

Prof. dr hab. Katarzyna Gruszczyńska
ZDO Katedry Radiologii i Med. Nuklearnej
Wydz. Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Magister Joanny Sobczyk

na temat:

**WPŁYW LECZENIA UZUPEŁNIAJĄCEGO NA SKŁAD MASY CIAŁA ORAZ GĘSTOŚĆ KOŚCI
Kobiet operowanych z powodu raka piersi**

napisanej pod kierunkiem promotora: Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Urbanika

oraz promotora pomocniczego: Dr n.med. Ewy Dziurzyńskiej - Białek.

1. Podstawa opracowania recenzji: recenzję opracowałam na podstawie pisma Prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, Prof. dr hab. n. med. Artura Mazura, w którym zawarto informacje na temat uchwały Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego z dnia 15.10.2020r. o wyznaczeniu recenzentów w przewodzie doktorskim, magister Joanny Sobczyk w dyscyplinie nauk o zdrowiu.

2. Ocena wyboru tematu

Temat rozprawy przedstawionej przez mgr Joannę Sobczyk uważam za aktualny i ważny z punktu widzenia klinicznego. Rak piersi to problem społeczny. Nie ma chyba osoby, która nie zna osobiście kogoś leczonego z powodu tej choroby, ponieważ to najczęściej występujący nowotwór u kobiet. Zachorowalność na raka piersi wzrasta na całym świecie. Najczęściej chorują kobiety po 50 roku życia, ale rośnie też zachorowalność w młodszych grupach wiekowych. Ostatnia dekada przyniosła duży wzrost wiedzy na temat biologii tego nowotworu. Istnieją skuteczne sposoby diagnostyki i leczenia: odsetek 5-letniego przeżycia w Europie zachodniej to około 80 – 90%. Niestety, w Polsce, w przeciwieństwie do innych krajów, wzrostowi zachorowalności na raka piersi towarzyszy wzrost śmiertelności, (o około 7,2% w latach 2010-2016). Obecnie w Polsce diagnozę raka piersi stawia się u około 18-19 tys. kobiet rocznie, a umiera ok. 6 tysięcy. Przyczyny tego stanu są różne, między innymi brak sukcesu programów profilaktycznych i niedofinansowanie systemu. Jedną z pacjentek,

znana mi młoda kobieta z potrójnie negatywnym rakiem obu piersi, zwierzyła się, że cały czas jest o krok za chorobą, a chciałaby być krok przed. Wszelkie działania zwiększające wiedzę na temat raka piersi są istotne

W ostatnich latach, poza diagnostyką i leczeniem raka piersi wzrasta zainteresowanie poprawą jakości życia leczonych kobiet. Publikowane są wytyczne na temat powikłań leczenia (np. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologii z 2020r. na temat komplikacji kardiologicznych leczenia onkologicznego). Rozprawa doktorska mgr Joanny Sobczyk wpisuje się doskonale w ten trend.

3. Określenie celu i sposobów realizacji pracy.

Doktorantka postawiła sobie za cel zbadanie wpływu różnych rodzajów leczenia onkologicznego na skład masy ciała i gęstość kości u kobiet operowanych z powodu raka piersi. Przyjęła założenie, że chemio, radio i hormonoterapia stosowane w raku piersi wpływają negatywnie na cały metabolizm, co powinno wpływać na parametry składu ciała mierzone za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej. Cel główny Doktorantka podzieliła na 6 szczegółowych, mierząc poszczególne parametry: gęstość mineralną kości BMD, wskaźniki T score i Z score, (porównujące gęstość mineralną kości z normą w populacji odpowiednio: młodych dorosłych oraz osób w tym samym wieku), skład masy ciała (całkowity, strony zdrowej i chorej) oraz masę i objętość trzewnej tkanki tłuszczowej (VAT).

Materiał stanowiło 60 kobiet operowanych z powodu raka piersi. Podzielone zostały na równe dwie grupy: pierwszą operowanych i następnie leczonych chemio, radio i hormonoterapią oraz drugą: leczonych radio i hormonoterapią. Kryteria włączenia to wiek chorych i sposób terapii, kryteria wyłączenia: leczenie paliatywne, przeciwwskazania do badań densytometrycznych, choroby przewlekłe i endoprotezy oraz brak zgody na udział w badaniu.

Praca była progresywna, co jest jej dużym atutem, skład masy ciała był badany dwukrotnie: przed oraz około 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym. Uzyskane wyniki były porównane w obu grupach kobiet.

4. Ocena układu pracy i strony edytorskiej

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych przedstawiona przez mgr Joannę Sobczyk ma formę manuskryptu liczącego 117 stron. Układ pracy jest typowy, zawiera, poza spisem treści i wykazem skrótów, 10 rozdziałów, 34 tabele i 11 rycin. Rozdział pt.: "Wstęp", liczy 34 strony, poprzedzony jest krótkim wprowadzeniem. Doktorantka omawia epidemiologię, etiologię i objawy kliniczne raka piersi. Przedstawia diagnostyczne badania obrazowe (mammografię RTG, sonomammografię i mammografię MR), system raportowania raka piersi BI-RADS, (w tabeli 2 na stronie 18 jest pomyłka: BI-RADS 4 opisany jest jako zmiana bez cech złośliwości). Następnie omawiane są sposoby diagnostyki patomorfologicznej, różne rodzaje biopsji guza (BAC, BG, VACB i śródoperacyjna) i biopsja

węzła wartowniczego. W kolejnym podrozdziale wstępu omawiane są aktualne klasyfikacje raka piersi ze względu na stopień zaawansowania klinicznego (cTNM) i patologicznego oraz podział molekularny. Następnie opisane są sposoby leczenia raka piersi, częściej stosowane schematy leczenia i powikłania leczenia uzupełniającego, w tym wpływ radio, chemio i hormonoterapii na kości. Ten wątek rozwinięty jest w osobnym podrozdziale pt.: rak piersi i osteoporoza, gdzie Doktorantka podaje również definicję i wymienia przyczyny osteoporozy. Mój niedosyt budzi brak omówienia wpływu ruchu i aktywności fizycznej oraz metabolizmu wit. D na profilaktykę osteoporozy (na ten temat jest wzmianka w dyskusji). Kolejna część wstępu poświęcona jest metodom pomiaru kości i składu ciała. Doktorantka omawia dwuenergentyczną absorbcjometrię rentgenowską, budowę aparatu DXA, wskazania, przeciwwskazania i sposób przeprowadzenia badania, podaje sposoby interpretacji wyników, omawiając szczegółowo poszczególne parametry składu ciała. Doceniam wartość dydaktyczną wstępu. Część na temat raka piersi jest merytoryczna i aktualna. Widoczny jest wysiłek włożony w jej napisanie, tym bardziej, że przedstawiona rozprawa jest pracą kliniczną, a Doktorantka nie jest lekarzem, w związku z czym problem raka piersi wymagał od niej uzupełnienia wiedzy na tak trudny temat.

Po wstępie kolejne rozdziały zawierają cele pracy i następnie materiał i metodykę badania. W materiale przedstawiona jest grupa badana i jej podział ze względu na schematy leczenia i kryteria włączenia i wyłączenia. W rozdziale dotyczącym metodyki przedstawiony jest sposób pomiaru gęstości mineralnej kości z użyciem aparatu Luna iDXA (GE) oraz szczegółowo omówione są mierzone w badanej grupie pacjentek parametry składu ciała. Następnie opisano metody analizy statystycznej. Metodyka jest przedstawiona dokładnie, umożliwiając powtarzalność pracy naukowej. Kolorowe ryciny pozwalają na dokładne zapoznanie się ze sposobem pomiaru składu ciała. Nie znalazłam wzmianki na temat zgody komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania.

Stosując się do projektu pracy i opracowanej metodyki, Doktorantka przedstawiła wyniki analiz składu ciała w grupie kobiet po operacyjnym leczeniu raka piersi, poddanych dwóm rodzajom leczenia uzupełniającego. Podział rozdziału na podrozdziały odpowiadające celom szczegółowym pracy ułatwia orientację. Jako pierwsze opracowane są wyniki pomiarów grupy A, leczonej chemio, radio i hormonoterapią; następnie grupy B, leczonej radio i hormonoterapią. Wyniki przedstawione są na 22 stronach, przy użyciu 22 tabel. W tabelach zestawione są wyniki parametrów masy ciała przed i po leczeniu w poszczególnych grupach, następnie porównano zmiany wartości poszczególnych parametrów pomiędzy grupami w wyniku leczenia. Tabele w czytelny sposób przedstawiają średnie wyniki, ich medianę i kwartyle; różnice istotne statystycznie są zaznaczone(*), a najważniejsze wyniki są krótko przedstawione w sposób pisemny. Całość jest czytelna i odpowiada założonym celom.

Kolejny rozdział pracy to omówienie wyników - dyskusja. Liczy 10 stron, układ rozdziału odpowiada kolejności wyników. Na podstawie wyników autorka sformułowała 8 wniosków, z których 6 odpowiada bezpośrednio celom, a dwa kolejne są podsumowaniem całej pracy. Kolejny rozdział to obszerna bibliografia, składająca się z 275 pozycji: artykułów i źródeł

internetowych, w tym aktów prawnych. Piśmiennictwo jest aktualne, zamieszcza najważniejsze pozycje na opracowany temat, przede wszystkim cytowane są artykuły z ostatnich lat. Manuskrypt kończy się streszczeniami w języku polskim i angielskim, spisem tabel i rycin. Rozprawa doktorska mgr Joanny Sobczyk jest obszerna, napisana zgodnie z zasadami prac naukowych, czytelna i estetyczna. Ryciny i tabele zwiększają walory pracy, która spełnia wymagania odnośnie rozpraw doktorskich i świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę.

5. Ocena poziomu merytorycznego i naukowego pracy

Problem naukowy, którym zajęła się mgr Joanna Sobczyk: oceny składu ciała u kobiet po operacji raka piersi i leczeniu uzupełniającym jest ważny klinicznie i społecznie. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem wykrywanym u kobiet. Powikłania leczenia onkologicznego mogą być przyczyną śmierci u osób leczonych z powodu choroby nowotworowej, a na pewno przyczyniają się do obniżenia jakości życia. Przedstawiona do recenzji praca doktorska zwiększa wiedzę na ten temat i potencjalnie może wpłynąć na sposób wtórnej profilaktyki u kobiet po leczeniu raka piersi. Doktorantka jako metodę diagnostyczną wykorzystała najbardziej aktualną i równocześnie dostępną metodę pomiaru składu ciała i gęstości kości - dwuenergetyczną absorbcjometrię rentgenowską. To świadczy o nowatorskim podejściu Doktorantki do tematu, ponieważ na ogół metoda ta jest stosowana u starszych kobiet w diagnostyce osteoporozy. W swojej pracy zbadała kobiety po operacyjnym leczeniu raka piersi, u których stosowano dwie metody leczenia uzupełniającego: chemio, radio i hormonoterapię oraz radio i hormonoterapię. I tu moje pierwsze pytanie do Doktorantki – dlaczego zdecydowała się porównywać właśnie takie schematy leczenia, które różnią się zastosowaniem chemioterapii a nie hormonoterapii, co wydawałoby się bardziej oczywiste? Wpływ hormonoterapii na rozwój osteoporozy i skład masy ciała jest znaczący i omówiony we wstępie i dyskusji. Natomiast wpływ zastosowanej chemioterapii, (Adriamycyna i Cyklofosamid – 4 kursy), na metabolizm jest pośredni, związany z apoptozą i niszczeniem DNA komórek. Takie podejście do tematu, które wybrała Doktorantka jest bardziej nowatorskie, ale zarazem trudniejsze.

