

Bydgoszcz, dnia 15.02.2021

Dr hab. n med. Maciej Nowacki prof. UMK  
Katedra Chirurgii Onkologicznej,  
Wydział Nauk o Zdrowiu,  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Ocena rozprawy doktorskiej  
lek. med. Zbyszko Chowaniec**

**"Białka transportujące lipidy jako markery procesu  
nowotworowego u pacjentek z rozpoznaniem raka gruczołu  
sutkowego"**

Promotor: *prof. dr hab. n med. Anna Skoczyńska*

Praca doktorska o klasycznym układzie monografii przedstawiona do recenzji została przygotowana przez lek. med. Zbyszko Chowańca. Praca nosi tytuł: "**Białka transportujące lipidy jako markery procesu nowotworowego u pacjentek z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego**" i została opracowana pod opieką naukową promotor- Prof. dr hab. n. med. Anny Skoczyńskiej.

Recenzowana dysertacja ma typowy układ dla prac doktorskich przedstawianych w formie monografii i obejmuje: wstęp odpowiednio określający przesłanki podjętego tematu, precyzyjne sformułowane cele, opis materiałów i metod, wyczerpujący opis uzyskanych wyników zilustrowanych rycinami i tabelami, dyskusję odnoszącą się do wyników badań o pokrewnej tematyce i interpretację – niekiedy hipotetyczną, wyników własnych, podsumowanie oraz wnioski.

Dysertacja liczy łącznie z piśmiennictwem, wykazem skrótów, ankietą informacyjną i wzorami zgód na badanie i wykorzystanie materiału 124 strony, z tego 31 stron stanowi wstęp który opiera się w głównej mierze na aktualnej, nowoczesnej wiedzy w pełni przedstawiającej w sposób jasny i odpowiednio uporządkowany tematykę którą zajął się doktorant. Kolejne 3 strony obejmuje opis celów pracy i uzasadnienie podjęcia się tematyki pracy. W tym dziale autor nie tylko opisał główne założenia i hipotezy badawcze ale także w sposób szczegółowy określił konkretne cele rozprawy. Rozdział Materiał i metody liczy łącznie 8 stron na których autor szczegółowo zdefiniował i scharakteryzował badaną populację pacjentek, przedstawił precyzyjnie informacje na temat wykorzystanego sprzętu i odczynników jak i zaprezentował w sposób zwarty i przystępny metodologię analizy i oceny w tym także statystycznej. Wyniki prac badawczych autor zawarł w 32 stronach, dyskusja i omówienie wyników zajęła zaś 14 stron. Wnioski przedstawiono na jednej stronie. Pracę oparto na 185 pozycjach najnowszego piśmiennictwa w pełni wyczerpującego najważniejsze aspekty współczesnej wiedzy medycznej dotyczącej tematyki doktoratu. Ponadto Doktorant zamieścił w sposób przejrzysty i prawidłowo dobrany wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin. Rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Została zachowana poprawna proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Praca jest napisana w sposób jasny, zrozumiałym językiem, ilustrowana wieloma dobrze opisanymi tabelami i wykresami, starannie opracowana pod względem edytorskim.

Recenzowana monografia dotyczy oceny stężeń białek transportujących estry cholesterolu (CTP) i fosfolipidy (PLTP) w surowicy u pacjentek z rozpoznaniem nowotworem gruczołu sutkowego.

Autor w bardzo przemyślany i istotny dla aktualnych rozważań badawczych w dziedzinie onkologii i nauk podstawowych dokonał określenia celów szczegółowych doktoratu ujmując je w następujących 4 punktach:

1. ocena związku między obecnością aktywnej choroby nowotworowej piersi a stężeniem białek CETP i PLTP, a także enzymów regulujących metabolizm lipidów; lipazy lipoproteinowej (LPL) i acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT).

2. ocena związku między stężeniem białek CETP i PLTP, a zaawansowaniem raka piersi.

3. analiza przydatności oznaczeń CETP i PLTP, a także LPL i LCAT surowicy jako markerów występowania raka piersi.

4. ocena lipidogramu i związku między stężeniem białek transportujących lipidy a lipidami u kobiet z rozpoznaniem rakiem piersi.

Doktorant ponadto już w części dotyczącej uzasadnienia podjętej przez niego tematyki badawczej uwzględnił wszystkie istotne dla dalszych etapów rozprawy i poszczególnych analiz wątki tj: wpływ wieku, BMI, palenia papierosów, nadużywania alkoholu i danych dotyczących lipidogramu. Zastrzegając na wstępie główne kryteria analizy bazujące na informacjach dotyczących stopnia zaawansowania klinicznego, typu histologicznego nowotworu, wskaźnika proliferacji oraz rodzaju zastosowanego leczenia, w tym lipolipemizującego i przeciwnowotworowego.

Autor we wstępie rozprawy doktorskiej szczegółowo wykazał zasadność podjętej tematyki jak i w sposób przejrzysty i przystępny po przedstawieniu podstawowych zagadnień jak czynniki raka piersi, diagnostyka raka piersi, oraz leczenie i monitorowanie, oraz wyjaśnił rolę, strukturę i znaczenie lipidów w organizmie oraz ich związek z chorobami nowotworowymi. Poszczególne aspekty każdorazowo autor konfrontuje we wstępie z najnowszymi doniesieniami naukowymi jak i najważniejszymi rekomendacjami i wytycznymi onkologicznymi jak ustalenia z Sankt Galen oraz popiera dane ważnymi i istotnymi danymi wywiedzionymi z krajowego rejestru chorób nowotworowych i międzynarodowych zestawień statystycznych. W dalszych częściach wstępu zostały przedstawione aspekty zaburzeń metabolizmu lipidów jak i bezpośredniej roli lipidów i ich diagnostyki u pacjentów leczonych

onkologicznie. Autor w sposób zwięzły opisał tutaj podstawowe i kluczowe wiadomości dotyczące lipidów jak i płynnie przeszedł do opisów najistotniejszych dla ocenianej rozprawy doktorskiej białek PLTP i CETP.

W zakresie analizowanego materiału i metod uwagę zwraca duża grupa badawcza obejmująca 225 kobiet. Grupa ta została podzielona na 135 kobiet z rozpoznaniem nowotworu gruczołu sutkowego (raki w stopniu zaawansowania IA do IV) i 90 kobiet z grupy kontrolnej, u których nie rozpoznano choroby nowotworowej. Kryterium włączenia do badania były: histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu sutkowego, aktywnie leczona choroba nowotworowa, dobry stan sprawności (ECOG 0-2), płeć żeńska i podpisanie formularza świadomej zgody. Kryteriami wykluczającymi zaś były: brak aktywnie leczonej choroby nowotworowej, współwystępowanie innej choroby nowotworowej niż rak piersi, zły stan ogólny (ECOG 3), oraz brak zgody na udział w badaniu.

Prace prowadzono w oparciu o reprezentatywną statystycznie i uzasadnioną naukowo grupę pacjentek w wieku od 22 do 80 lat leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu, w Oddziale Onkologii Klinicznej i Breast Unit a procedury biochemiczne i badawcze zostały przeprowadzone w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego z Oddziałem Onkologii Klinicznej UM we Wrocławiu w ramach projektu ST-A210.16.038.

Wszystkie poszczególne etapy przygotowań jak i przeprowadzenia prac w tym na etapie przygotowawczym jak dobór i podział grup; etapie badawczym jak dobór odczynników i sprzętu, a w końcu analitycznych zostały prawidłowo dobrane i odpowiadają najnowocześniejszym standardom badawczym w zakresie podjętej tematyki.

U wszystkich badanych oznaczano parametry gospodarki lipidowej, stężenie cholesterolu całkowitego, zawartego we frakcjach HDL, non-HDL i LDL, a także subfrakcjach HDL<sub>2</sub> i HDL<sub>3</sub> oraz trójglicerydów, stężenia LPL i LCAT oraz białek transportujących lipidy CETP i PTP w surowicy.

Przeprowadzone przez doktoranta badania wykazały że w grupie pacjentek z rozpoznaniem raka piersi w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdza się wyższe stężenie cholesterolu całkowitego ( $p < 0.001$ ) przy obniżonym poziomie frakcji HDL ( $p < 0.01$ ) i jego subfrakcji HDL<sub>2</sub> ( $p < 0.001$ ), wyższe stężenie cholesterolu LDL ( $p < 0.001$ ) i non-HDL ( $p < 0.001$ ). Ponadto w pracy wykazano że stężenia białek transportujących lipidy surowicy były znacząco ( $p < 0.0000$ ) niższe w grupie badanej niż w kontrolnej, podobnie jak stężenia białek

enzymatycznych LPL i LCAT. Na podstawie analizy statystycznej wykazano wysoką czułość i swoistość białek PLTP, CETP i LCAT w grupie pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników przeprowadzona została prawidłowo dobranymi narzędziami statystycznymi.

Na uwagę zasługuje bardzo bogata i skrupulatna prezentacja wyników na licznych wykresach oraz w szeregu opracowań tabelarycznych, która w istotny sposób ułatwia analizę przedstawionych danych. Dane te Lek. Zbyszko Chowaniec skonfrontował w szerokiej dyskusji odnosząc się do pełnego przekroju najnowszych prac i międzynarodowych doniesień, w tym od publikacji odnoszących się do podstawowych zagadnień biochemicznych i fizjologicznych po szczegółową analizę prac czysto klinicznych z zakresu onkologii i związanych z tematyką markerów nowotworowych.

Wnioski po przeprowadzonej całościowej analizie wyników i dyskusji doktorant zawarł w 6 punktach w pełni korespondujących z założonymi celami pracy i przeprowadzonymi badaniami stwierdzając że:

1. u kobiet z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego dochodzi do zaburzeń metabolizmu lipidów a wzrost stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, przy spadku stężenia frakcji HDL i subfrakcji HDL<sub>2</sub> wskazuje na aterogenny charakter zmian,
2. zmiany stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji u kobiet z rozpoznaniem raka gruczołu sutkowego mogą być następstwem hamowania szlaków enzymatycznych LCAT i LPL oraz białek transportujących lipidy w surowicy.
3. białka CETP, PLTP i LCAT cechują się wysoką czułością i swoistością wobec obecności raka piersi,
4. oznaczanie stężeń białek PLTP i CETP w surowicy, obok oznaczeń uznanych markerów (CA 15-3, CEA, p53), może służyć jako laboratoryjne badanie przesiewowe raka piersi,
5. potrzebne są dalsze badania związku między stężeniem białek CETP i PLTP, a występowaniem nowotworów innych narządów.
6. Potrzebne są dalsze badania zależności stężeń CETP, PLTP, LCAT i LPL od rodzaju zastosowanego leczenia i jego skuteczności w przypadku rozpoznania aktywnego procesu nowotworowego gruczołu sutkowego.

Należy stwierdzić że zarówno wyniki badań jak i prawidłowo przedstawione wynikające z nich określone wnioski dostarczyły kolejnych istotnych danych naukowych wpisujących się w nurt badań nie tylko nad rolą lipidów ale także tych dotyczących możliwości tworzenia metod

monitorujących i diagnostycznych w onkologii klinicznej które bazują na łatwo dostępnych potencjalnych markerach nowotworowych. Wnioski wywiedzione przez doktoranta mają pełne uzasadnienie nie tylko w przeprowadzonych badaniach i uzyskanych wynikach ale w pełni odnoszą się do aktualnie publikowanych danych przez innych autorów.

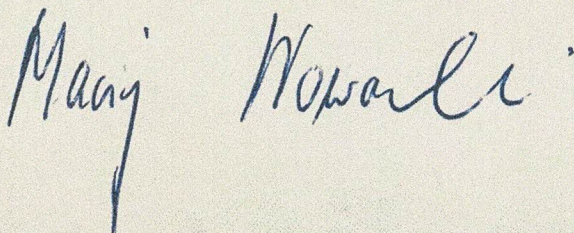
Podsumowując uważam przedstawioną mi pracę za bardzo wartościową zarówno pod kątem naukowym jak i możliwych przyszłych zastosowań uzyskanych wyników badań w postępowaniu klinicznym nie tylko w zakresie onkologii klinicznej. Bardzo ważnym wkładem naukowym doktoranta do ogólnie-toczącej się dyskusji na temat rozwoju diagnostyki nowotworów piersi i ich leczenia jest przedstawienie danych naukowych opartych na polskiej populacji. Danych tego typu w pracach krajowych jest ciągle mało co stanowi istotny problem nie tylko dla opracowań epidemiologicznych ale także mogących mieć wpływ na tworzenie nowych schematów diagnostyki i monitorowania raka piersi dla populacji polskich kobiet.

Rozprawa doktorska lek. med. Zbyszko Chowańca spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim określone w art.13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. Zm.) w związku z czym wnioskuję o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto ze względu na bardzo wartościowy wkład w naukę prezentowanego materiału jak i ze względu na profesjonalne i ponad przeciętne przygotowanie manuskryptu **zwracam się do szanownej Rady z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

*Z wyrazami szacunku*

*Dr hab. n. med. Maciej Nowacki, prof. UMK*

Handwritten signature of Maciej Nowacki in blue ink.