



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

Warszawa, 2017-05-28

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu mgr Ewy Mazur pt „Jakość życia kobiet poddanych chemioterapii z powodu raka piersi, jelita grubego i jajnika”.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska stanowi obszerne studium, przede wszystkim statystyczne. Rozprawa liczy 144 strony i zawiera 84 tabele, 1 rycinę i 104 pozycje piśmiennictwa. Praca, poprzedzona spisem treści, wykazem skrótów oraz tabel i rycin, napisana jest w sposób przejrzysty, a jej układ odpowiada zasadom przyjętym dla pracy doktorskiej. Streszczenia pracy w językach polskim i angielskim oraz załączniki (Skala ECOG, Oznaczenia zmiennych przyjęte w bazie danych, Metryczka, Kwestionariusz ankiety WHOQOL-BREF) Doktorantka umieściła na stronach 131-144.

We wstępie autorka omawia zagadnienia związane z systemowym leczeniem nowotworów oraz jakością życia. Wyczerpująco przedstawia problemy działań niepożądanych leków cytostatycznych oraz zasady chemioterapii raka piersi, raka jelita grubego i raka jajnika. Osobny podrozdział stanowi problematyka jakości życia, uwarunkowania zdrowotne jakości życia, a także metody badania jakości życia. Tematyka jakości życia została opisana w sposób przystępny i rzeczowy. Odnośnie wstępu i omówienia badanych zagadnień Recenzent nie ma istotnych zastrzeżeń.

W rozdziale 2 mgr Ewa Mazur przyjęła następującą hipotezę badawczą: „chemioterapia powoduje obniżenie jakości życia we wszystkich jej wymiarach”. Na tej podstawie Doktorantka określiła zagadnienia, które zamierzała zbadać, a więc:

- Jakość życia pacjentek poddanych chemioterapii z powodu raka piersi, jelita grubego i jajnika.
- Zmiany w ocenie jakości życia w zależności od czasu badania.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

- Wpływ wybranych czynników klinicznych oraz socjodemograficznych na jakość życia tych pacjentek.

Następnie mgr Mazur sformułowała następujące cele badawcze:

1. Jaka jest jakość życia kobiet leczonych chemioterapią?
2. Czy jakość życia kobiet chorych pozostaje w związku z funkcjonowaniem fizycznym, poznawczym, emocjonalnym i społecznym?
3. Czy ocena jakości życia zmienia się w poszczególnych okresach leczenia systemowego?
4. Czy są różnice w ocenie jakości życia w poszczególnych grupach badanych kobiet?
5. Jakie czynniki socjodemograficzne wpływają na ocenę jakości życia w badanych grupach kobiet?
6. Jakie czynniki kliniczne wpływają na ocenę jakości życia w badanych grupach kobiet?

Dla osiągnięcia założonego celu, Doktorantka badała następujące zmienne:

- Lokalizacja nowotworu
- Czas trwania choroby
- Wystąpienie wznowy choroby
- Zabieg operacyjny przed chemioterapią
- Radioterapia przed chemioterapią
- Występowanie chorób współistniejących
- Uzyskanie pełnych informacji o stanie zdrowia
- Występowanie przerzutów nowotworowych
- Stopień sprawności fizycznej wg skali ECOG
- Rodzaj leczenia
- Tryb leczenia
- Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu
- Objawy uboczne chemioterapii
- Wiek



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

- Stan cywilny
- Wykształcenie
- Miejsce zamieszkania

Badanie zostało przeprowadzone w sposób prospektywny. Materiał badawczy stanowiły 3 grupy kobiet, u których rozpoznano i leczono raka piersi, raka jelita grubego i raka jajnika, i od których uzyskano świadomą zgodę na uczestnictwo w tej próbie. Do badania zakwalifikowano 163 kobiety, w tym 52 z rakiem piersi, 55 z rakiem jelita grubego i 56 z rakiem jajnika. Końcowej analizie poddano 157 kobiet, gdyż 5 zmarło w czasie trwania badania, a 1 wycofała zgodę. Kryteria włączenia do badania i wykluczające z badania zostały opisane w rozprawie, więc Recenzent nie będzie ich przytaczał, jako, że nie ma zastrzeżeń w tym punkcie. Narzędzie badawcze stanowiła standardowa ankieta jakości życia WHOQOL-BREF. Recenzent ubolewa, że do badania nie wykorzystano również ankiet EORTC-QLQ dedykowanych chorym na nowotwory, badane przez Doktorantkę – rak piersi EORTC-QLQ-BR23, rak jajnika EORTC-QLQ-OV28 i rak jelita grubego EORTC-QLQ-CR29 – niewątpliwie dodatkowe dane podniosły by wartość tej rozprawy.

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza WHOQOL-BREF oraz dane z metryczki zostały poddane analizie statystycznej, w której przyjęto standardowy poziom istotności – $p < 0,05$. Recenzent nie ma zastrzeżeń do rodzaju wybranych przez Doktorantkę testów statystycznych, natomiast ma uwagi krytyczne co do sposobu analizy statystycznej. Uwagi te Recenzent zawarł poniżej.

W analizie statystycznej wyników badań wykorzystano szereg testów statystycznych, tj. jednoczynnikową analizę wariancji, test H Kruskalla-Wallisa, test U Manna-Whitneya, test niezależności chi-kwadrat Pearsona,



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

test korelacji rang Spearmana oraz niewymieniony w podrozdziale Metodyka obliczeń statystycznych test Friedmana. Ze względu na istotne statystycznie odchylenia od rozkładu normalnego w analizie przeważało wykorzystanie nieparametrycznych testów istotności statystycznej. Wszystkie zastosowane metody statystyczne były jednozmiennowe, w związku z czym każdy aspekt jakości życia analizowany był odrębnie.

Wykorzystane przez autorkę narzędzie WHOQL-BREF ujmuje jakość życia wielowymiarowo, uwzględniając obszar somatyczny, psychologiczny, socjalny i środowiskowy. Biorąc pod uwagę to ujęcie, można zauważyć, że lepszą alternatywą dla zaprezentowanych w pracy analiz byłoby wykorzystanie analiz wielozmiennowych, np. wielozmiennowej analizy wariancji MANOVA, które uwzględniałyby jednocześnie wszystkie cztery wymiary jakości życia i umożliwiałyby analizowanie zmian w profilu jakości życia w zależności od poziomu zmiennych niezależnych. Warto byłoby również skorzystać z metod wieloczynnikowych, czyli takich, które umożliwiałyby analizę interakcji pomiędzy kilkoma zmiennymi niezależnymi, np. przeprowadzenie analizy regresji zamiast zamieszczonej w pracy analizy korelacji, pozwoliłaby na sprawdzenie czy zależność pomiędzy wiekiem osób badanych, a jakością życia istotnie statystycznie różni się pomiędzy porównywanymi grupami, czyli grupą pacjentek z rakiem jajnika, grupą pacjentek z rakiem jelita i grupą pacjentek z rakiem piersi. Ze względu na istotne statystycznie odchylenia analizowanych zmiennych od rozkładu normalnego wykorzystanie ww. metod wielozmiennowych i wieloczynnikowych powinno być poprzedzone tzw. bootstrappingiem, który polega na wielokrotnym losowaniu grupy do analiz statystycznych z próby osób badanych. Otrzymany w wyniku tej procedury rozkład wartości testów statystycznych umożliwiłby uwolnienie się od założenia o rozkładzie normalnym.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

Procedura bootstrappingu jest oprogramowana w komputerowych pakietach statystycznych i jest bardziej precyzyjnym sposobem poradzenia sobie z brakiem rozkładu normalnego niż zastosowanie jednozmiennowych i jednoczynnikowych testów nieparametrycznych.

Ważną kwestią opisywaną przez autorkę jest również poziom jakości życia w badanej grupie. Otrzymane w badaniu wartości są interpretowane przez odniesienie ich do możliwych minimalnych i maksymalnych wyników na skalach kwestionariusza WHOQL-BREF. Zgodnie z tym sposobem postępowania o wysokiej jakości życia można mówić wtedy, gdy otrzymane wartości zbliżają się do maksymalnego, możliwego do uzyskania w kwestionariuszu wyniku. Na przykład, opierając się na odpowiedziach na pytanie o ogólną jakość życia i otrzymanej wartości średniej 3,63 sformułowany jest wniosek, że jakość życia pacjentek z rakiem piersi nie jest oceniana bardzo dobrze, ponieważ maksymalna możliwa do uzyskania w kwestionariuszu wartość, której odpowiada określenie „bardzo dobra” to 5 punktów. Przeprowadzoną interpretację warto byłoby uzupełnić odnosząc średnie wartości otrzymane w omawianym badaniu do wartości uzyskanych w innych badaniach, które przeprowadzono z użyciem tego samego kwestionariusza w populacji ogólnej osób dorosłych aktywnych zawodowo i w innych grupach klinicznych. Ocenę różnic należałoby przeprowadzić za pomocą odpowiednich testów istotności statystycznej. Dopiero taka ocena pozwoliłaby na empiryczne sprawdzenie, czy jakość życia w badanej grupie jest istotnie statystycznie niższa od jakości życia w populacji ogólnej lub też w innych grupach klinicznych, w tym również u pacjentów z nowotworami złośliwymi i otrzymujących chemioterapię.

