



I KATEDRA i KLINIKA KARDIOLOGII Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Przewodniczący Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	13 -01- 2021
L. dz. RN-BM/	39/2021

Warszawa, 31 grudnia 2020 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Zbyszko Chowańca

Rozprawa doktorska lek. Zbyszko Chowańca p.t. „**Białka transportujące lipidy jako markery procesu nowotworowego u pacjentek z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego**” zrealizowana została pod kierunkiem prof. Anny Skoczyńskiej na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od kilku lat rozwijają się nowe dziedziny wiedzy medycznej: kardioonkologia (łączą w sobie kardiologiczne aspekty onkologii) czy hipertensjoonkologia (zajmującą się nadciśnieniem tętniczym w chorobach onkologicznych), a więc, *per analogiam* – można zaproponować również inną dziedzinę na pograniczu wiedzy – lipidoonkologię. Jeżeli zaakceptować taki koncept, recenzowana praca wpisuje się w ten nowy dział nauki, już na wstępie zatem budzić musi duże zainteresowanie.

Układ rozprawy jest typowy, praca ma bardzo staranną szatę graficzną, jest przejrzysta, łatwa w lekturze, opatrzona załącznikami, chociaż nie znalazłem

wśród nich fotokopii zgody komisji bioetycznej, uzyskanej na prowadzenie tego badania w 2015 roku (decyzja nr KB-693/2015 wydana przez komisję działającą przy Uczelni Kandydata). Pracy towarzyszy bogaty, aktualny wybór piśmiennictwa (185 pozycji – uwaga – drobny błąd - pozycja 10. i 69. zdublikowane), streszczenia w dwóch językach, wykaz skrótów, szkoda, że nie załączono osobnego spisu tabel i rycin. Z drobnych uwag formalnych - nie za bardzo rozumiem też, dlaczego w załączonym „wzorze zgody na udział w badaniu” pacjentki w kwestionariuszu miały wybierać pomiędzy formą „zostałam/-em” oraz „poinformowana/-y”, skoro do badania włączono tylko kobiety.

Wstęp bardzo nowocześnie przedstawia zagadnienia klasyfikacji raka gruczołu sutkowego, epidemiologię schorzenia, czynniki ryzyka, aktualne standardy postępowania. W osobnym rozdziale przedstawiono syntetycznie podstawy aktualnej wiedzy lipidologicznej, w tym również informacje o białkach transportujących estry cholesterolu (CETP) i fosfolipidy (PLTP), chociaż Doktorant, być może przez skromność, nie cytuje tutaj swojej własnej pracy indeksowanej w PubMed Medline na ten temat, bardzo interesującej w kontekście podjętej tematyki badawczej, jak i pośrednio wskazującej, że zagadnienia poruszane w doktoracie są owocem co najmniej kilkuletnich przygotowań teoretycznych (Plasma lipid transfer protein s: The role of PLTP and CETP in atherogenesis. Chowaniec Z, Skoczyńska A. Adv Clin Exp Med. 2018;27(3):429-436).

Białko CETP jest być może nawet bardziej znane lekarzom praktykom niż białko PLTP, bowiem to pierwsze miało się stać jeszcze kilka lat temu przedmiotem naszej ingerencji farmakologicznej, chociaż testowane leki (torcetrapib, dalcetrapib, ewacetrapib, anacetrapib) poza silnym efektem podwyższania HDL-cholesterolu nie okazały się polepszać rokowania sercowo-naczyniowych chorych. Co interesujące, na co wskazuje Doktorant we wstępie, nadal nie jasna jest do końca fizjologiczna rola zarówno CETP, jak i tym bardziej PLTP, chociaż wiele wskazuje na ich kluczowe znaczenie w aterogenezie oraz pomocnicze – w zjawiskach odporności i toczącego się procesu zapalnego, a możliwe i najmniej udokumentowane – również w regulacji procesów nowotworzenia.

Stąd też, tak celnym wydaje się wybór obiektu badań w pracy Doktoranta. Głównym celem rozprawy jest bowiem ocena stężeń CETP i PLTP w surowicy u pacjentek z rozpoznaniem nowotworem gruczołu sutkowego. Cele szczegółowe, w liczbie pięciu, przedstawiono na stronie 39, a wśród nich zwraca uwagę skoncentrowanie się na białkach CETP i PLTP, ale również na ogólnym lipidogramie pacjentek z rakiem piersi i enzymach regulujących metabolizm lipidów: lipazie lipoproteinowej (LPL) i acylotransferazie lecytynowo-cholesterolowej (LCAT).

Badaniem objęto 135 kobiet z rakiem piersi z Dolnośląskiego Centrum Onkologii oraz 90 kobiet bez rozpoznania nowotworu, tworzących grupę kontrolną. Grupa kobiet z rakiem piersi jest zapewne typowa dla polskich warunków, porównywalna z każdym innym regionem kraju, może być ekstrapolowana na opis większości takich pacjentek, a więc warto odnotować, jak słaba jest w Polsce opieka internistyczno-kardiologiczna nad takimi kobietami. Hipercholesterolemię w tej średnio 55-letniej grupie kobiet rozpoznawano u 80% z nich, a statyny podawano u niespełna 6%.

Wszystkim uczestniczkom badania wykonano pogłębioną analizę lipidogramu, obejmującą nie tylko oznaczenie cholesterolu całkowitego, HDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, triglicerydów i LDL-cholesterolu, ale również ocenę stężenia subfrakcji HDL₂, HDL₃, LPL, LCAT, CETP oraz PLTP. Wszystko to opisano bez zastrzeżeń w rozdziale materiał i metody. Użyte w analizie metody statystyczne również uznać należy za dobrze dobrane i standardowe dla podobnych zbiorów danych. Wyniki badań podane są w usystematyzowanych tabelach i na rycinach, przedstawione czytelnie, a największe wrażenie w trakcie lektury niewątpliwie pozostawia wysokie pole pod krzywą ROC dla białka PLTP jako markera nowotworowego raka piersi (0,994), białka CETP (0,856), mniejsze dla LCAT (0,759) i praktycznie brak takiej markerowej wartości prognostycznej dla LPL (0,514). Te właśnie wyniki w pełni uzasadniają tytuł dysertacji.

Inne konkluzje pracy są łatwe do przewidzenia, w kontekście znanej wcześniej wiedzy o czynnikach ryzyka raka piersi: badane pacjentki miały istotnie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, znamienne obniżone stężenia HDL cholesterolu, wyższe stężenia non-HDL cholesterolu. Te fakty znane są z wielu

innych prac analizujących wyniki badań laboratoryjnych pacjentek z rakiem gruczołu sutkowego. Interesujące, bo rzadziej dotąd opisywane, jest jednak stwierdzenie niższego stężenia HDL₂, a przede wszystkim niższych stężeń białek transportujących CETP i PLTP, podobnie jak LCAT oraz LPL. Rzuca to niewątpliwie nowe światło na biologię tego właśnie nowotworu. CETP, PLTP oraz w mniejszym stopniu, LCAT okazały się wysoce czułe i swoiste wobec obecności raka piersi.

Bardzo ambitnym zamierzeniem, była ocena zaburzeń lipidogramu w zależności od stopnia zaawansowania i biologii nowotworu, rozpoznania histopatologicznego, stopnia złośliwości, grading'u, rodzaju zastosowanego leczenia, rokowania determinowanego decyzją o przyjętej strategii leczniczej (radykalna vs paliatywna). Wiadomo jednak, że analiza taka byłaby zapewne możliwa dopiero w bazach danych obejmujących dziesiątki tysięcy kobiet z rakiem piersi, a nie grupę 135 pacjentek. Dlatego też nie przywiązywałbym aż takiej wagi do poczynionych wrywkowych obserwacji dotyczących np. związku LPL ze statusem receptorowym HER2 czy PLTP z zaawansowaniem nowotworu w skali TNM w badanej grupie. Dobrze zatem, że Doktorant koncentruje się na ważniejszym wyniku pracy – potencjalnej roli białek transportujących lipidy jako markerów procesu nowotworowego w raku piersi.

Dyskusja otrzymanych wyników na stronach 81-94 prowadzona jest dojrzałe. Doktorant słusznie zauważa, że zaobserwowane niskie osoczowe stężenia m.in. PLTP u kobiet z rakiem piersi muszą być interpretowane z dużą ostrożnością, bowiem może to mieć różne przyczyny – np. hipotetyczną kumulację PLTP w komórkach nowotworowych z następczym obniżeniem PLTP pozakomórkowo. Aż prosi się uzupełnienie tych badań o wewnątrzkomórkową ekspresję tych białek w komórkach nowotworowych, jak i poszerzenie grupy badawczej. Być może zatem w dyskusji brakuje mi małego podrozdziału o ograniczeniach pracy.

Dyskusję kończy 6 wniosków, spośród których wniosek czwarty („*oznaczanie stężeń białek PLTP oraz CETP w surowicy, obok oznaczeń uznanych markerów, może służyć jako laboratoryjne badanie przesiewowe raka piersi*”) ma największe implikacje praktyczne, chociaż pozostaje właściwie

postulatem rozpoczęcia kolejnego, prospektywnego badania. Recenzent uważa, że przedstawione na str. 95 wnioski są uzasadnione i odpowiadają zaprezentowanym wynikom, chociaż *de facto* nie odpowiadają one literalnie celom szczegółowym, zaprezentowanym na str. 39. Spośród tych celów, na cel 1,2 i 3 odpowiada wniosek 3, 4 i 6, a na cel 4 i 5 – wniosek 1 i 2. Oznacza to, że wniosek 5. („*potrzebne są dalsze badania związku między stężeniem białek CETP i PLTP, a występowaniem nowotworów innych narządów*”) nie jest, w mojej ocenie potrzebny, nie odpowiada celom pracy, ani jej wynikom, chociaż rozumiem, że był pewnym zamknięciem rozważań prowadzonych w dojrzałej dyskusji pracy.

