

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO^{1,2}

Opole, 24 lipca 2023 r.

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Opolski w Opolu

²Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym
Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Igora Symonowicza

Tytuł rozprawy

**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 PACJENTKAMI CHORYMI NA RAKA PIERSI HER- 2 UJEMNEGO.**

Ocena wyboru tematu

Rak piersi (RP) jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i drugą przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych. Życiowe ryzyko zachorowania na RP wynosi u kobiet w Polsce ok. 8%, a w Europie ok. 9%.

Zespół metaboliczny (ZM), czyli współwystępowanie różnych czynników zwiększających ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2, takich jak

Rad

otyłość centralna, podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższony poziom cholesterolu oraz zaburzenia przemiany węglowodanów i lipidów w organizmie, stanowi narastający problem kliniczny i epidemiologiczny w krajach rozwiniętych. Częstość występowania ZM wśród ludzi w średnim wieku w USA i Europie szacuje się na poziomie 20 – 25%. Wszystkie wymienione czynniki prowadzą do rozwoju miażdżycy, zwiększonej krzepliwości krwi, stłuszczenia wątroby, insulinooporności i hiperinsulinemii.

Wiele danych wskazuje na silne powiązanie epidemiologiczne RP i składowych ZM, w tym występowanie w podobnej kategorii wiekowej. Związki te wykazano nie tylko w kontekście wspólnych dla obu problemów zdrowotnych czynników ryzyka, ale także na poziomie zaburzeń molekularnych. Co jest szczególnie istotne, czynniki ryzyka wystąpienia RP i ZM są w dużym stopniu modyfikowalne, bowiem są związane ze stylem życia. Pogłębianie wiedzy w tym obszarze ma istotne znaczenie dla stosowania pierwotnej profilaktyki i edukowania społeczeństw w zakresie zachowań prozdrowotnych.

W piśmiennictwie szeroko omawia się powiązania pomiędzy ZM czy otyłością a ryzykiem zachorowania na RP ER-dodatniego oraz wynikami leczenia i rokowaniem dla tej grupy chorych. Prace oceniające wspomniane zaburzenia u chorych na HER-2 dodatniego RP są nieliczne. W tym kontekście wybór tematu prowadzonych przez Doktoranta, lekarza Igora Symonowicza badań uważam za aktualny, potrzebny i mogący mieć implikacje praktyczne. Co warto podkreślić – praca ma charakter interdyscyplinarny.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 78 stron maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp, cele pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Zawarto również streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisy tabel, wykresów, równań i wzorów. Pewien niedosyt budzi brak formularza świadomej zgody na udział w badaniu oraz ankiety, którą wypełniały chore. Na stronie 28 Autor podaje, że uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania, jednak nie podaje dodatkowych informacji (jaka komisja, jaki numer zgody, kiedy wydano). Recenzentka nie poddaje w wątpliwość faktu uzyskania zgody, jednak podkreśla, że podanie wspomnianych informacji lub wręcz załączenie do manuskryptu kopii takiego dokumentu jest dobrym obyczajem.

Dod

Ocena merytoryczna

We Wstępie Autor szeroko omawia zagadnienie epidemiologii i czynników ryzyka zachorowania na RP, zarówno genetycznych jak i środowiskowych. W dalszej części bardzo precyzyjnie wyjaśnia zasady typologii RP w oparciu o ocenę ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych, status HER2 i poziom wskaźnika proliferacji Ki67. Ta część pracy wyjaśnia różnice pomiędzy poszczególnymi podtypami RP, co jest o tyle ważne, że Doktorant porównuje występowanie badanych zmiennych u chorych na raka HER2-dodatniego i HER2-ujemnego. Kolejnym omawianym zagadnieniem jest ZM. Recenzentka podkreśla szczególne walory poznawcze tej części wstępu. Doktorant przedstawił krótki rys historyczny pojęcia ZM oraz szeroko omówił liczne definicje tego problemu medycznego stosowane w różnych okresach oraz przez różne gremia ekspertów. Ważnym elementem porządkującym tę wiedzę jest tabelaryczne zestawienie omówionych definicji i kryteriów diagnostycznych (tabela 5.). Doktorant wyjaśnia, którą definicję ZM metabolicznego stosował w swoim badaniu oraz uzasadnia wybór. W pozostałej części Wstępu Autor omawia zależności pomiędzy RP a otyłością, nadciśnieniem, cukrzycą i zaburzeniami gospodarki lipidowej z szerokim uwzględnieniem niezwykle ciekawych aspektów molekularnych. Pewien niedosyt budzi brak informacji o związanych ze stylem życia czynnikach o udowodnionym wpływie na wystąpienie ZM, jak sposób odżywiania czy aktywność fizyczna.

Celem pracy badawczej Doktoranta było zbadanie częstości występowania ZM definiowanego zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Narodowego Instytutu Kardiologii (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute, NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI), otyłości wg klasyfikacji BMI oraz hipercholesterolemii, u chorych na RP i porównanie tego występowania u chorych na raka HER2-dodatniego i HER2-ujemnego.

W rozdziale Grupa Badana i Metody Badawcze w przejrzysty sposób opisano grupę chorych oraz analizowane zmienne. Zwraca uwagę, że badania były prowadzone prospektywnie, a populacja dobrana do badania była reprezentatywna (kolejne chore leczone w jednym oddziale). Grupę badaną stanowiło 196 chorych na RP niezależnie od podtypu, w stopniu zaawansowania od I do III według klasyfikacji TNM. Doktorant przedstawia kryteria rozpoznania ZM, metody oceny i pomiaru zmiennych klinicznych (masa ciała, obwód talii, ciśnienie tętnicze) i laboratoryjnych (stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, lipoproteiny o wysokiej gęstości HDL i glukozy), a także metody ustalania statusu HER2.

Wyniki pracy przedstawiono w czterech podrozdziałach dokumentujących: (1') charakterystykę badanej grupy chorych (w tym wiek, stan menopauzalny, obwód talii, występowanie poszczególnych podtypów, stopnie wyjściowego zaawansowania, metody zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego, występowanie poszczególnych składowych, przyjętej przez Doktoranta, definicji ZM), a następnie częstość występowania (2') ZM, (3') podwyższonego stężenia osocznego cholesterolu całkowitego (granica $\geq 200\text{mg/dl}$) lub leczenia hipercholesterolemii oraz (4') otyłości i/lub nadwagi wg klasyfikacji BMI u chorych na HER2-dodatniego i HER2-ujemnego RP. Autor wykazał, że występowanie ZM u chorych na RP jest częstsze niż w ogólnej populacji. Częstość występowania ZM i otyłości nie różni się istotnie pomiędzy grupą chorych na HER2-dodatniego i HER2-ujemnego RP. Autor wykazał natomiast znamienne częstsze występowania hipercholesterolemii u chorych na raka HER2-dodatniego w porównaniu do chorych na raka HER2-ujemnego. Te ostatnie wyniki stanowią ciekawą obserwacją. Autor sugeruje, iż z uwagi na kardi toksyczość leków anty-HER2 jak i częstsze występowanie chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą znalezienie tej zależności ma znaczenie kliniczne. Zapewne opisana obserwacja może stać się podstawą stworzenia hipotezy badawczej w celu prospektywnego zweryfikowania wartości tej obserwacji w większej grupie chorych. Przy obecnym stanie wiedzy trudno bowiem wyjaśnić tę obserwację na poziomie molekularnym. Co ważne, należałoby wówczas uwzględnić znaczenie frakcji cholesterolu – LDL i HDL.

Zwracają uwagę pewne niezgodności w prezentowaniu wyników, których przykłady przedstawiono poniżej:

- Autor podaje, że badanie przeprowadzono w grupie 196 chorych i taka liczba chorych jest podana w tabeli 9 na stronie 36, jednak w tabeli 11 na stronie 37 prezentującej rozkład stopnia zaawansowania liczba chorych wynosi łącznie 194. Trudno dociec, skąd taka rozbieżność;
- w tabelach 14, 15, 16, 17, 18 liczba chorych sumuje się do 178 i tutaj również nie jest to zrozumiałe. Recenzentka może się domyśleć, że u części chorych (9%?) nie pozyskano informacji o danej zmiennej, jednak nie znalazła wyjaśnienia w tekście. Tabela dzieli chore na dwie kategorie, wydawałoby się zatem, że przy takim dychotomicznym podziale, każda chora znajdzie miejsce w tabeli;



- w tabeli 23 na stronie 50 sumaryczna liczba ocenianych chorych wynosi 172 i tutaj jest podana informacja, że w odniesieniu do jednej chorej nie było możliwe ustalenie statusu HER2. Nadal jednak nie wyjaśnia to różnic – tej i powyższych;
- podpisy pod tabelą 10 na stronie 36 zawierają objaśnienie – PR – receptor progesteronowy, podczas, gdy takiej zmiennej nie ma w tej tabeli (ani w żadnej innej);
- na stronie 43 Autor podaje, iż ZM stwierdzono u 101 chorych, a u 61 go nie stwierdzono, jednak w tabeli 13, na stronie 44, dane te przedstawiono odwrotnie;
- na tejże samej stronie 43 Autor podaje liczebność grup chorych na raka HER2-dodatniego i HER2-ujemnego zgodną z wyjściowymi danymi przedstawionymi na stronie 36 (N = 196), jednak niezgodną z danymi we wspomnianej tabeli 13 na stronie 44; tutaj także brak odniesienia do jednej chorej, u której nie było możliwe ustalenie statusu HER2.

Recenzentka nie znalazła w tekście wyjaśnienia opisanych różnic liczbowych i prosi o wyjaśnienie tej kwestii podczas publicznej obrony. Doktorant podaje na stronie 43, że ZM oceniono zaledwie u 162 chorych (82,7% badanej grupy) z uwagi na brak informacji o jednym lub więcej kryteriach rozpoznania ZM. Jest to o tyle zastanawiające, że kryteria rozpoznawania ZM przyjęte przez Autora za Amerykańskim Towarzystwem Kardiologicznym i Narodowym Instytutem Kardiologii (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute, NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI) i przedstawione na stronie 29 dysertacji obejmują proste parametry kliniczne i laboratoryjne, a dane były zbierane prospektywnie. Ta kwestia również powinna zostać omówiona podczas publicznej obrony. Wspomniane niezgodności i kilka im podobnych mogły również powstać na etapie korekty i porządkowania manuskryptu, jednak utrudniają lekturę.

Dyskusja jest poprowadzona poprawnie. Doktorant porównuje badaną grupę z ogólną populacją chorych na RP w aspekcie wieku zachorowania, wieku menopauzy czy występowania raka HER2-dodatniego, i porównania te potwierdzają, że badana grupa jest reprezentatywna. W dalszej części odnosi do danych z piśmiennictwa wyniki swoich badań dotyczących częstości występowania ZM, podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, otyłości i/lub nadwagi u chorych na RP HER-2 dodatniego i HER-2 ujemnego.

Wnioski są sformułowane poprawnie i odpowiadają na postawione cele.

Boo

Ocena piśmiennictwa

Całość pracy opatrzona jest 87 pozycjami piśmiennictwa, które pochodzą z różnych obszarów tematycznych i dobrze odzwierciedlają interdyscyplinarny charakter pracy. Dobór piśmiennictwa świadczy o znajomości literatury przedmiotu, umiejętności korzystania z licznych źródeł i docenienia publikacji rodzimych.

Niektóre z pozycji to prace opublikowane w pierwszej dekadzie lub na początku drugiej dekady XXI wieku, jednak są to badania o charakterze kluczowym, co uzasadnia ich przywołanie nawet kilkanaście lat po pierwotnej publikacji. Zwraca jednak uwagę fakt, że dane Krajowego Rejestru Nowotworów przytoczono na podstawie publikacji z 2013 roku (pozycja 5. i 6.), co budzi pewien niedosyt, bowiem są dane bardziej aktualne. Również dane z badania WOBASZ opublikowanego w 2005 roku doczekały się aktualizacji w kolejnej edycji badania - WOBASZ II, przeprowadzonego 10 lat później.

Opracowanie piśmiennictwa nie jest ujednolicone; w zakresie sposobu cytowania, liczby podanych autorów, stosowania znaków interpunkcyjnych i odstępów panuje duża dowolność. W większości pozycji nie podano cyfrowych identyfikatorów pracy (doi), co jest obecnie standardem w obowiązujących sposobach cytowania (podano np. w pozycji 77). Zgodnie z przyjętymi zasadami publikacje należy cytować w jednolity sposób i zgodnie z kolejnością pojawiania się w tekście lub alfabetycznie. Stwierdzono niewłaściwe przywoływania w tekście dysertacji, których przykłady podano poniżej:

- na stronie 10 Autor opisuje różnice w zachorowalności na RP w różnych krajach europejskich (Polsce, Litwie, Estonii, Rumunii, Belgii) i przywołuje pozycje piśmiennictwa nr 17, podczas gdy pozycja poświęcona jest ZM;
- na stronie 14 Autor opisuje historię ZM i przywołuje m.in. pozycje piśmiennictwa nr 16 i 22, podczas gdy pierwsza z nich to podręcznik „Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy.”, a druga dotyczy oceny efektów leczenia chorych na raka piersi z mutacją w genie BRCA1;
- na stronie 35 Autor opisuje zastosowane metody statystyczne i przywołuje pozycje piśmiennictwa 86, i 87, podczas kiedy pozycje te nie dotyczą statystyki; pozycje traktujące o metodach statystycznych są wylistowane w spisie piśmiennictwa pod numerem 82 i 83;

- na stronie 55 Autor przytacza dane dotyczące wieku menopauzy w populacji polskiej, przywołując pozycję piśmiennictwa nr 87, która to pozycja omawia wyniki programu WOBASZ oceniającego występowanie nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat, ale nie ma tam informacji o menopauzie.

Tego typu niezgodności są częste podczas tworzenia obszernych manuskryptów i zazwyczaj nie umniejszają one wartości merytorycznej pracy, jednak mogą obniżać wartość poznawczą, bowiem uważnemu czytelnikowi znacznie utrudniają lekturę. Przydatnym jest podczas tworzenia manuskryptu stosowanie przypisów dolnych lub końcowych, co pomaga uporządkować piśmiennictwo i pozwala uniknąć takich pomyłek.

Ocena poprawności językowej

Dysertacja jest napisana poprawnym językiem z wykorzystaniem prawidłowej stylistyki i terminologii. W pracy pojawiły się jednak drobne nieprawidłowości gramatyczne i stylistyczne, których przykłady przytoczono poniżej:

- formułowanie „pacjentki chore” jest swego rodzaju pleonazmem. Recenzentka ma świadomość, że pacjentem/pacjentką może być również osoba zdrowa, jednak w kontekście omawianej dysertacji słowo „pacjentka” dotyczy tylko, i wyłącznie osób chorych. Zatem określenie „chory” w znaczeniu rzeczownikowym lub „osoba chora” jest w tym przypadku bardziej właściwe;
- podobnie pleonazmem jest sformułowanie „komórki adipocytów” na stronie 18;
- tytuł wykresu nr 3 na stronie 47 nie jest zgodny z tytułem podanym w spisie wykresów na stronie 65;
- w spisie treści na stronie 4, w pkt. 4.1. wkradły się fragmenty tekstu w postaci zdań oznajmujących opisujące tabele („Mediana wieku pacjentek w badanej grupie wynosiła 60 lat (tabela 9).” czy „Wynik HER-2 dodatni stwierdzony był u 21,9% pacjentek (Tabela 10).”).
- w punkcie 4.4.1. spisu treści pojawia się fragment opisujący tabelę („Tabela 23. dwudzielcza, podsumowująca, częstości obserwowane. Liczność oznaczona > 10 komórek”), mimo, że tabele są wylistowane (zgodnie z zasadami) w oddzielnym wykazie.

- tytuł podrozdziału 4.3.2 opisano zdaniem oznajmującym („W celu porównania czy średnie stężenie cholesterolu całkowitego różni się w badanych grupach pacjentek HER-2 dodatnich i HER-2 ujemnych, zastosowano test T-Studenta dla grup niepowiązanych.”), co odbiega od przyjętych zasad i innych tytułów w omawianej dysertacji
- odnotowano drobne niedociągnięcia edytorskie. W niektórych miejscach pojawiają się nadliczbowe odstępki między słowami czy przed znakami interpunkcyjnymi. Stosowanie akapitu i jego szerokość także cechuje pewna dowolność (np. strona 32, 55).

Uwagi językowe i edytorskie często odbierane są jako niepotrzebne i nadmierne, jednak pracę doktorską powinna cechować szczególna staranność.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarza Igora Symonowicza dotyczy ważnego zagadnienia i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a indywidualny wkład Doktoranta w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany. Doktorant wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną i potwierdził swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Końcowa całościowa ocena dysertacji jest pozytywna.

W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarza Igora Symonowicza, pt. „**Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego, podwyższonego stężenia osoczonego cholesterolu całkowitego, otyłości lub nadwagi u pacjentek chorych na raka piersi z nadekspresją/amplifikacją HER-2 w porównaniu z pacjentkami chorymi na raka piersi HER-2 ujemnego.**” wykonana w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, pod opieką promotora - dr hab. n. med. Ewy Kalinki, Profesor Instytutu spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie lekarza Igora Symonowicza do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych.

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

Łączę wyrazy szacunku
Barbara Radecka