W związku z powyższym, przygotowując rozprawę do publikacji (Recenzent uważa, że w obecnej formie nie powinna być publikowana) Doktorantka powinna



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

skorygować hipotezę badawczą, jako, że liczne badania III fazy udowodniły iż chemioterapia nie pogarsza ogólnej jakości życia chorych, a w przypadku niektórych nowotworów poprawia tę jakość. Jako przykład mogę podać systematyczny przegląd badań przeprowadzony przez autorów holenderskich (Ann Oncol 2017;28:478-486), z którego wynika, że na 30 badań klinicznych w raku jelita grubego, w 25 badaniach (83,3%) ogólna jakość życia chorych nie uległa pogorszeniu, w 2 badaniach uległa poprawie, a tylko w 3 pogorszyła się. Dlatego analiza statystyczna powinna być wielowymiarowa, uwzględniająca wiele zmiennych i wiele czynników, które w swej istocie zaburzają interpretację otrzymanych wyników.

Dyskusja została poprowadzona w zasadzie poprawnie. Z obowiązku Recenzenta chciałbym podkreślić, że Doktorantka powinna unikać jednoznacznych stwierdzeń, które nie znajdują potwierdzenia w otrzymanych wynikach pracy – np. (strona 115): „badania własne potwierdzają zmniejszanie się wartości oceny jakości życia wraz ze wzrostem zaawansowania choroby w grupie wszystkich pacjentek” – skoro była analizowana tylko jedna zmienna, a dalej Autorka zauważa, że „ponad 80% chorych na raka piersi miało rozpoznany nowotwór w I i II stadium zaawansowania (I – stadium wczesnego raka, II – stadium raka niezaawansowanego miejscowo). Inny przykład (strona 116) – „rodzaj zastosowanej chemioterapii nie ma istotnego wpływu na jakość życia badanych kobiet” – z tabeli XX wynika, że grupy pacjentek by statystycznie istotnie niejednorodne, chore na raka piersi częściej otrzymywały chemioterapię adiuwantową, a z rakiem jelita grubego i jajnika częściej poddawane były chemioterapii paliatywnej. W tym pierwszym przypadku można było by oczekiwać pogorszenia jakości życia (np. w wyniku utraty włosów) lub niepogorszenia QOL („wyrównanie” utraty włosów przez dobrze dobraną perukę),



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES

ZAKŁAD PROFILAKTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF CANCER PREVENTION

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała
Head of the Department: Prof. Andrzej Deptała MD, PhD

a w przypadku pozostałych nowotworów nawet poprawy jakości (np. zmniejszenie wodobrzusza i/lub dolegliwości bólowych).

Wniosek 1 wymaga przerehabilitacji, bowiem z racji analizy statystycznej pojedynczych zmiennych (każdej z osobna), nie można udowodnić jego poprawności. Wniosek 4 również wymaga poprawienia, gdyż wraz ze wzrostem stopnia sprawności poprawia się jakość życia, a nie odwrotnie. Wniosek 5 należy usunąć, ponieważ Doktorantka badała chore za pomocą ankiety tylko 3 razy. Aby potwierdzić poprawność tego wniosku należało by badać kobiety kilkakrotnie częściej, tj. przed chemioterapią, po 1 cyklu i po 2 cyklu chemioterapii (wtedy najczęściej występują objawy niepożądane), a następnie po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii, a także po zakończeniu chemioterapii oraz po 1 i 3 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

W podsumowaniu, biorąc pod uwagę wszystkie za i przeciw, wyrażam przekonanie, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Mgr Ewy Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała