



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

## Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych

Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Barg

### Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Agnieszka Kania

„Analiza składu ciała u dzieci leczonych przeciwnowotworowo”

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych

**Promotor:** prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak

**Promotor pomocniczy:** dr n. med. Małgorzata Sawicka-Żukowska

Na przestrzeni ostatnich 40-50 lat wyleczalność chorób nowotworowych znacznie wzrosła. W latach 70 ubiegłego wieku skuteczne leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, jednego z najczęściej rozpoznawanych nowotworów wieku dziecięcego, było na poziomie 30%, aktualnie odsetek ten wzrósł do ponad 90%. Związane jest to ze znacznym postępowaniem diagnostyki oraz większej skuteczności protokołów leczniczych. Wydłużył się znacznie czas życia tych pacjentów, ale powstało ryzyko występowania późnym następstw po zastosowanym leczeniu, głównie wynikające z stosowanej terapii: chemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego, a także przeszczepu komórek hematopoetycznych. Jednym z nich są zmiany w masie i składzie ciała, zwłaszcza skłonność do nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej i obniżenia masy tkanki beztłuszczowej. Może powodować szereg poważnych zdrowotnych implikacji, m.in. chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycę typu 2, zespół metaboliczny. Ozdrowieńcy mają większe ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych

niż ich zdrowi rówieśnicy. Wydaje się zatem celowe monitorowanie stanu zdrowia takich pacjentów.

Doktorantka przygotowała jako rozprawę doktorską analizę składu ciała u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo w latach 1995-2020, w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Z zainteresowaniem przeczytałam Wstęp, w którym Autorka przedstawiła zagadnienia z leczeniem chorób nowotworowych, zaburzeń występujących u tych pacjentów, wynikających zarówno z prowadzonej terapii, ograniczeń ruchowych, a także niejednokrotnie z nadopiekuńczości rodziców. Przedstawiła również metody oceny składu ciała, wskaźniki antropometryczne, m.in. rzadko stosowany do oceny w innych grupach wiekowych aniżeli noworodki wskaźnik Ponderala oraz opisała zespół metaboliczny. Scharakteryzowała różne typy otyłości, w tym otyłość sarkopeniczną dość często występującą w tej grupie pacjentów. Autorka postawiła jako główny cel ocenę składu masy ciała, parametrów antropometrycznych oraz występowania cech zespołu metabolicznego ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika masy ciała, wskaźnika talia-biodro, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, zawartości tkanki mięśniowej, beztłuszczowej masy ciała oraz segmentalnych (tułów, kończyny) rozkładów tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej.

Do realizacji zaplanowanego głównego celu Doktorantka postawiła 3 sobie cele szczegółowe:

1. Ocenę wpływu rozpoznania, płci, wywiadu rodzinnego (schorzenia u krewnych I stopnia: otyłości, nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego), rodzajów zastosowanego leczenia (radioterapia, glikokortykosteroidy, przeszczepienie komórek krwiotwórczych), wieku, czasu od zakończenia leczenia i wystąpienia wznowy na składowe masy ciała osób po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie – wskazanie grup ryzyka chorych zagrożonych zaburzeniami w składzie masy ciała.

2. Ocenę zjawiska występowania otyłości sarkopenicznej wśród osób po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie.

3. Ocenę przydatności BMI i bioimpedancji jako narzędzia diagnostycznego do oceny zawartości tkanki tłuszczowej u osób po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie.

W rozdziale 3 opisała grupę badaną, podała kryteria włączenia i wyłączenia do badania, opisała grupę kontrolną, metody leczenia oraz parametry antropometryczne.

Opisała cechy zespołu metabolicznego, które oceniała w grupie osób 6-16 lat, powołując się na zalecenia IDF. Opis tych cech nie jest precyzyjny, gdyż zespół metaboliczny można rozpoznać po 10 r.ż., zgodnie z tymi kryteriami. U dzieci młodszych, poniżej 10 lat, stwierdzone nieprawidłowości stanowią wskazanie do monitorowania i wdrożenia odpowiedniego postępowania.

Do badań Doktorantka zakwalifikowała 275 byłych pacjentów zdiagnozowanych i leczonych z powodu choroby nowotworowej wieku dziecięcego w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 1995-2020. Badanie było prowadzone od czerwca 2011 roku do lipca 2021 roku w sposób retrospektywny.

Pacjenci zostali podzieleni na grupy zależne od:

1. Rodzaju nowotworu
  - a. Ostre białaczki, b. chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, c. guzy lite
2. Wiek w momencie rozpoznania choroby
  - a. Przedpokwitaniowy b. Pokwitania i powyżej ( dla dziewczynek  $\geq 10$ r.z , dla chłopców  $\geq 12$  r.ż
3. Płeć : a. męska b. żeńska
4. rodzaj leczenia: a. glikokortykosteroidy b. radioterapia c. transplantacja komórek krwiotwórczych d. wznowa procesu nowotworowego
5. czas od zakończenia leczenia: a.  $\leq 5$  lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego b.  $>5$  lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego
6. wywiad rodzinny: a. występowanie u krewnych I stopnia: otyłości, nadciśnienia, cukrzycy typu II, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz b. ujemny

W ocenie recenzenta wiek przedpokwitaniowy nie jest precyzyjnie określony, należy domniemywać, że chodzi o dziewczynki poniżej 10 roku życia, a chłopców poniżej 12 roku życia. Wydaje się raczej, że przy takim określeniu należałoby użyć raczej skali Tannera do oceny pokwitania, a nie wieku metrykalnego.

W rozdziale 4 Doktorantka przedstawiła wyniki przeprowadzonych badań.

Z uwagi na duży rozrzut wiekowy pacjentów, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, zdaniem recenzenta wskazane byłoby przedstawienie wyników parametrów antropometrycznych w sposób bardziej zobiektywizowany jako Z-score albo jako SDS.

W podrozdziale 4. 3. Autorka analizowała badane parametry w grupie badanej i kontrolnej. Zarówno wzrost( a raczej wysokość ciała), masa ciała, BMI nie różniły się istotnie pomiędzy grupa badaną a kontrolną. Natomiast stwierdzono istotną różnicę w wartości wskaźnika talia – biodro, podobnie jak procentowej zawartości tkanki tłuszczowej PBF, całkowitej masy tłuszczowej, w grupie osób po leczeniu nowotworowym wykazano większy odsetek osób ze zwiększoną zawartością PBF i TBF.

Autorka oceniała masę mięśni szkieletowych(SMM), masę tkanek miękkich(SLM) oraz całkowitą masę beztłuszczową(FFM), nie wykazując znamiennych różnic pomiędzy grupą badaną a grupa kontrolną.

Wyniki analizy całkowitej zawartości wody w organizmie(TBW), masy białkowej (PM) i masy mineralnej(MM) nie wykazały różnic pomiędzy grupami.

W podrozdziale 4. Doktorantka analizowała parametry segmentalnych rozkładów tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, wykazując różnice statystyczne w zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej oraz beztłuszczowej tkanki trzewnej. Stwierdziła w grupie badanej istotnie wyższy odsetek osób z większą zawartością tkanki tłuszczowej i mniejszą zawartością tkanki beztłuszczowej w obrębie tułowia, kończyn górnych.

W obrębie kończyn górnych w grupie badanej zawartość beztłuszczowej tkanki była niższa w grupie badanej aniżeli w kontrolnej, natomiast nie występowały różnice w zawartości tkanki tłuszczowej.

W podrozdziale 5. Autorka analizowała badane parametry w grupie badanej podzielonej wg rozpoznania choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, wykazując największe różnice u pacjentów leczonych z powodu białaczek, natomiast nie wykazując różnic pomiędzy pacjentami leczonymi chłoniakami albo guzami litymi a grupa kontrolną.

W podrozdziale 6. przeprowadzono analizę wpływu płci, czasu od zakończonego leczenia, rozpoznania, wieku w czasie rozpoznania oraz wywiadu rodzinnego na skład ciała u osób po zakończonym leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. Autorka wykazała w grupie kobiet istotnie wyższe wartości zawartości tłuszczowej tkanki trzewnej oraz tkanki beztłuszczowej wszystkich kończyn aniżeli u mężczyzn. Takich różnic nie stwierdzono w grupie kontrolnej. Doktorantka analizowała wpływ czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia na składowe masy ciała i segmentalny rozkład tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, stwierdzając różnice w składzie masy ciała u pacjentów, którzy zakończyli leczenie w czasie krótszym niż 5 lat. Wykazali oni wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej oraz niższą zawartość tkanki beztłuszczowej w kończynach górnych i dolnych. Stwierdziła również różnice pomiędzy grupami przy podziale grupy badanej, zależnym od rozpoznania, najwięcej zaburzeń występowało u pacjentów leczonych z powodu białaczek. Autorka nie stwierdziła różnic w wartościach BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz masie mięśni szkieletowych w grupie kobiet jak i mężczyzn podzielonej ze względu na wiek rozpoznania. Użyła sformułowania grupa po pokwitaniu, co wskazuje znacznie starszy wiek niż podany w podrozdziale charakteryzującym grupę badaną. Nie stwierdziła również różnic pomiędzy grupami podzielonymi ze względu na obciążenie rodzinne.

Autorka analizowała wpływ zastosowanego sposobu leczenia. Grupa została podzielona na grupy, u której 1. stosowano i nie stosowano glikokortykosterydy, 2. Z radioterapią i bez radioterapii, 3. grupa poddane przeszczepienie komórek krwiotwórczych i bez przeszczepienia oraz grupa pacjentów ze wznową procesu nowotworowego i bez wznowy. W grupie, u której zastosowano glikokortykosterydy wystąpiła istotnie wyższa procentową zawartość tkanki tłuszczowej, podwyższoną zawartość tkanki trzewnej, zawartość tkanki tłuszczowej w górnych kończynach w porównaniu do grupy bez sterydoterapii. Wykazała również wpływ zastosowanej radioterapii na procentową zawartość tkanki tłuszczowej, tkanki tłuszczowej trzewnej oraz beztłuszczowej tkanki kończyn górnych. Leczenie z zastosowaniem przeszczepienia komórek hematopoetycznych wpłynęło także na ilość tkanki beztłuszczowej kończyn górnych, natomiast nie stwierdzono różnic w wartościach BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz tkanki tłuszczowej trzewnej. Autorka nie stwierdziła w opisanych powyżej parametrach pomiędzy pacjentami, u których wystąpiła wznowa procesu nowotworowego w porównaniu do grupy bez wznowy,

natomiast różnice wystąpiły we wszystkich parametrach tkanki beztłuszczowej.

W podrozdziale 7. Doktorantka analizowała występowanie cech zespołu metabolicznego w grupie powyżej 6 roku. Stwierdziła, że u połowy osób z tej grupy nie występowała żadna cecha zespołu metabolicznego, natomiast co najmniej 2. cechy u 55 osób. U żadnego pacjenta nie występowało 5 cech tego zespołu. Nie stwierdziła różnic w występowaniu cech zespołu metabolicznego pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn. Przy podziale ze względu na obecność cechy ZM, wstąpiły istotnie różnice w poszczególnych parametrach ZM, w grupie z cechą ZM wartości były istotnie wyższe, natomiast nie stwierdziła różnic w wartości BMI, składowych masy ciała i parametrach segmentalnego rozkładu tkanki tłuszczowej i bez tłuszczowej. W kolejnym podrozdziale Autorka porównywała dzieci w wieku 6-9 lat z co najmniej 1 cechą ZM, grupę powyżej 10 r.z., które spełniały kryteria ZM oraz grupę nie spełniających kryteriów ZM. W ocenie recenzenta nieprecyzyjny jest podział 6-9 lat i powyżej 10 lat, gdyż z żadna grup nie zawiera dzieci w wieku 9-10 lat. Doktorantka stwierdziła, że grupa spełniająca kryteria rozpoznania ZM (czyli grupa dzieci 6-9lat oraz powyżej 10 lat) wykazuje istotnej wyższe wartości BMI, PBF, FTM oraz większą zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej we wszystkich 4 kończynach w porównaniu do osób z grupy bez cech ZM. Mało precyzyjne jest stwierdzenie spełniające kryteria rozpoznania ZM dla grupy 6-9 latków.

W podrozdziale 8. Doktorantka opisała otyłość sarkopeniczną, którą na podstawie podwyższonej zawartości tkanki tłuszczowej i obniżonej masy mięśni szkieletowych rozpoznano u 20% badanych kobiet i 20% badanych mężczyzn. Otyłość tego typu stwierdziła u ¼ pacjentów z białaczkami oraz po kilkanaście procent w grupie leczonej z powodu chłoniaków albo guzów litych, częściej też występowała w grupie, której czas od zakończenia leczenia był krótszy niż 5 lat. W grupie kontrolnej ten typ otyłości był 2,5-krotnie rzadszy.

Problem otyłości sarkopenicznej, na który zwróciła Doktorantka jest często nie dostrzegany, bo jest to grupa tzw. szczupłych otyłych, którzy wykazują znacznie większą zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej i tkanki tłuszczowej w kończynach. Jest to ważne spostrzeżenie i wskazane byłoby rozpowszechnienie tego problemu, szczególnie u osób zajmujących się pacjentami z nadwagą/otyłością oraz grupą ozdowieńców.

W podrozdziale 9 Autorka analizowała wpływ BMI na składowe masy ciała, stwierdzając hipertrofię u 25% u pacjentów z grupy badanej, w porównaniu do ponad 17% z grupy kontrolnej, aczkolwiek różnica nie była statystycznie istotna. Prawidłowych wartości BMI, w

grupie badanej pacjenci wykazywali istotnie większą zawartość procentowej tkanki tłuszczowej, tkanki trzewnej oraz FTM oraz mniejszą zawartość tkanki mięśniowej szkieletowej.

W ocenie Recenzenta wskazane było przeanalizowanie badanych parametrów biochemicznych w odniesieniu do parametrów składowych masy ciała. Zabrakło również ustosunkowania się do wskaźnika Ponderala (TMI), o którym Autorka napisała we wstępie. Dyskusja została przeprowadzona w sposób potwierdzający znajomość badanych zagadnień przez Doktorantkę.

Założone cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane. Autorka podsumowała wyniki swoich badań w 4 wnioskach poprawnie napisanych.

Praca doktorska lek. Agnieszka Kania obejmuje 136 stron tekstu oraz 9 stron (142 pozycje) piśmiennictwa. Praca zawiera dodatkowo szczegółowy spis treści, wykaz zastosowanych skrótów i symboli oraz załączone na końcu spisy tabel (24 tabele) i rycin (25 rycin), streszczenia w języku polskim i angielskim, ankietę wywiady rodzinnego, wzór świadomej zgody na udział w badaniu oraz zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania.

Cytowane piśmiennictwo zawiera najnowsze prace z badanego obszaru diabetologii, 92 z zamieszczonych 142 pozycji w pracy, to prace z ostatnich 5 lat. W opinii recenzenta w cytowanym piśmiennictwie najpierw powinno znaleźć się nazwisko, a potem imię lub pierwsza litera imienia autorów.

Język i styl pracy są poprawne, pomimo zdarzających się „lapsusów” językowych (s.12., s.117.,s.122) Specjalnego podkreślenia wymaga strona edytorska pracy, liczne wykresy i tabele zostały bardzo starannie przygotowane, a zastosowanie kolorów, znacznie zwiększa przejrzystość prezentowanych wyników. Dodatkowo podsumowanie po każdym podrozdziale rozdziału 4. (wyniki) pozwala na wyłuskanie najważniejszych wyników badań.

Wykorzystany w pracy do obliczeń program statystyczny Statistica 13PL wystarczająco pozwolił na zobiektywizowanie uzyskanych wyników badań.

Zgłaszane przez recenzenta uwagi nie wpływają na ocenę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, nie umniejszają jej wartości. Uzyskane wyniki badań mają ogromny aspekt praktyczny, pozwalają ocenić pacjentów w aspekcie występowania zaburzeń metabolicznych

po leczeniu przeciwnowotworowym. Daje to także odpowiedź, przynajmniej częściową, na pytanie czy pacjent po leczeniu onkologicznym jest zdrowy.

Uzyskane wyniki badań powinny być rozpowszechnione. Prowadzenie odpowiedniej edukacji zarówno wśród lekarzy rodzinnych, lekarzy pediatrów, internistów, a także studentów Uniwersytetu Medycznego, nie tylko przyszłych lekarzy, ale również farmaceutów, analityków medycznych, dietetyków, fizjoterapeutów, pielęgniarek jest ważne z dla ozdowieńców.

Problem zaburzeń metabolicznych w tej grupie pacjentów będzie narastał, gdyż leczenie przeciwnowotworowe jest coraz bardziej skuteczne, ale także obciążone odległymi następstwami. Należy także pamiętać o grupie pacjentów, którzy zachorowali jako małe dzieci i nie chcą pamiętać o przeszłości onkologicznej, chcą żyć tak jak ich zdrowi rówieśnicy, a występują u nich zaburzenia metaboliczne.

**W podsumowaniu:** stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Agnieszka Kania spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej zawarte w Ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. zawarte w art.13 ust 1. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U nr 65 poz. 595 z późn.zm.) oraz art. 179 ust.1. ustawy z dnia 3.lipca 2018r. przepisy wprowadzające ustawę Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce ( Dz.U.2018, poz.1699 z późn. zm. ) i **uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.**

Stawiam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Agnieszka Kania do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Dr hab. Ewa Barg*

18 sierpień 2023r.

*Ewa Barg*  
Dr hab. n. med. **EWA BARG**  
specjalista endokrynolog  
specjalista endokrynolog  
& diabetolog dziecięcy  
specjalista pediatra  
2718129