

Gdańsk, 28.09.2017 r.

Prof. dr hab. Lidia Wolska
Zakład Toksykologii Środowiska
Wydział Nauk o Zdrowiu z OP i IMMiT
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Anny KOWALSKIEJ

pt.:

Zapadalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w warunkach długotrwałej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza

1. Podstawa opracowania

Podstawę do opracowania recenzji stanowi pismo dr hab. n. med. Sebastiana Grosickiego, Prodziekana Wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, z dnia 09.08.2017 r., oraz dołączona rozprawa doktorska mgr Anny KOWALSKIEJ pt.: „Zapadalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w warunkach długotrwałej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza”.

Praca została wykonana w Katedrze Zdrowia Środowiskowego, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach pod kierunkiem pani dr hab. n. przyr. Ewy Marchwińskiej-Wyrwał, w dziedzinie *nauk o zdrowiu*.

2. Ocena zasadności podjęcia tematu

Przytaczane często słowa Hipokratesa (460 p.n.e. - ok. 370 p.n.e.) iż „*Jeśli chcesz dowiedzieć się czegoś o zdrowiu populacji, spójrz na powietrze, którym oddychają, wodę, którą piją i miejsce, w którym żyją*” wskazują, że już dwa i pół tysiąca lat temu ludzie zdawali sobie sprawę z powiązań jakie istnieją między zdrowiem człowieka a jakością środowiska. Rzymianie, mając podobną świadomość, przed założeniem obozu/miasta w nowym miejscu wypasali tam zwierzęta, czasami nawet kilka lat, by po stanie wnętrzości określić czy okolica nie będzie generować negatywnych skutków zdrowotnych u ludzi.

Współczesna cywilizacja bardzo zmieniła środowisko, w którym żyje człowiek, przyczyniając się do wielu problemów zdrowotnych, często określanych mianem chorób cywilizacyjnych. Choroby te są odpowiedzialne za większość ponoszonych kosztów społecznych, pogorszenie jakości życia oraz skrócenie jego długości. Naukowcy od lat poszukują przyczyn tych problemów, próbują korelować natężenie czynników fizycznych, chemicznych oraz biologicznych (mikrobiologicznych), a także społecznych występujących w środowisku ze stanem zdrowia jednostek lub populacji by ostatecznie osiągnąć naukowo udokumentowane dane o ich negatywnym wpływie na zdrowie człowieka. W Polsce prekursorem tego typu badań był prof. Julian Aleksandrowicz, który na początku lat 60-tych rozpoczął badania epidemiologiczne związane z nierównomiernym rozmieszczeniem zapadalności na białaczkę w Polsce oraz w innych krajach. Badania nie należą do prostych, gdyż zwykle w środowisku występuje kilka/kilkanaście czynników, których działanie dodatkowo może się sumować, potęgować czy znosić.

Ostatni raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) kończy się konkluzją, że chorobom można zapobiegać poprzez zdrowsze środowisko (*Disease can be prevented through healthier environments — this is the clear message of a major new global review.*) [Raport WHO (2016): Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks]. Jednak by właściwie i efektywnie zarządzać środowiskiem trzeba oprzeć analizy wpływu jakości środowiska na zdrowie (długość życia) na rzetelnych danych monitoringowych. Światowym prekursorem w tej dziedzinie była Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (US EPA) założona w 1970 roku, która w zasadzie została powołana realizacji narodowego programu oczyszczania Wielkich Jezior.

W Polsce, Państwowy Monitoring Środowiska (PMŚ), którego celem jest zapewnienie wiarygodnych informacji o stanie środowiska, został utworzony zaledwie 26 lat temu ustawą z dnia 20 lipca 1991 roku o Inspekcji Ochrony Środowiska.

Dostępność do rzetelnych danych epidemiologicznych o zachorowalności na określone jednostki chorobowe i śmiertelności z powodu tych chorób, wydaje się być ciągle dyskusyjna. W środowisku naukowym i zarządczym podnoszone są problemy związane z niejednorodnymi zasadami gromadzenia danych.

Niemniej jednak celowe i bardzo oczekiwane jest by społeczność naukowa w Polsce włączyła się w nurt badań realizowanych w krajach wiodących w tematyce oceny wpływu warunków środowiskowych na zdrowie populacji.

Stąd podjętą tematykę badawczą oceniam jako szczególnie cenną, a wzięwszy pod uwagę zakres przeprowadzonych badań w obszarze czynników chemicznych (oprócz metali w postaci kadmu i ołowiu, również WWA, PCB i dioksyny) pracę uważam za nacechowaną znaczną nowością naukową.

Biorąc powyższe pod uwagę należy przyjąć, że podjęta przez Doktorantkę tematyka spełnia kryterium celowości podjęcia badań.

3. Ocena merytoryczna i formalna pracy

Od strony formalnej przedstawiona mi do recenzji dysertacja, ma układ zbliżony do klasycznego i spotykany w tego typu publikacjach.

Pierwsze strony dysertacji zajmuje wykaz stosowanych skrótów, spis tabel (106) i rycin (53). W dalszej kolejności znajdujemy 14-stronicowy wstęp (s. 21-34), w podziale na siedem podrozdziałów i obejmuje następujące treści:

1. Epidemiologia raka nerki
2. Epidemiologia raka pęcherza moczowego
3. Zagrożenia zdrowotne związane z narażeniem na kadm i ołów
4. Zagrożenia zdrowotne związane z narażeniem na dioksyny
5. Zagrożenia zdrowotne związane z narażeniem na polichlorowane bifenyle
6. Zagrożenia zdrowotne związane z narażeniem na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne w szczególności na B(a)P
7. Zagrożenia zdrowotne związane z narażeniem na pyłowe zanieczyszczenia powietrza .

W pierwszych dwóch podrozdziałach autorka omówiła problematykę raka nerki i pęcherza moczowego w ujęciu epidemiologicznym, wskazując jednocześnie rozpoznane dotychczas przyczyny tych schorzeń (w tym czynniki środowiskowe).

W kolejnych podrozdziałach autorka przedstawiła grupy zanieczyszczeń, które są charakterystyczne dla obszaru objętego badaniami i na które ludność jest potencjalnie narażona w okresie swojego życia.

Materiał ten, przedstawiony w sposób logiczny, zwarty i skondensowany, oparty jest na 117 pozycjach literaturowych. Cała praca zaopatrzona jest w spis literatury (s. 95 - 105) zawierający 122 pozycje. W zdecydowanej części cytowane pozycje literaturowe ukazały się po 2007 roku.

Przedstawiony we wstępie materiał dowodzi właściwego przygotowania teoretycznego Doktorantki do realizacji pracy.

Założeniem pracy była teza, że długotrwałe narażenie na zanieczyszczenie powietrza pyłem zawieszonym i zaadsorbowanymi na nim substancjami toksycznymi może w istotny sposób wpływać na zachorowalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego.

Celem badań było:

1. sprawdzenie zależności pomiędzy długotrwałym narażeniem mieszkańców województwa śląskiego na pył PM10 i związki w nim zawarte, takie jak B(a)P, PCB i PCDD/F, Pb i Cd, a zapadalnością i umieralnością na raka nerki i pęcherza moczowego kobiet i mężczyzn;
2. oszacowanie, za pomocą modelu regresji wielorakiej, skutków zmniejszenia zanieczyszczenia powietrza tymi związkami, które w badaniach wykażą największy związek z występowaniem raka nerki i pęcherza moczowego w badanej populacji.

Na str. 36-42 przedstawione są wykorzystywane materiały i metody badawcze. Oceniam, że wybrane metody badawcze są adekwatne do realizacji zadań. Uzyskane dane epidemiologiczne i monitoringowe są odpowiednio opracowane oraz zawarte w załącznikach (str. 109-215 dysertacji, dziesięć załączników (10) w postaci tabel i rycin).

Przedstawienie wyników obejmuje prezentację:

1. Sytuacji epidemiologicznej zachorowalności i umieralności kobiet oraz mężczyzn na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w Polsce w latach 1999-2013;
2. Sytuacji epidemiologicznej zachorowalności i umieralności kobiet oraz mężczyzn na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w powiatach i miastach na prawach powiatu województwa śląskiego w latach 1999-2013
3. Występowania nowotworu złośliwego nerki w poszczególnych grupach wiekowych w powiatach i miastach na prawach powiatu województwa śląskiego w latach 2011-2014
4. Występowania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w poszczególnych grupach wiekowych w powiatach i miastach na prawach powiatu województwa śląskiego w latach 2011-2014
5. Analizy liczby przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy nerki oraz pęcherza moczowego wykazana przez NFZ i KRN w latach 2011-2013 w populacji kobiet i mężczyzn w powiatach i miastach na prawach powiatu województwa śląskiego
6. Charakterystyki zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego PM10, PCB, B(a)P, Cd i Pb a częstość zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w województwie śląskim

W dalszej kolejności autorka prezentuje wyniki badania zależności pomiędzy zachorowalnością i umieralnością na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza a wytypowanymi zanieczyszczeniami powietrza.

Badania przeprowadzone przez Doktorantkę wykazały, że zachorowalność na raka nerki i pęcherza moczowego w województwach oraz miastach i powiatach województwa śląskiego wykazuje duże zróżnicowanie terytorialne co może wskazywać na ich środowiskowe uwarunkowanie oraz, że miasta i powiaty województwa śląskiego różnicuje najbardziej zapadalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w grupie wiekowej kobiet i mężczyzn do 45-go roku życia.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki zaliczam:

1. wykazanie związku pomiędzy zapadalnością na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w populacji kobiet i mężczyzn a długotrwałą ekspozycją na zanieczyszczenia powietrza, a w szczególności, że istnieje:

- wysoka zależność pomiędzy długotrwałym narażeniem na kadm oraz benzo(a)piren w powietrzu a występowaniem nowotworu złośliwego nerki w populacji mężczyzn, a także pomiędzy zapadalnością na nowotwór złośliwy nerki mężczyzn w grupie wiekowej 65-74 lata, a długotrwałym narażeniem na PM10, kadm, ołów i benzo(a)piren w pyłe zawieszonym;
- bardzo wysoka korelacja pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza kadmem w pyłe zawieszonym frakcji PM10 a zapadalnością na nowotwór złośliwy nerki kobiet w grupie wiekowej 45-54 lata;
- silna zależność pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza kadmem i ołowiem w długim okresie czasu a zapadalnością mężczyzn w grupie wiekowej 45-54 lata na raka pęcherza moczowego, oraz w grupie wiekowej mężczyzn 65-74, a stężeniem kadmu oraz niedioksynopodobnymi związkami PCB.

Ponadto, zastosowanie metody regresji wielorakiej wydaje się być przydatnym i cennym narzędziem szacowania pozytywnych skutków zmniejszenia zanieczyszczenia powietrza związkami, które wykazują największy współczynnik korelacji z występowaniem raka nerki i pęcherza moczowego.

Sposób wykonania badań i analizy wyników wskazuje, że Doktorantka opanowała warsztat badawczy, rozumie wagę dowodu naukowego i jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Jednocześnie, pragnę podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią interesującą inspirację do dalszych badań.

4. Uwagi o charakterze merytorycznym i formalnym

Przedstawiona mi do recenzji praca napisana jest bardzo starannie, w sposób jasny, rzeczowy i logiczny, zawiera 106 tabel i 53 ryciny, które ułatwiają analizę uzyskanych wyników. Dodam, że praca napisana jest ładną polszczyzną i czyta się ją z dużą przyjemnością. Nieliczne niedociągnięcia nie mają wpływu na ocenę całościową pracy. Zapoznawanie się z pracą nasunęło mi kilka pytań, stąd prosiłabym Doktorantkę o ustosunkowanie się do następujących zagadnień:

1. We wstępie pracy zabrakło mi informacji o jednostkach chorobowych, które były przedmiotem doktoratu. Warto podać takie dane jak: - objawy, jak wcześnie jest wykrywany, jak długo zwykle się rozwija, co wskazuje się jako przyczynę (częściowo podane w dysertacji). Te informacje mogą pomóc we właściwym poszukiwaniu korelacji.
2. Czynniki zwiększającymi ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy nerki są między innymi: palenie tytoniu, nadwaga i otyłość oraz nadciśnienie tętnicze. Czynniki te nie były uwzględniane w badaniach, choć Doktorantka jest świadoma ich wpływu. Proszę o kilka zdań komentarza w sprawie, czy i jak te czynniki mogły wpływać na wyniki, które Doktorantka uzyskała w swojej pracy.
3. Wartość wyników analizy jest funkcją jakości danych. Proszę Doktorantkę o zarysowanie problemu/-ów z uzyskiwaniem wiarygodnych danych epidemiologicznych w Polsce, zwłaszcza w kontekście historycznym, gdy procedury zaliczania określonych przypadków do jednostki chorobowej nieco się różniły.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca doktorska podejmuje problemy badawcze z zakresu środowiskowych zagrożeń zdrowia współczesnego człowieka. Temat ważny, w Polsce niestety niedoceniany, a przecież niezbędny w do właściwego zarządzania bezpieczeństwem populacji i środowiskiem.

Oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego jest bez wątpienia odpowiedź na pytanie o wpływ długotrwałej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza charakterystyczne dla województwa śląskiego na zapadalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego.

Doktorantka wykazała się umiejętnością opracowania zwięzłego, acz treściwego opisu zagadnień teoretycznych stanowiących wprowadzenie do tematyki pracy, właściwie określiła cel pracy i odpowiednio zaprojektowała zadania dla jego realizacji. Do analizy wyników zastosowała zaawansowane narzędzia w postaci analizy

statystycznej (metoda regresji wielorakiej). Właściwie przeprowadziła dyskusję otrzymanych wyników w oparciu o dostępne, aktualne dane literaturowe oraz wykazała się umiejętnością samodzielnego ich opracowania.

Wniosek końcowy:

Reasumując, uważam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia wymogi stawiane tego typu pracom, zgodnie z ustawą z dnia 14 marca 2003 o *stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (z późniejszymi zmianami), dlatego też wnoszę do Rady Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Anny KOWALSKIEJ do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się również do Wysokiej Rady WZP o wyróżnienie pracy mgr Anny Kowalskiej p.t. „Zapadalność na nowotwór złośliwy nerki i pęcherza moczowego w warunkach długotrwałej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza”, ze względu na zastosowanie nowatorskich metod badawczych, do analizy zebranego dla potrzeb pracy bogatego materiału epidemiologicznego. Metodą taką jest regresja wieloraka, pozwalająca nie tylko na wskazanie w pyle respirabilnym najbardziej istotnych czynników ryzyka zapadalności na raka nerki i pęcherza moczowego, ale również na oszacowanie skutków zdrowotnych zmniejszenia narażenia populacji na te związki.

KIEROWNIK
Zakładu Toksykologii Środowiska
Anna Kowalska
mgr. hab. Lidia Wojska