

Dr hab. n. med. Adam Płużański, prof. NIO-PIB
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Warszawa 4.08.2023 r.

Sz. Pan
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
Przewodniczący Rady Naukowej
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki”

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Igora Symonowicza zatytułowanej:
„OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO, PODWYŻSZONEGO STĘŻENIA
OSOCZOWEGO CHOLESTEROLU CAŁKOWITEGO, OTYŁOŚCI LUB NADWAGI U PACJENEK CHORYCH
NA RAKA PIERSI Z NADEKSPRESJĄ/AMPLIFIKACJĄ HER-2 W PORÓWNANIU Z CHORYMI NA RAKA
PIERSI HER-2 UJEMNEGO”

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Kalinka prof. Instytutu

Klinika Onkologii
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowy Instytut Badawczy

ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Dyrekcja
Tel.: +48 22 546 22 14
Fax: +48 22 546 31 90

dyrektor@coi.pl
www.coi.pl

Centrala
Tel.: +48 22 546 20 00
Fax: +48 22 546 33 00

NIP: 5250008057
REGON: 000288366

Jednym z poznanych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi są zaburzenia wchodzące w skład zespołu metabolicznego. U chorych z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami gospodarki lipidowej ryzyko rozwoju raka piersi jest wyższe niż w populacji ogólnej.

Częstość występowania zespołu metabolicznego w Europie szacuje się na poziomie 20 – 25%. Otyłość oraz podwyższony poziom cholesterolu powodują zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, wczesnych zgonów tym spowodowanych oraz zwiększone ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych w tym raka piersi. Rola zaburzeń metabolicznych w rozwoju raka piersi dotyczy przede wszystkim chorych na raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych. Wiedza na temat związku występowania zespołu metabolicznego i potencjalnej korelacji z rakiem piersi w zależności od stanu receptora HER2 jest ograniczona.

Uzasadnia to podjęcie przez lek. Igora Symonowicza tematu pracy doktorskiej dotyczącej oceny 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 chorymi na raka piersi HER-2 ujemnego.

Rozprawa ma typowy dla pracy doktorskiej układ. Dysertacja obejmuje łącznie 60 stron uzupełnionych streszczeniem w języku polskim, spisem tabel, wykresów, równań i wzorów użytych w tekście. Praca jest napisana przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem.

We wstępie dysertacji doktorant opisuje epidemiologię raka piersi, przedstawia skrótowo czynniki genetyczne, hormonalne i etniczne związane z ryzykiem zachorowania. Szczegółowo opisuje metody oceny ekspresji receptorów steroidowych i HER-2 oraz podział według podtypów raka piersi. Interesująca część wstępu poświęcona jest opisowi historii i ewolucji definicji zespołu metabolicznego na przestrzeni lat. W tej części doktorant nie ustrzegł się drobnego aczkolwiek powtarzalnego w kilku miejscach dysertacji błędu dotyczącego definicji skrótu amerykańskiego towarzystwa endokrynologii klinicznej - AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) a nie jak podaje autor „Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych (*American Association of Clinical Endocrinologist*)”. W tabeli 4 na str. 13 jest istotny błąd dotyczący nieluminalnego HER-2 dodatniego rak piersi, który według zaprezentowanej tabeli obejmuje także chore ER (+). Jest to prawdopodobnie błąd maszynowy i zamiast +/- można byłoby w celu jego uniknięcia napisać dodatni/ujemny.

W dalszej części pracy doktorant szczegółowo opisuje role poszczególnych zaburzeń metabolicznych w patogenezie raka piersi. Ta część pracy świadczy o sprawnym posługiwaniu się piśmiennictwem i wiedzy doktoranta z zakresu podejmowanego tematu.

W rozdziale drugim doktorant formułuje trzy cele pracy. W opisie celu nr 2 sugerowałbym drobną korektę redakcyjną, gdyż sformułowanie "ocena podwyższonego stężenia osoczkowego cholesterolu" nie jest jednoznaczne czy chodzi o ocenę średnich/mediany wartości stężenia czy o częstość występowania podwyższonego stężenia ponad górny zakres normy. Sugeruję przedstawienie celu jako „ocena częstości występowania podwyższonego stężenia...”. Ta drobna uwaga redakcyjna nie wpływa na zrozumiałe intencje w przedstawianych celach pracy.

Materiał stanowiła grupa 196 chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania od I do III według TNM. Wszystkie chore były leczone w Pododdziale Onkologii Kliniki Chirurgii Piersi Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2018 -2019 r. Duża grupa badana i prospektywny charakter pracy stanowi niewątpliwą atut ocenianej rozprawy doktorskiej. Kwalifikowanie do leczenia chorych w jednym ośrodku i przyjęcie tej samej w całej grupie definicji zespołu metabolicznego umożliwiło uzyskanie jednolitej i wiarygodnej dla dalszej oceny wyników grupy badanej. Procedury przeprowadzane podczas badania i metodologia są opisane szczegółowo. Przyjęte metody analizy statystycznej są prawidłowe i typowe dla tego rodzaju pracy.

W rozdziale czwartym doktorant przedstawia szczegółowo wyniki przeprowadzonych analiz. Wyniki są prezentowane głównie za pomocą tabel a sam opis wyników pracy nie jest obszerny. W tekście pracy brakuje odnośników do prezentowanych tabel (11-19) pomimo „że większość tabel umieszczona jest bezpośrednio w danym podrozdziale. W większości tabele są czytelne i dokładnie ilustrują rozkłady poszczególnych cech i zależności pomiędzy badanymi parametrami. Z obowiązku recenzenta należy nadmienić „że opisy pod niektórymi tabelami nie odpowiadają parametrom w danej tabeli (np. PR w opisie tabeli 10 i brak tej zmiennej w treści tabeli). Niektóre tabele wymagałyby korekt w celu lepszego zobrazowania wyników. Dla przykładu - w tabeli 19 żadna z kolumn ani wierszy dla rozkładu częstości nie sumuje się do 100%. Podobne obserwacje miałem dla niektórych wykresów (np. wykres 2 str.46 i nieopisana zmienna 0 i 1, równanie 1 i 2 str.45 – takie same tytuły obu równań).

W podrozdziałach opisujących korelacje pomiędzy zespołem metabolicznym i jego poszczególnymi składowymi a stanem receptora HER2 doktorant bardzo szczegółowo opisuje przeprowadzone analizy. Część opisów przeprowadzanych testów statystycznych i ich równań

mogłaby znaleźć się w rozdziale 3 dotyczącym metodologii badania a nie w rozdziale poświęconym uzyskanym rezultatom. Ze sposobu prezentacji wyników można wnioskować, że doktorant dużą rolę przykładu do metodologii statystycznej a szczegóły przedstawianych informacji (jak sumy rang analizowanych zmiennych) mogą być trudne do interpretacji dla niektórych czytelników. Świadczy to o świadomości doktoranta w zakresie metodologii przeprowadzanych analiz.

W rozdziale piątym w dyskusji jest przedstawiona interpretacja wyników rozprawy doktorskiej w odniesieniu do danych dostępnych w piśmiennictwie. Grupa badana odpowiadała pod względem analizowanych cech charakterystyce chorych na raka piersi w Polsce. Stwierdzono natomiast częstsze niż w populacji ogólnej występowanie zespołu metabolicznego, co potwierdza związek składowych zespołu metabolicznego jako czynników ryzyka występowania raka piersi. Pomimo, że nie zaobserwowano związku pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego a statusem HER-2 u chorych na raka piersi słusznie doktorant wskazuje na potencjalne wyższe ryzyko występowania kardiotoxyczności leków u chorych na HER-2 dodatniego raka piersi z współwystępującą hipercholesterolemią. Dyskusja prowadzona jest płynnie i wskazuje na umiejętność logicznego wyciągania wniosków i sprawne posługiwanie się dostępnym piśmiennictwem.

Na podstawie przeprowadzonych analiz i dyskusji w pracy sformułowane są trzy wnioski. Wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom pracy.

Piśmiennictwo zawiera 87 pozycji. Jest właściwie dobrane i odpowiada aktualnej wiedzy w badanym temacie z zastrzeżeniem, że niektóre pozycje piśmiennictwa – zwłaszcza z zakresu epidemiologii mogłyby być bardziej aktualne – zamiast poz. 5 i 6 z 2011 r. dostępne są aktualne dane epidemiologiczne z 2021 roku.

Przedstawione przeze mnie uwagi głównie o charakterze edytorsko-redakcyjnym nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji pracy. Praca zawiera wszystkie niezbędne dla przewodu doktorskiego elementy. Jest napisana w sposób umożliwiający prześledzenie prawidłowości prowadzonego badania naukowego. Analizowany w dysertacji przez lek. Igora Symonowicza temat występowania zespołu metabolicznego u chorych na raka piersi w zależności od stanu receptora HER-2 jest ważny w codziennej praktyce klinicznej a uzyskane wnioski mogą posłużyć jako podstawa dalszych badań, w tym badań nad kardiotoxycznością leków w tej grupie chorych.

W mojej opinii przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Igora Symonowicza świadczy o szerokiej znajomości tematu, umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i prawidłowego wyciągania wniosków z prowadzonych analiz a tym samym spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2023 poz.742 ze zm).

Dr hab. n. med. Adam Płuzański



The first part of the report is devoted to a general description of the project and its objectives. It is followed by a detailed account of the work done during the period covered by the report. The results of the work are then presented and discussed. Finally, conclusions are drawn and suggestions for further work are made.

CONCLUSIONS

The work described in this report has shown that it is possible to design a system which is capable of performing the required functions. The system is simple in design and easy to operate. It is also reliable and accurate. The results of the work are very satisfactory and it is hoped that they will be of use to other workers in the field. It is suggested that further work should be done on the design of the system and on the development of a more complete set of instructions for its operation.