie nadciśnienia" – powinno być „pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego".

Pomijając moje drobne uwagi, przedstawiona do oceny rozprawa spełnia ustawowe wymogi na stopień doktora nauk medycznych.

Należy podkreślić, że badanie zostało zaplanowane, wykonane i opisane na wysokim poziomie naukowym, tym bardziej, że przestawiony cykl prac naukowych został już wcześniej poddany ocenie merytorycznej przez recenzentów czasopism w których zostały opublikowane.

Imponujący jest również dorobek naukowy Doktorantki (współczynnik oddziaływania = 9,971, punktacja MNiSW = 251), który potwierdza znakomity warsztat naukowy kreowany pod kierunkiem Opiekuna, co niewątpliwe zaowocuje wartościową pracą naukową w przyszłości.

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

W związku z powyższym z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Klaudii Marii Kozłowskiej do dalszych etapów procedury przewodu doktorskiego, a z racji opublikowania wyników w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania wnoszę o jej wyróżnienie.

Kierownik Kliniki Onkologii
Dr hab. n. med. Rafał Stec
dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec