

Gdańsk, 29 lipca 2023 r.

dr hab. n. med. Joanna Stefanowicz
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

RECENZJA

pracy doktorskiej lek. Agnieszki Kani

pt. "*Analiza składu ciała u dzieci leczonych przeciwnowotworowo*"

Postęp, który dokonał się w onkologii dziecięcej w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, przyczynił się do znacznej poprawy wyników leczenia. Aktualnie około 80% dzieci, u których zdiagnozowano nowotwór może zostać wyleczonych lub pozostawać w długotrwałej remisji. Populacja osób leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej (ang. *childhood cancer survivors*, CCSs) rośnie z każdym rokiem. Na zdrowie i jakość życia tej populacji znaczący wpływ mają powikłania zarówno przebytej choroby, jak i związanego z nią leczenia. Długoterminowe skutki uboczne leczenia przeciwnowotworowego istotnie przyczyniają się do zmniejszenia jakości życia i wzrostu śmiertelności.

Jednym z powikłań leczenia przeciwnowotworowego są zmiany w masie i składzie ciała, przede wszystkim skłonność do nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej i obniżenia masy tkanki beztłuszczowej. Tkanka tłuszczowa jest nie tylko tkanką magazynującą tłuszcz i pełniącą rolę ochronną. To również ważny narząd endokryny, pełniący wiele istotnych funkcji fizjologicznych, dlatego też jej nadmiar w organizmie wywołuje stany patologiczne obserwowane w wielu narządach i układach.

Zaburzenia regulacyjnej roli tkanki tłuszczowej doprowadzają do rozwoju wielu procesów patologicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny i otyłość sarkopeniczna. Odpowiednie narzędzia diagnostyczne, które umożliwiają wczesne rozpoznanie wymienionych zaburzeń, mają istotne znaczenie praktyczne.

Umożliwiają wczesną diagnozę i podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych i profilaktycznych.

Dlatego też podjęcie badań na temat analizy składu ciała u dzieci leczonych przeciwnowotworowo przez Panią lek. Agnieszkę Kanię uważam za zasadne również z praktycznego punktu widzenia.

Praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ, liczy 153 strony maszynopisu, zilustrowana jest 25 rycinami i zawiera 24 tabele. Składa się z 6 rozdziałów, streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu skrótów używanych w tekście, wykazu tabel i rycin oraz spisu 142 starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, uwzględniających aktualne doniesienia anglojęzyczne, jak i prace opublikowane w rodzimych czasopismach.

We Wstępie Autorka przedstawia kolejno zagadnienia dotyczące odległych powikłań i następstw leczenia przeciwnowotworowego, zwłaszcza dotyczące zmian w masie i składzie ciała oraz konsekwencji metabolicznych nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej i obniżenia masy tkanki beztłuszczowej. Ozdrowieńcy mają większe ryzyko wystąpienia składowych zespołu metabolicznego, otyłości sarkopenicznej oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Autorka omawia dokładnie narzędzia diagnostyczne, które umożliwiają identyfikację osób po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym z nadmiernie rozwiniętą tkanką tłuszczową, zwracając szczególną uwagę na metodę bioimpedancji. Następnie analizuje przyczyny zmian w składzie ciała kładąc szczególny nacisk na prowadzone leczenie: sterydoterapia, radioterapia ośrodkowego układu nerwowego, napromienianie całego ciała.

Zmiany składu ciała u osób leczonych z powodu choroby nowotworowej obejmują: utratę masy kostnej, masy beztłuszczowej (zwłaszcza mięśniowej) oraz wzrost masy tłuszczowej, co w konsekwencji staje się przyczyną tzw. otyłości sarkopenicznej. Autorka szeroko omawia metaboliczne i kliniczne skutki wzrostu zawartości tkanki tłuszczowej – zespół metaboliczny, adiposopatię (patologiczny stan tkanki tłuszczowej), otyłość sarkopeniczną. Spośród nich szczególnie interesujący i nowatorski wydaje się aspekt sarkopenii w wieku dziecięcym. Następnie Autorka omawia metody i techniki oceny składu ciała: metody antropometryczne (BMI – body mass index, TMI - triponderal mass index, SFT – grubość fałdu skórny, WC - obwód pasa, WHR – wskaźnik talia-biodro, WHtR – wskaźnik talia-wzrost) oraz metody specjalistyczne, takie jak: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego, pletyzmografia, dylucja izotopowa, bioimpedancja elektryczna. Podsumowanie metod antropometrycznych i

specjalistycznych oceny składu ciała z podaniem ich wad i zalet zawierają odpowiednio tabela 1 i tabela 2, co ułatwia czytelnikowi właściwą ocenę problemu.

Rozdział Wstęp jest niezwykle przemyślany, świadczy o dużej wiedzy Doktoranta i umiejętności spojrzenia na zagadnienie przez pryzmat własnego doświadczenia zawodowego/zastosowania praktycznego oraz w odniesieniu do badania naukowego (tzw. „złoty standard” w badaniu naukowym vs. szybki „screening” w praktyce).

Założenia i cele pracy jasno przedstawiono w Rozdziale 2. Lekarka Agnieszka Kania postanowiła dokonać oceny: składu ciała, parametrów antropometrycznych oraz występowania cech zespołu metabolicznego w grupie osób leczonych z powodu chorób nowotworowych wieku dziecięcego, 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. Cel główny Agnieszka Kania uzupełniła o cele szczegółowe, które obejmowały: ocenę wpływu rozpoznania, płci, wywiadu rodzinnego, rodzajów zastosowanego leczenia, 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), ocenę częstości występowania otyłości sarkopenicznej w grupie badanej oraz ocenę przydatności wskaźnika masy ciała i metody bioimpedancji jako narzędzi diagnostycznych do oceny zawartości tkanki tłuszczowej.

W rozdziale „Materiał i metody badawcze”, której z pewnością byłoby nazwać Pacjenci i metody”, lek. Agnieszka Kania przedstawiła kryteria włączenia do badania i wykluczenia z badania oraz charakterystykę grupy badanej i grupy kontrolnej (tabela 4).

Badanie przeprowadzono po uzyskaniu odpowiedniej zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz po uzyskaniu świadomej zgody Rodziców/opiekunów i/lub samych osób z grupy badanej i kontrolnej.

Do badania włączono 275 byłych pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej, w tym 155 płci męskiej i 120 płci żeńskiej, leczonych z powodu białaczek – 159, chłoniaków – 37 oraz guzów litych – 79. Grupę kontrolną stanowiły 134 osoby dobrane pod względem wieku i płci.

Każda osoba z grupy kontrolnej i grupy badanej miała wykonane pomiary antropometryczne oraz ocenione składowe masy ciała metodą bioimpedancji. Do analizy składu ciała metodą bioimpedancji wybrano następujące parametry: całkowitą masę tłuszczową (TBF), procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (PBF), całkowitą masę beztłuszczową (FFM), masę tkanek miękkich (SLM), masę tkanki mięśniowej (SMM), całkowitą zawartość wody w organizmie (TBW), masę białkową (PM) i masę mineralną (MM) oraz wybrane parametry rozkładu segmentalnego. Osoby powyżej 5 roku życia, należące do grupy badanej, miały dodatkowo wykonane badania laboratoryjne – stężenie glukozy na czczo, stężenie HDL-cholesterolu i triglicerydów, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, celem oceny składowych zespołu metabolicznego.

Pewne zastrzeżenia budzi ocena wartości ciśnienia tętniczego krwi w grupie dzieci od 6 do 16 r.ż. Autorka przyjęła za kryterium stwierdzenia cechy dodatniej dla zespołu metabolicznego wartość ciśnienia $\geq 130/85$ mm Hg, jednak w populacji dziecięcej do oceny ciśnienia powinny mieć zastosowanie siatki centylowe pozwalające na ocenę ciśnienia wg wieku, płci i wysokości ciała dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat.

Autorka zdefiniowała sarkopenię i otyłość sarkopeniczną, co dało podstawę do dalszej analizy danych.

Dane poddano analizie statystycznej wykorzystując program Statistica 13.3. Dla celów analizy statystycznej grupę badaną podzielono na podgrupy w zależności od: rodzaju nowotworu (ostre białaczki, chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, guzy lite), wieku w momencie diagnozy (przedpokwitaniowy i pokwitania oraz powyżej), płci, rodzaju leczenia (glikokortykosteroidy, radioterapia, transplantacja komórek krwiotwórczych, wznowa procesu nowotworowego), czasu od zakończenia leczenia (≤ 5 lat i > 5 lat od zakończenia leczenia), wywiadu rodzinnego (występowanie u krewnych pierwszego stopnia: otyłości, nadciśnienia, cukrzycy typu 2, chorób układu sercowo-naczyniowego – dodatni/ujemny). Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Wyniki zostały przedstawione w jasny i czytelny sposób. Bogaty materiał ilustracyjny i tabele ułatwiające ich śledzenie, zostały przygotowane bardzo starannie.

Rozdział wyniki rozpoczyna się od charakterystyki ogólnej grup: badanej i kontrolnej.

Autorka podaje, że w badanej populacji nadwagę i otyłość definiowaną wartością BMI stwierdzono u 25.1% badanych oraz u 17% osób z grupy kontrolnej, w grupie badanej było

istotnie więcej pacjentów z podwyższoną procentową zawartością tkanki tłuszczowej w porównaniu do grupy kontrolnej (50.6% vs. 34.3%, $p=0.008$) oraz więcej pacjentów z podwyższoną zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej w porównaniu z grupą kontrolną (39.1% vs. 29%, $p=0.048$), mimo braku różnic w BMI pomiędzy grupami (25.1% vs. 17.2%, $p=0.155$). W badanej grupie stwierdzono wyższą zawartość tkanki tłuszczowej w kończynach górnych oraz niższą zawartość tkanki beztłuszczowej we wszystkich kończynach. Nie stwierdzono natomiast różnic w zawartościach całkowitej masy beztłuszczowej i masy mięśniowej między grupą badaną i kontrolną.

Autorka wykazała różnice w WHR, w odsetku pacjentów z prawidłową, podwyższoną i obniżoną procentową zawartością tkanki tłuszczowej (PBF) oraz całkowitą masą tłuszczową (TBF), w zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej (FTM) oraz beztłuszczowej tkanki trzewnej (FFM-T), we wszystkich badanych parametrach rozkładu tkanki beztłuszczowej i tłuszczowej obu kończyn górnych oraz w parametrach tkanki beztłuszczowej obu kończyn dolnych, między grupą kontrolną i grupą badaną.

Lek. Agnieszka Kania wykazała, że pacjenci z prawidłowym BMI mieli wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej, wyższą zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej oraz niższą masę mięśniową w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej z prawidłowym BMI. Ponadto pacjenci z rozpoznaniem białaczki mieli wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej i wyższą zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej. Autorka wykazała, że w grupie badanej płeć żeńska ma wyższą masę tłuszczową trzewną i niższą masę tłuszczową kończyn w porównaniu z płcią męską. Ponadto udowodniła, że stosowanie radioterapii i/lub glikokortykosteroidów wiąże się ze zwiększeniem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej, wystąpienie wznowy i przeszczepianie komórek macierzystych wiąże się z obniżeniem masy beztłuszczowej we wszystkich składowych ciała. Lek. Agnieszka Kania nie wykazała wpływu wywiadu rodzinnego i wieku w chwili diagnozy na składowe masy ciała i pomiary antropometryczne. Zespół metaboliczny stwierdzono u 7.5% pacjentów z grupy badanej, zwiększony obwód talii u 24.6%, podwyższone stężenie glukozy na czczo u 12.3%, podwyższone stężenie TG u 16.4%, obniżone stężenie HDL u 20.5%. Pacjenci spełniający kryteria rozpoznania sarkopenii z nadmierną masą tłuszczową stanowili 20.4% badanych, grupa ta charakteryzowała się wysokim odsetkiem pacjentów z prawidłowym BMI (76.8%) oraz obecnością pacjentów z obniżonym BMI (12.5%).

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Agnieszka Kania prawidłowo sformułowała wnioski, z których najważniejsze to: skład ciała pacjentów po zakończonym leczeniu nowotworów wieku dziecięcego różni się od składu ciała zdrowych rówieśników mimo braku różnic w ocenie BMI, poszczególne cechy zespołu metabolicznego i otyłość sarkopeniczna występują często u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, skład ciała pacjentów po zakończonym leczeniu zależy od rozpoznania, czasu od zakończenia leczenia (najbardziej wyrażone zmiany do 5 lat po zakończonym leczeniu), rodzaju zastosowanego leczenia i płci; bioimpedancja elektryczna jest lepszym niż BMI wskaźnikiem oceny zawartości tkanki tłuszczowej.

Dyskusja napisana jest dojrzałe i sprawnie. Zawiera krytyczną spojrzenie na metody oceny składu ciała i krytyczną ocenę roli parametrów antropometrycznych. Świadczy o dużej wiedzy Doktoranta i umiejętności przyrównywania uzyskanych rezultatów do wyników opublikowanych przez innych badaczy. Autorka przytacza też ograniczenia pracy, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski dobrze korespondują z celami pracy, są prawidłowo sformułowane i w pełni odnoszą się do uzyskanych wyników.

Oceniana praca jest oryginalnym opracowaniem naukowym. Wartość poznawcza i kliniczna badań jest bardzo duża, również dla codziennej praktyki pediatrycznej. Przedstawiona mi do recenzji praca ma duży aspekt praktyczny. Dużą wartość ma również liczebność badanej grupy, gdyż pozwala na obiektywną ocenę uzyskanych wyników.


Pewnymi ograniczeniami pracy są: szeroki zakres czasu od zakończenia leczenia, który zawierał się w przedziale 3 miesiące do 17,33 lat oraz minimalny okres (3 miesiące) od zakończenia leczenia, który jest za krótkim odstępem czasu do ujawnienia niektórych zaburzeń, ocena poszczególnych pacjentów w różnych punktach czasowych, brak znajomości danych wyjściowych (w momencie rozpoznania). Do znacznej części z nich Autorka ustosunkowuje się w Dyskusji.

Drobne błędy redakcyjne, takie jak np. ryc. 4 – ICW – woda zewnątrzkomórkowa, cukrzyca typu II, czas od zakończenia leczenia – tabela 5, nie umniejszają wartości przedstawionej mi do recenzji pracy.

W oparciu o powyższą opinię stwierdzam, że rozprawa doktorska **Pani lek. Agnieszki Kani pt. "Analiza składu ciała u dzieci leczonych przeciwnowotworowo"** spełnia warunki

określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie **Pani lek. Agnieszki Kani** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę moją bardzo pozytywną całościową ocenę doktoratu, dużą liczbę badanych, nowe spojrzenie na analizę składu ciała w odniesieniu do cech zespołu metabolicznego w tak szczególnej grupie pacjentów, założenia pracy, niezwykłą rzetelność przeprowadzonych badań, dużą sprawność Autora w formułowaniu myśli, założeń i wniosków oraz skrupulatne podejście do analizy zgromadzonych danych, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.


dr hab. n. med. Joanna Stefanowicz