



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, 2017-10-13

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Macieja Niemca pt. „Wpływ chemioterapii na poziom wybranych parametrów biochemicznych oraz występowanie powikłań kardiologicznych u chorych leczonych radykalnie z powodu raka piersi”.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska stanowi obszerne studium, przede wszystkim statystyczne. Rozprawa liczy 196 stron i zawiera 115 tabel, 95 rycin i 185 pozycji piśmiennictwa. Praca, poprzedzona spisem treści, napisana jest w sposób przejrzysty, a jej układ odpowiada zasadom przyjętym dla pracy doktorskiej. Streszczenia pracy w językach polskim i angielskim, wykaz skrótów oraz tabel i rycin, Doktorant umieścił na końcu dysertacji.

We wstępie Autor omawia zagadnienia związane z epidemiologią, etiologią, patomorfologią, kliniką oraz systemowym leczeniem chorych na raka piersi. Wyczerpująco i z dużym znawstwem przedstawia powyższe problemy. Odnosnie wstępu i omówienia w/w zagadnień Recenzent nie ma istotnych zastrzeżeń.

W rozdziale 2 lekarz Maciej Niemiec przyjął następujące cele pracy:

1. Ocena ryzyka powikłań chemioterapii w zależności od wieku, schorzeń współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Charakterystyka dynamiki rozwoju powikłań hematologicznych i profilu działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu chemioterapii u osób w wieku podeszłym.
3. Zbadanie zależności pomiędzy rodzajem wczesnych powikłań chemioterapii, a podtypem histologicznym i profilem receptorowym raka piersi.
4. Wyodrębnienie czynników predykcyjnych toksyczności, a przede wszystkim kardiotoxyczności chemioterapii z udziałem antracyklin w populacji osób starszych.



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

Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny. Do analizy wybrano wszystkie pacjentki z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka piersi, które otrzymały co najmniej jedną serię uzupełniającą chemioterapii wg schematu AC i pierwszą serię otrzymały w wieku ≥ 50 lat, w latach 2008-2015. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 237 kobiet, w dwóch grupach wiekowych: ≥ 65 lat i 50-64 lat, zgodnie z przyjętymi kryteriami kwalifikacji (tab. 8) i uniemożliwiającymi włączenie (tab. 9). Nazwa „kryteria wyłączenia” jest niepoprawna, bo odnosi się do osób, które były w badaniu i wyniku jakiegoś zdarzenia (np. progresji, objawów niepożądanych, itp.) zostały wyłączone z danego badania.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej, w której przyjęto standardowy poziom istotności. Przed przystąpieniem do porównania wartości zmiennej ilościowej w grupach sprawdzono normalność rozkładu badanej zmiennej, korzystając z testu Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładu normalnego różnice między grupami analizowano za pomocą testu t-Studenta lub ANOVA, a gdy rozkład nie był normalny używano testu Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallisa. Recenzent nie ma zastrzeżeń do rodzaju wybranych przez Doktoranta testów statystycznych, natomiast ma uwagi krytyczne co do sposobu analizy statystycznej. Uwagi te Recenzent zawarł poniżej w 4 zasadniczych punktach.

- I. Dobór metod statystycznych opiera się na klasycznym podejściu polegającym na stosowaniu parametrycznych lub nieparametrycznych testów statystycznych w zależności od kształtu rozkładu analizowanych zmiennych. W przypadku analiz dotyczących porównań międzygrupowych w zależności od liczby porównywanych grup stosowano testy t-Studenta i U Manna-Whitneya do porównań pomiędzy dwiema grupami, a w przypadku większej liczby porównywanych grup – analizę wariancji i test H Kruskala Wallisa.



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

Przy porównaniach międzygrupowych dotyczących co najmniej trzech grup Autor postępuje zgodnie z zasadą, wg której w pierwszej kolejności należy wykonać test, który sprawdza istnienie różnic, a następnie test, który weryfikuje, pomiędzy którymi grupami te różnice zachodzą. Takie postępowanie umożliwia kontrolowanie błędów wnioskowania na poziomie 0,05. Jednak w przypadku porównań pomiędzy kolejnymi pomiarami przeprowadzanymi w tej samej grupie postępowanie się zmienia. W przypadku, gdy analizowana zmienna nie ma rozkładu normalnego w analizie nie jest stosowany test, który w pierwszej kolejności sprawdza istnienie różnic (czyli test Friedmana), tylko od razu stosowany jest test, który sprawdza, pomiędzy którymi pomiarami różnice zachodzą, czyli test Wilcoxona. Sposób przeprowadzenia analiz dotyczących porównań pomiędzy kolejnymi pomiarami w jednej grupie nie jest więc spójny ze sposobem analizowania różnic pomiędzy grupami i nie jest spójny z klasycznym podejściem w analizie statystycznej, wg którego w pierwszej kolejności wykonywane są testy weryfikujące istotność statystyczną różnic pomiędzy wszystkimi porównywanymi wynikami a dopiero w drugiej kolejności – testy sprawdzające konkretnie, pomiędzy którymi wartościami te różnice zachodzą.

- II. Największym mankamentem przeprowadzonych badań z punktu widzenia analizy statystycznej jest znacząca nierównoliczność porównywanych grup wiekowych. Do analizy włączono wyniki 57 kobiet w wieku 65 i więcej lat oraz wyniki 180 kobiet w wieku 50-64 lat. Wg Autora pracy grupa młodsza, trzy razy większa, ma stanowić grupę kontrolną dla grupy starszej. Należy pamiętać, że czułość testów statystycznych na wykrywanie istotnych statystycznie różnic zależy od liczebności analizowanej grupy. Różnica o tej samej wielkości może



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

być istotna statystycznie lub nie, w zależności m. in. od tego, ile osób zbadano, żeby tę różnicę stwierdzić. W przedstawionych wynikach w wielu miejscach autor przedstawia wnioski, zgodnie z którymi uzyskał różnicę pomiędzy kolejnymi pomiarami w młodszej grupie wiekowej, a nie uzyskał takiej różnicy w starszej grupie wiekowej. Np. w analizie dotyczącej liczby płytek krwi w trakcie chemioterapii (tabela 18) stwierdza się brak różnicy pomiędzy II i III cyklem w starszej grupie wiekowej oraz istotną statystycznie różnicę pomiędzy drugim i trzecim cyklem w młodszej grupie wiekowej. Różnica w liczbie płytek krwi w starszej grupie wiekowej jest de facto większa niż w młodszej. Na poziomie wartości średnich w starszej grupie wiekowej otrzymujemy różnicę rzędu 28,61 a na poziomie median – 49 tys./ul. W młodszej grupie wiekowej otrzymane różnice wynoszą odpowiednio, 23,92 i 22, a więc są mniejsze, mimo to jednak to właśnie w młodszej grupie wiekowej otrzymano różnicę istotną statystycznie, ponieważ jest to grupa trzy razy większa niż starsza i do wykrycia istotnych statystycznie różnic wystarczą znacznie słabsze efekty. Nierównoliczność porównywanych grup prowadzi w wielu miejscach do formułowania iluzorycznych wniosków, wg których w mniej licznej grupie nie zachodzą różnice, które stwierdza się w grupie liczącej trzy razy więcej osób. Tabela 18 jest tylko jednym z tego typu przykładów.

- III. Analizy przedstawione w rozprawie zostały przeprowadzone odrębnie dla każdej zmiennej wyjaśnianej. Należało przeprowadzić analiz tzw. wielozmiennowych, które umożliwiają jednoczesną analizę różnic w zakresie wielu zmiennych zależnych, uwzględniającą korelacje, jakie mogą zachodzić pomiędzy nimi. Analizy wielozmiennowe, dzięki uwzględnianiu zależności pomiędzy zmiennymi wyjaśnianymi, są bardziej trafne w zakresie wykrywania



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

różnic. Umożliwiają również formułowanie dodatkowych wniosków dotyczących np. różnic pomiędzy grupami dotyczącymi korelacji pomiędzy zmiennymi wyjaśnianymi, a nie tylko dotyczącymi poziomu analizowanych zmiennych.

- IV. Aby zadbać o poprawność przedstawiania wyników istotności statystycznej należało zrezygnować z nieprawidłowego zapisu $p = 1$ występującego w wielu tabelach. W przypadku bardzo zbliżonego do siebie poziomu porównywanych zmiennych wartość p może co najwyżej wynosić 0,999 a wartość $p = 1$ wynika jedynie z konwencji zapisu stosowanej w niektórych programach statystycznych.

Na podstawie uzyskanych wyników Autor pracy sformułował 4 wnioski. Wnioski te nie są *sensu stricte* wnioskami tylko powtórzeniem wyników. Z uwagi na błędy metodologiczne w analizie statystycznej Lekarz Maciej Niemiec nie był stanie zrealizować w pełni założonych celów pracy. Jeśli pominąć niedoskonałości metodologiczne pracy, to dyskusja jest poprowadzona w zasadzie poprawie.

Rozprawa, której autorem jest lekarz Maciej Niemiec zawiera sporo nieprawidłowości metodologicznych, którzy rzutują na poprawność wyciągniętych wniosków i sposób przeprowadzenia dyskusji. Recenzent docenia, że Autor wykonał mrówczą pracę zbierając i opracowując dane kliniczne i laboratoryjne, stąd też mimo licznych zastrzeżeń i niedoskonałości pracy udziela lekarzowi Maciejowi Niemcowi naukowego kredytu zaufania, wierząc, iż w przyszłych pracach badawczych rzetelność naukowa i metodologiczna będzie bardziej przygotowana i właściwie realizowana.

W podsumowaniu, biorąc pod uwagę wszystkie za i przeciw, wyrażam przekonanie, że przedstawiona mi do recenzji praca może spełnić wymagania



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

stawianych rozprawom doktorskim. Dlatego pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lekarza Macieja Niemca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała