

wpływała 27.06.2023

Łódź, 18.06.2023

Dr hab. n. med. prof. UM Magdalena Kwaśniewska
Kierownik Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9 90-753 Łódź
magdalena.kwasniewska@umed.lodz.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Igora Symonowicza
pt. ” Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego, podwyższonego
stężenia osoczowego cholesterolu całkowitego, otyłości lub nadwagi u
pacjentek chorych na raka piersi z nadekspresją/amplifikacją HER-2 w
porównaniu z pacjentkami chorymi na raka piersi HER2 ujemnego”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa dotyczy oceny rozpowszechnienia zaburzeń metabolicznych, nadmiernej masy ciała i hipercholesterolemii wśród kobiet leczonych z powodu raka piersi w Pododdziale Onkologii Kliniki Chirurgii Piersi Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2018-2019.

Temat pracy podjęty przez lek. Igora Symonowicza uważam za niezwykle ważny i aktualny, bowiem wątek zaburzeń metabolicznych od lat jest obecny w kluczowych statystykach, dotyczących przyczyn zachorowalności, umieralności i niepełnosprawności zarówno w Polsce, jak i innych krajach uprzemysłowionych. O ile dysponujemy licznymi spójnymi danymi epidemiologicznymi wskazującymi na silne korelacje pomiędzy obecnością zespołu metabolicznego, zaburzeniami lipidowymi i otyłością a ryzykiem sercowo-naczyniowym, o tyle zagrożenie chorobami nowotworowymi w odniesieniu do czynników metabolicznych jest zagadnieniem znacznie mniej poznanym. Ponadto, jak podkreśla Doktorant, dostępne w literaturze wyniki badań są w tym zakresie niejednoznaczne, w szczególności wśród pacjentek chorych na raka piersi HER2 ujemnego.

Rak piersi jest aktualnie drugą najważniejszą przyczyną zgonów nowotworowych polskich kobiet, a zatem stanowi ogromny problem medyczny i społeczny. Podobnie jak w przypadku innych przewlekłych chorób niezakaźnych, etiopatogeneza raka piersi jest złożona i

wieloczynnikowa. Zatem poszukiwanie potencjalnych czynników predysponujących do rozwoju choroby wydaje się niezwykle ważnym aspektem zdrowia publicznego.

Takich właśnie, istotnych z medycznego i społecznego punktu widzenia, zagadnień dotyczy przedstawiona mi do recenzji praca lek. Igora Symonowicza, zrealizowana pod kierunkiem dr hab. n. med. Ewy Kalinki, Profesora Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polski” w Łodzi. Podjęty w rozprawie temat jest niezwykle bliski moim wieloletnim zainteresowaniom badawczym, ponieważ od około 25 lat prowadzimy w naszej placówce obserwacje trendów w zakresie epidemiologii czynników ryzyka kardiometabolicznego oraz wpływu tych czynników na rozwój przewlekłych chorób niezakaźnych. Literatura przedmiotu wskazuje szereg czynników, które w sposób niezależny mogą modyfikować profil metaboliczny, w tym przede wszystkim palenie tytoniu, niski poziom aktywności fizycznej, niewłaściwy sposób żywienia, nieprawidłowa higiena snu. Konsekwencją nieadekwatnych zachowań zdrowotnych jest otyłość, zwłaszcza otyłość centralna, podwyższone ciśnienie tętnicze, zaburzony profil lipidowy i węglowodanowy, które to czynniki znajdują się od lat w czołówce głównych przyczyn zgonów i obniżonej jakości życia. Co ważne, również w kontekście recenzowanej pracy, zaburzenia metaboliczne i inne wydawać by się mogło stricte sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka mają znacznie bardziej uniwersalne znaczenie kliniczne, obejmujące również specjalności pozakardiologiczne, jak właśnie onkologia, diabetologia, nefrologia, neurologia i inne.

Rozprawa lek. Igora Symonowicza została zredagowana zgodnie z typowymi wymogami stawianymi pracom na stopień doktora. Praca liczy łącznie 78 stron i obejmuje teoretyczną część wstępną, cel i zakres pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski, streszczenie, spis tabel, wykresów, równań i wzorów oraz piśmiennictwo.

Wstęp rozprawy jest bardzo dobrze opracowany, właściwie wprowadza czytelnika w temat i cele pracy. Jako, że zarówno rak piersi, jak i zespół metaboliczny mają charakter wielopłaszczyznowy, Doktorant omawia syntetycznie najważniejsze zagadnienia związane z czynnikami ryzyka rozwoju i progresji tych chorób, a także trendami epidemiologicznymi w tym kontekście w Polsce. Umiejętnie przedstawia specyfikę diagnostyki raka piersi i podziału na podtypy, z uwzględnieniem m. in. nadekspresji receptora lub amplifikacji genu HER-2. W odniesieniu do zespołu metabolicznego interesująco przedstawiona została historyczna ścieżka postrzegania i definiowania tego zjawiska, akcentując najbardziej aktualne kryteria zespołu metabolicznego, zaproponowane w roku 2022.

Analizując wyniki dostępnych badań Doktorant uzasadnia wybór tematu rozprawy oraz w kolejnym rozdziale przedstawia w sposób precyzyjny główne cele swojej pracy.

Najważniejszym zadaniem prowadzonych analiz było określenie rozpowszechnienia hipercholesterolemii, nadmiernej masy ciała oraz zespołu metabolicznego w grupach pacjentek z rakiem piersi HER2 dodatnim i HER2 ujemnym. Cele te Doktorant zrealizował wykorzystując właściwe procedury badawcze i metody statystyczne.

Uzyskane wyniki zostały przedstawione w 26 tabelach, 4 rysunkach i 4 wykresach.

Przystawione analizy wykazały, iż niemal połowa badanych kobiet reprezentowała II stopień zaawansowania raka piersi, dwie trzecie spośród chorych należała do grupy pomenopauzalnej. Analiza rozpowszechnienia zaburzeń metabolicznych wykazała, iż większość uczestniczek badania miała nadwagę lub otyłość, otyłość brzuszna dotyczyła 80% chorych HER2 dodatnich oraz ponad 90% kobiet HER2 ujemnych. Niemal połowa miała podwyższone ciśnienie tętnicze, zaś blisko jedna trzecia hipertriglicydemię. Zespół metaboliczny rozpoznano u 37,6% badanych. Przeprowadzone analizy wykazały, że częstość występowania otyłości oraz zespołu metabolicznego nie różni się istotnie pomiędzy badanymi grupami pacjentek chorych na raka piersi HER-2 dodatniego i HER-2 ujemnego. Jednocześnie zaobserwowano znamienne częstsze występowanie hipercholesterolemii ze stężeniem osoczym cholesterolu całkowitego powyżej 200 mg/dl u chorych z nowotworem HER-2 dodatnim.

W dyskusji Doktorant dokonał podsumowania uzyskanych wyników i odniósł się do danych w dostępnym piśmiennictwie. Odnotował, iż częstość występowania zaburzeń metabolicznych oraz zespołu metabolicznego była większa wśród badanych chorych z rakiem piersi w porównaniu do kobiet w populacji ogólnej w Polsce. Doktorant podkreślił jednocześnie, iż w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia nadekspresji receptora lub amplifikacji genu HER-2 w raku piersi w kontekście obecności zaburzeń metabolicznych. Omawiając wyniki odnoszące się do większej częstości występowania hipercholesterolemii u chorych HER-2 dodatnich, Doktorant zauważa, że zaobserwowana zależność ma ważne implikacje kliniczne z uwagi na kardiotoxyczność leków anti-HER-2, jak i zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Rozprawa zakończona jest wnioskami, które w znacznej mierze stanowią podsumowanie uzyskanych wyników.

Po przeanalizowaniu całej recenzowanej pracy nasuwają się uwagi i pewne dodatkowe spostrzeżenia:

1. Niezwykle ważne w odniesieniu do rozwoju zespołu metabolicznego są zachowania zdrowotne. W charakterystyce badanej grupy interesujące byłoby uwzględnienie zatem takich wskaźników, jak częstość i intensywność palenia tytoniu, sposób żywienia, poziom aktywności fizycznej, higiena snu. Jeśli Doktorant dysponuje takimi danymi warto rozważyć ich przedstawienie w późniejszych publikacjach.
2. Analizując zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych typów raka piersi i hipercholesterolemii wskazane byłoby uwzględnienie kluczowych (poza cholesterolem całkowitym) elementów lipidogramu, tj. cholesterolu frakcji LDL oraz cholesterolu nie-HDL.
3. W rozdziale Wyniki niespójnie przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia zespołu metabolicznego w badanej grupie (str. 43 i 44). W tekście podano, że zespół metaboliczny rozpoznano u 100 kobiet, podczas gdy w tabeli, iż grupa ta liczy 61 kobiet.
4. W rozdziale Dyskusja przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia zespołu metabolicznego oraz otyłości w Polsce z badania NATPOL PLUS oraz pierwszej edycji badania WOBASZ. Zachęcam Doktoranta do zapoznania się również z nowszymi publikacjami w tym kontekście, zwłaszcza z badania WOBASZ II.
5. Rozdział Wnioski proponowałabym wzbogacić o własne wskazówki dotyczące dalszych działań, jakie należałoby wdrożyć na podstawie uzyskanych wyników.

Powyższe uwagi nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę dysertacji, zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia. Przedstawiona rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Doktorant wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną, samodzielnością prowadzenia pracy naukowej oraz krytyczną analizą uzyskanych danych. Przedstawione w rozprawie wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych pogłębionych analiz, jak również mają ważne znaczenie kliniczne dla chorych na raka piersi.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa lek. Igora Symonowicza pt. „Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego, podwyższonego stężenia osocznego cholesterolu całkowitego, otyłości lub nadwagi u pacjentek chorych na raka piersi z nadekspresją/amplifikacją HER-2 w porównaniu z pacjentkami chorymi na raka piersi HER2 ujemnego” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2023 poz. 742 z późn. zm.).
Zatem przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Igora Symonowicza do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych.

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Zapobiegawczej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
dr hab. prof. i.c.zełn. Magdalena Kwaśniewska

Dr hab. n. med. prof. UM Magdalena Kwaśniewska