Mam też pytanie o kryteria włączenia i wyłączenia: badano kobiety w wieku 45 do 75 lat. Na stronie 81 w dyskusji Doktorantka zaznacza, że były to kobiety po menopauzie, co jednak nie jest ujęte w kryteriach włączenia, a mogło mieć wpływ na gęstość wyjściową kości. Również w ostatnim zdaniu dyskusji Doktorantka zaznacza, że pacjentki nie przyjmowały bifosfonianów ani witaminy D, które zaburzają pomiary BMD – ten aspekt też nie jest ujęty w kryteriach włączenia i wyłączenia. Badania metodą DXA wg przedstawionej przez Doktorantkę metodyki były wykonane przed zabiegiem operacyjnym i ok. 6m-cy po. Uważam, że w rozdziale pt.: „Materiał” powinna się znaleźć informacja na temat stopnia rozwoju nowotworu w momencie obu pomiarów i czy występowały pod tym względem różnice w grupie A i B ponieważ mogło to mieć wpływ na skład masy ciała i gęstość kości

pacjentek. Kolejna uwaga, to że porównano jedynie wiek pacjentek, nie ma informacji na temat BMI w grupie A i B przed zabiegiem, natomiast masa pacjentek w grupie A była średnio o 2 kg wyższa w porównaniu do grupy B.

Uzyskane wyniki w grupie A, gdzie w leczeniu uzupełniającym stosowano dodatkowo chemioterapię, wskazały na istotnie, w sensie statystycznym, niższe wartości BMD tylko na poziomie szyjki kości udowej prawej i niższe wartości BMD po stronie zdrowej. Moje kolejne pytanie dotyczy czy Doktorantka myślała o ewentualnej możliwości zbadania jedynie żeber strony zdrowej i chorej – weryfikowałoby to ewentualny wpływ radioterapii. Analiza wskaźnika T wykazała niższe wartości po leczeniu w większości badanych obszarów, w stosunku do wartości uzyskiwanych u młodych dorosłych. Badając wskaźnik Z w tej grupie nie wykazano różnic przed i po leczeniu w stosunku do osób w takim samym wieku. Analizując skład ciała, Doktorantka stwierdziła istotny spadek tkanki miękkiej beztłuszczowej i wyższą zawartość tłuszczu w grupie A po leczeniu, zarówno po stronie zdrowej i chorej, natomiast zawartość BMC spadła po leczeniu tylko po stronie zdrowej. Stwierdzono też większą masę i objętość tkanki tłuszczowej trzewnej w tej grupie po leczeniu.

Analizując wyniki grupy B, gdzie w leczeniu uzupełniającym nie stosowano chemioterapii, stwierdzono niższą wartość BMD tylko nasady bliższej kości udowej (średnio o 0,02g/cm³), wskaźnik T był istotnie niższy dla całego ciała po leczeniu, nie stwierdzono różnic w wartościach wskaźnika Z. Masa ciała i procentowa zawartość tłuszczu zwiększyły się po leczeniu, natomiast masa tkanki beztłuszczowej miękkiej i BMC było w tej grupie po leczeniu istotnie niższe. Przy czym po stronie zdrowej masa tkanki beztłuszczowej miękkiej i BMC były niższe, natomiast istotny wzrost procentowej zawartości tłuszczu dotyczył strony zdrowej i chorej. Z kolei masa i objętość tkanki tłuszczowej trzewnej nie zmieniły się w tej grupie po leczeniu.

Porównując wyniki poszczególnych parametrów grupy A i B po leczeniu, stwierdziła Doktorantka istotną statystycznie różnicę BMD szyjki kości udowej prawej (niższa w grupie A); niższe wartości wskaźnika T w grupie A na poziomie nasady bliższej oraz wskaźnika T i Z na poziomie szyjki kości udowej prawej. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w składzie masy całego ciała i BMC. Różnice tych parametrów po stronie zdrowej też nie były istotne. Po stronie chorej natomiast stwierdzono istotnie większy, w sensie statystycznym spadek masy tkanki beztłuszczowej miękkiej po leczeniu w grupie A w stosunku do B. Nastąpił też istotny wzrost masy i objętości tkanki trzewnej po leczeniu w grupie A w stosunku do B. Chciałabym się dowiedzieć, czy stopień nawodnienia pacjentek mógł mieć wpływ na uzyskane wyniki, i czy w zastosowanej przez Doktorantkę metodzie DXA istnieje możliwość jego weryfikacji.

Na podstawie uzyskanych wyników mgr Joanna Sobczyk sformułowała następujące ogólne wnioski, uzupełnione wnioskami szczegółowymi:

1. U kobiet leczonych z powodu raka piersi stwierdzono istotne statystycznie obniżenie wartości BMD – w grupie A w szyjce kości udowej prawej, w grupie B w nasadzie szyjki kości udowej lewej
 - 1.2. W obu grupach po leczeniu większy spadek wartości BMD występuje po stronie zdrowej
 - 1.3. Porównując wynik leczenia w obu grupach stwierdzono statystycznie istotny spadek BMD dla szyjki kości udowej prawej w grupie A w stosunku do B
2. W grupie A wskaźnik T był statystycznie niższy po leczeniu dla całego ciała, L1-L4, nasady bliższej i szyjki kości udowej prawej, w grupie B dla całego ciała
 - 2.2. Wskaźnik Z malał w obu grupach, jednak nie w sposób istotny statystycznie
 - 2.3. Statystycznie istotne różnice zmian wartości wskaźników T i Z między grupami w wyniku leczenia stwierdzono w nasadzie bliższej i szyjce kości udowej prawej (T) i szyjce kości udowej prawej Z, spadki były większe w grupie A po leczeniu.
3. Analiza składu ciała wykazała po leczeniu w obu grupach istotny statystycznie spadek masy miękkiej tkanki beztłuszczowej LM, zawartości minerałów w kościach BMC oraz wzrost % zawartości tłuszczu. W grupie B wystąpił istotny wzrost całkowitej masy ciała.
 - 3.2. Różnice składu ciała były większe po leczeniu w grupie A w stosunku do B, bez istotności statystycznej
4. Porównując skład stron ciała zdrowych po leczeniu stwierdzono w obu grupach jednakowe prawidłowości: istotne statystycznie obniżenie masy tkanki beztłuszczowej miękkiej LM i wartości minerałów w kościach BMC oraz wzrost procentowej zawartości tłuszczu.
 - 4.2. Porównując zmiany w wyniku leczenia w stronach zdrowych, nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupą A i B
5. Po stronach chorych w obu grupach po przebytym leczeniu istotne statystycznie wzrosła % zawartość tłuszczu. Dodatkowo w grupie A zmalała masa tkanki miękkiej beztłuszczowej.
 - 5.2. Stwierdzono istotnie większy statystycznie spadek masy tkanki beztłuszczowej miękkiej w grupie A w stosunku do grupy B po leczeniu
6. Masa i objętość trzewnej tkanki tłuszczowej VAT były istotnie statystycznie wyższe po leczeniu w grupie A w stosunku do B
7. Uzyskane wyniki dowodzą, że leczenie uzupełniające u kobiet chorych na raka piersi wpływa negatywnie na gęstość kości oraz skład masy ciała. Większa różnica wartości

parametrów obserwowana jest u kobiet leczonych skojarzeniowo chemio-, radio-, i hormonoterapią (grupa A).

8. Otrzymane wyniki są mocną podstawą do stwierdzenia, że badania DXA powinny być wykonane rutynowo u wszystkich pacjentek leczonych na raka piersi z wykorzystaniem każdego rodzaju terapii uzupełniających.

O ile wniosek nr 7 jest podsumowaniem całej pracy i kwintesencja jej wyników, to wniosek nr 8 mimo że, potencjalnie słuszny, wymaga, moim zdaniem pogłębienia badań. Doktorantka udowodniła, że leczenie uzupełniające w przypadku raka piersi, szczególnie z uwzględnieniem chemioterapii wpływa negatywnie na skład masy ciała i gęstość kości – jest to wniosek oryginalny i nowatorski. Jednak w przypadku wielu parametrów różnice nie były istotne statystycznie, a w innych były dość małe, z punktu widzenia klinicznego. Z pracy Doktorantki nie wynika, że na podstawie uzyskanych wniosków zmodyfikowano leczenie i poprawiono wyniki terapii lub jakość życia pacjentek, mimo, że potencjalnie istnieje taka możliwość.

Przeprowadzona przez mgr Joannę Sobczuk dyskusja jest bardzo wartościową częścią pracy. Doktorantka odnosi się do poszczególnych celów i porównuje uzyskane wyniki z dostępnymi w literaturze, udowadniając posiadaną wiedzę i rozeznanie w aktualnych problemach naukowych. Cytowane w dyskusji prace pochodzą z lat 1963-2020, z przewagą prac ostatnich lat, najważniejszych z danego tematu. W dyskusji podkreśla również ograniczenia swojej pracy, przede wszystkim krótki, w stosunku do innych czas obserwacji – 6 miesięcy, co mogło mieć wpływ na uzyskane różnice składu ciała przed i po leczeniu. Taki komentarz na temat ograniczeń własnej pracy świadczy o zmyśle krytycznym Doktorantki i jej dojrzałości naukowej.

Uzyskane przez mgr Joannę Sobczyk wyniki są bardzo ciekawe i mają charakter nowatorski. Do tej pory absorbcjometria rentgenowska była wykorzystywana przede wszystkim w diagnostyce osteoporozy. Wykorzystanie jej w jednolitej populacji pacjentek onkologicznych otwiera nowe perspektywy przed tą metodą. Praca była trudna – wymagała przyswojenia dużej wiedzy teoretycznej przez Doktorantkę. Poza tym była to prospektywna praca kliniczna, a do grupy badanej włączono poważnie chore kobiety – badania składu ciała musiały stanowić dla nich dodatkową niedogodność w trakcie leczenia. Jest imponujące, że liczebność grup badanych nie uległa zmianie w trakcie trwania badania - to musiał być duży wysiłek z punktu widzenia logistycznego. Doktorantka badała skład całego ciała, jak również poszczególnych części, co wykonano po raz pierwszy. Porównała również strony zdrową i chorą – do tej pory takie pomiary składu ciała u pacjentek leczonych z powodu raka piersi nie zostały przeprowadzone, co świadczy o oryginalności pracy. Tym bardziej, że spadek gęstości kości był większy po stronie zdrowej – czy Doktorantka ma hipotezę dlaczego? Doktorantka wykazała negatywny wpływ

przede wszystkim chemioterapii na skład masy ciała leczonych kobiet – objawiał się on spadkiem masy tkanki beztłuszczowej, wzrostem procentowej zawartości tłuszczu i objętości i masy tkanki tłuszczowej trzewnej. Te wyniki są ważne i oryginalne.

6. Podsumowanie i wniosek końcowy :

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską mgr Joanny Sobczyk pt: „**Wpływ leczenia uzupełniającego na skład masy ciała oraz gęstość kości kobiet operowanych z powodu raka piersi**” uważam za oryginalną i ważną z punktu widzenia klinicznego. Dotyczy ważnego społecznie tematu raka piersi, który w naszym kraju ma niekorzystne statystyki zachorowań i zgonów. Doktorantka udowodniła negatywny wpływ leczenia uzupełniającego, przede wszystkim chemioterapii, na zawartość mineralną kości i skład masy ciała leczonych pacjentek. Praca była przeprowadzona prospektywnie i poprawnie z punktu widzenia metodyki. Moje uwagi na temat kryteriów włączenia nie obniżają ogólnej oceny pracy, miały jedynie na celu jej doprecyzowanie. Uzyskane wyniki mają charakter oryginalny i nowatorski, a sama praca wytycza nowe kierunki badań naukowych.

Uwzględniając wartości poznawcze pracy oraz dobrą znajomość zakresu podjętej problematyki, umiejętności pozyskiwania oraz wykorzystania zdobytych informacji i prawidłowego wyciągania wniosków, oraz elementy nowatorskie zawarte w recenzowanej rozprawie stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane rozprawom doktorskim określonym w Ustawie z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule w naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r. Poz. 1789).

Wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie magister Joanny Sobczyk do publicznej obrony doktorskiej. Równocześnie proszę o rozważenie możliwości wyróżnienia w. w. rozprawy.

Z wyrazami szacunku