Nie mam uwag merytorycznych do przeprowadzonego badania. Drobne błędy nomenklaturowe – stosowanie nieprawidłowych, niezgodnych z polskim mianownictwem farmakologicznym nazw leków („cerivastatyna” zamiast ceriwasatyna czy „irinotecan” zamiast irinotekan), trochę slangowe określenia: „poziom LDL”, „poziom HDL”, „poziom leptyny”, „poziom insuliny”, „poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu”, zamiast stężenie, uprzykrzyły mi trochę lekturę, ale w żaden sposób nie zmieniają wysokiej oceny pracy.

Nie znajduję innych istotnych wad przeprowadzonego badania, ale, poza jednym wnioskiem, zabrakło mi w pracy kilku zdań na temat perspektyw tego obszaru badawczego, postulatów dalszych badań, implikacji swoich odkryć, czy dalszych zamierzeń badacza. W związku z tym proszę Doktoranta o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do trzech pytań, bazując na jego eksperckiej wiedzy z tematu dysertacji:

- Czy w świetle nabytej wiedzy, jak i szerokich badań literaturowych, Doktorant widzi przesłanki do podjęcia badań nad inhibitorami CEPT w raku piersi w przyszłości? Czy może to być „ratunek” dla tej grupy leków zarzuconej obecnie w lipidologii?
- Czy spośród trzech związków o wysokiej wartości prognostycznej co do rozpoznania raka gruczołu sutkowego (PLTP, CETP, LCAT), abstrahując od opisanej wartości współczynnika AUC, któryś powinien być preferowany w dalszych badaniach? Ze względu na koszt oznaczeń? Łatwość przeprowadzania badań?

- Czy w świetle przedstawionych doświadczeń nadszedł już czas, aby u osób z chorobą nowotworową postulować poszerzenie rutynowego lipidogramu o dodatkowe frakcje, enzymy, białka metabolizmu i transportu lipidów? Jeżeli tak, to które w przyszłości powinny się tam znaleźć?

Uwagi formułowane powyżej w tej recenzji, jak i trzy pytania, niezależnie od odpowiedzi, które na nie padną, nie zmieniają i nie zmienią mojej bardzo pozytywnej oceny tej dysertacji. W chwili sporządzania recenzji (31.12.2020), baza PubMed MEDLINE po wpisaniu hasła „*breast cancer*” i dodania do nich słów kluczowych „PLTP, CEPT, LCAT, LPL” identyfikowały odpowiednio: 2, 7, 5 i 34 rekordy. Świadczy to o wyjątkowym nowatorstwie prowadzonych badań i stąd mój apel o jak najszybszą ich publikację w piśmie indeksowanym na liście filadelfijskiej. Jak gorący jest to temat naukowych odkryć, świadczyć może nie zacytowana przez Doktoranta praca opublikowana przed kilkoma dniami (Hyong-Min P, et al. BMB Rep 2020 Dec;53(12):664-660), w której autorzy w modelu eksperymentalnym identyfikują właśnie LCAT jako białko o niezwykle wysokiej ekspresji w przypadku agresywnego raka piersi. Pracę tę na pewno uwzględni w przygotowywanej publikacji.

Te właśnie przesłanki – nowatorstwo podjętych badań, niezwykła aktualność i potencjalne implikacje kliniczne uzyskanych wyników dla najważniejszego z punktu widzenia epidemiologii nowotworu u kobiet – stanowią dla mnie powód dla **wnioskowania o wyróżnienie pracy**.

Podsumowując zatem moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, chciałbym przede wszystkim pogratulować Doktorantowi, Promotorowi – prof. Annie Skoczyńskiej, tej bardzo interesującej dysertacji. Stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Zbyszko Chowańca p.t. „**Białka transportujące lipidy jako markery procesu nowotworowego u pacjentek z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego**” stanowi rzetelnie i samodzielnie przeprowadzone oryginalne badanie kliniczne, stąd też składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji uchwałą z dnia 10.12.2020, wniosek o

dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu. **Jednocześnie, w związku z powyżej dokonanymi uwagami, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z późn. zm., w tym z 2017 r., poz.1789, z późn. zm.).

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC



Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796