

Gdynia, 28.06.2021

Prof. dr hab. Wiesław Kruszewski

Kierownik Zakładu Propedeutyki Onkologii  
Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
81-519 Gdynia, Powst. Styczniowego 9B  
e-mail: wjkrusz@gumed.edu.pl

Rada Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski  
Collegium Medicum, Wydział Lekarski  
10-082 Olsztyn, ul. Warszawska 30

### R e c e n z j a

W postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne mgr. Wioletcie Żukowskiej

Tytuł rozprawy: Analiza klinicznego zastosowania numerycznej skali oceny wyników  
chirurgicznego leczenia otyłości

Promotor: prof. dr hab. Maciej Michalik

Zjawisko otyłości dotyka coraz szersze rzesze społeczności całego świata. W ostatnich 3 dekadach liczba otyłych wzrosła 3 krotnie. Otyłość to przyczynę do wielu chorób, w tym chorób nowotworowych. Walka z otyłością pozostaje jednym z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego na całym świecie. W podobny sposób możemy określić leczenie uznanej za chorobę otyłości, które w skutecznym wymiarze wciąż musi polegać na bardzo inwazyjnym postępowaniu chirurgicznym. Po wielu dekadach doświadczeń uznano chirurgię bariatryczną jednoznacznie za zasadną naukowo i jedyną klinicznie i ekonomicznie efektywną metodę leczenia chorobliwej otyłości. Wypracowano określone metody chirurgicznego leczenia otyłości, powszechnie stosowane na całym świecie. Do najpopularniejszych należą wykonywane laparoskopowo: resekcja rękawowa żołądka oraz wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y. Obie metody obarczone są ryzykiem ciężkich powikłań chirurgicznych, w tym śmiertelnych. Z tego powodu wymagają rzetelnej kwalifikacji chorych do operacji wykonywanej przez doświadczony zespół chirurgiczny. Doświadczenie chirurgiczne w obcowaniu z określoną techniką zabiegową budujemy zazwyczaj przez długie lata, zbierając wszelkie za i przeciw określonej metodzie. Im więcej określonych operacji się przeprowadza, tym większa szansa na obiektywną ocenę wszelkich elementów przemawiających na korzyść jak i na niekorzyść określonego sposobu postępowania chirurgicznego. Uwieńczeniem tak wnikliwie prowadzonych analiz zazwyczaj są tzw. standardy postępowania rekomendowane przez chirurgiczne towarzystwa naukowe do upowszechniania w zespołach chirurgicznych. Po dekadach doświadczeń podjęto próby wystandaryzowania elementów postępowania diagnostyczno- terapeutycznego u chorych

cierpiących na chorobliwą otyłość. Dotyczy to zarówno pracy z pacjentem przed decyzją o leczeniu chirurgicznym, jak i postępowania związanego z leczeniem operacyjnym. W tym drugim przypadku sposób raportowania wszelkich pozytywnych i negatywnych następstw operacji oraz powikłań odgrywa wiodącą rolę w procesie standaryzacji postępowania. W przypadku chirurgicznego leczenia otyłości taką rolę spełnia skala BAROS. Opublikowano ją po raz pierwszy w 1998 roku i potem kilkakrotnie modyfikowano, w tym w sposób znaczący w 2009 roku. Skala BAROS, (skrót od: *Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*), powstała w wyniku konsensusu uczestników dedykowanego panelu na konferencji zorganizowanej przez Narodowe Instytuty Zdrowia Stanów Zjednoczonych Ameryki. Miała służyć wnikliwemu, ujednoczonemu raportowaniu wyników leczenia bariatrycznego otyłości w trzech domenach: utrata wagi ciała, chorobowość towarzysząca, i jakość życia. Skala BAROS od lat podlega modyfikacjom.

Jedną z prób jej udoskonalenia poprzez treści uzupełniające podjęto także w środowisku polskich chirurgów bariatrycznych, która to propozycja została opublikowana w 2015 roku pod nazwą NOMS, w skrócie od nazwy w języku angielskim: *a numerical scale to assess the outcomes of metabolic/bariatric surgery*. Numeryczna skala NOMS nadaje punkty od 0 do 3 w odniesieniu do ujętego procentowo poziomu redukcji nadmiernej masy ciała, jakości kontroli nad nadciśnieniem tętniczym w przypadku jego istnienia, oraz jakości kontroli nad cukrzycą. Podobnie jak w publikacji autorów skali NOMS z 2015 roku, doktorantka również podkreśliła, że zadaniem skali NOMS ma być rola uzupełniająca do skali BAROS. W przedstawionej mi do recenzji pracy pomyślanej jako dysertacja doktorska dokonano oceny przydatności klinicznej skali NOMS na dość sporym materiale klinicznym chorych operowanych z powodu otyłości. Cały projekt był prowadzony za zgodą komisji bioetycznej.

W rozdziale Wstęp doktorantka przedstawiła ogólne dane na temat występowania i szkodliwości zjawiska otyłości na świecie i w Polsce. Omówiła dostępne metody walki z otyłością, podkreślając miejsce chirurgii bariatrycznej, prezentując zarazem aspekt interwencji metabolicznej, jako skutecznej metody leczenia otyłości jako choroby. Na podstawie przeprowadzonej rzetelnie analizy stanu obecnego na czas tworzenia dysertacji doktorantka zwróciła uwagę na brak wystandaryzowanych jej zdaniem mierników oceny efektów leczenia otyłości, ich wielość i złożony charakter uniemożliwiający dokonanie prostych porównań materiału klinicznego z różnych ośrodków leczących otyłość. Przedstawiła także szeroką paletę chorób towarzyszących otyłości, omawiając poprawnie genezę wielu z tych negatywnych zjawisk. Omówiła towarzyszące otyłości zjawisko insulinooporności oraz przedstawiła charakterystykę zespołu metabolicznego. Wyczerpująco podała definicję i obowiązujące klasyfikacje otyłości. Po analizie doniesień z piśmiennictwa zwróciła uwagę na wyższość leczenia chirurgicznego nad zachowawczym w walce z otyłością. Wyjaśniła podstawy tego zjawiska oraz przytoczyła dwa punkty docelowe leczenia chirurgicznego: jeden w postaci efektu bariatrycznego, mierzonego poziomem redukcji masy ciała i drugi jako efekt metaboliczny, oceniany kontrolą nad chorobami współistniejącymi, w szczególności nad cukrzycą II typu i nad nadciśnieniem tętniczym. Doktorantka bardzo starannie przedstawiła obowiązujące na czas powstawania dysertacji wskazania do chirurgicznego leczenia otyłości. W całości pokrywają się one z opublikowanymi w 2020 roku standardami Sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej Towarzystwa Chirurgów Polskich. Wyczerpująco przytoczyła szczegóły najczęściej wykonywanych operacji chirurgicznych w leczeniu otyłości oraz omówiła wady i zalety tego postępowania, w tym ryzyko poważnych powikłań.

Doktorantka wskazała na dynamiczny przyrost ilości operacji bariatrycznych z powodu otyłości w Polsce w skali rocznej. Podkreśliła, że podobnie jak poza Polską, wiodącym typem operacji bariatrycznej jest laparoskopowa resekcja rękawowa żołądka, a potem wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux. Sporo miejsca poświęciła omówieniu różnych metod raportowania wyników chirurgicznego leczenia otyłości wskazując na znaczną heterogenność metod nawet w

odniesieniu do określonego parametru. Rzetelnie przytoczyła szczegóły wybranych metod, wskazując na związane z nimi ograniczenia. Zdaniem doktorantki to znaczne utrudnienie w konsolidacji wyników leczenia i ich obiektywnej ocenie. Doktorantka przywołała sugestie Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgii Bariatrycznej i Metabolicznej co do sposobu raportowania dla określonych obszarów zaangażowania chirurgii bariatrycznej. Przytoczyła rekomendacje w tym zakresie dla 3 obszarów, będących jednocześnie przedmiotem traktowania skalą NOMS, której efekty poddano ocenie w dysertacji doktorantki. Pod tym kątem omówiła szczegółowo raportowanie zmian w zakresie masy ciała, w nadciśnieniu tętniczym i w cukrzycy typu 2. i w ocenianiu jakości życia. W konkluzji tych rozważań podkreśliła wagę oceny w skali BAROS, jednocześnie poddając krytyce jej złożoność i utrudnienia związane z jej rzetelnym wypełnianiem oraz uogólnianiem zarejestrowanych wyników. Tym samym wprowadziła czytelnika do celu pracy ujętego spójnie w punkty prezentujące hipotezy badawcze do sprawdzenia, zgodne z tytułem rozprawy. Postawione hipotezy badawcze, testujące przydatność skali numerycznej NOMS w raportowaniu wyników po operacji bariatrycznej, dotyczą stopnia redukcji nadmiernej masy ciała w procentach, kontroli nadciśnienia tętniczego, kontroli cukrzycy typu 2. Dodatkowo doktorantka pragnęła sprawdzić, czy wyniki skali NOMS wespół z oceną jakości życia jak w skali BAROS mogą stanowić przydatne narzędzie uzupełniające wartość testowania skalą BAROS.

Chorzy rekrutowali się z grupy dwukrotnie większej na początku badania (n=184), ale z postępowaniem projektu wielu z nich wyłączone z udziału wskutek niemożności prowadzenia ich rzetelnej obserwacji w założonych harmonogramach punktach czasowych. Nie mniej jednak liczebność grupy badanej o skończonym trybie obserwacji jak w założeniach pracy (n=92) uznaję za wystarczającą do przeprowadzenia analiz jak zawarte w celu pracy. Wszyscy byli operowani w jednym ośrodku chirurgicznym prezentującym stosowne doświadczenie w laparoskopii. Stosowano dwie metody chirurgiczne zgodne z najczęściej wykonywanymi w tym celu na całym świecie. Wybór metody należał do chirurga. Pomiary dotyczyły czasu w jakim chorych kwalifikowano do udziału w projekcie i potem 3, 6 i 12 miesięcy po operacji. Zważywszy na liczebność grupy badanej, tak rozłożony w czasie schemat zbierania wyników należy uznać za bardzo pracołubny. Z tego powodu włożony wkład pracy przez doktorantkę w zebranie wyników oznaczeń zasługuje na uznanie. Uproszczenie archiwizowania wyników pacjenta co do stopnia spadku nadmiernej masy ciała, poziomu hemoglobiny glikowanej czy poziomu obserwowanego ciśnienia tętniczego w zestawieniu z branymi lub nie lekami i sposób ich zestawienia jak w ofercie skali NOMS, pośrednio przemawia za przydatnością kliniczną tej skali. Nie zmienia to faktu, że zbieranie wyników musiało się odbyć i tak sporym nakładem pracy. Tymczasem analiza dokonanych obserwacji zarchiwizowanych skalą NOMS może stanowić przydatne narzędzie do obiektywnej oceny wyników leczenia otyłości oraz do analiz porównawczych. Wykazane w pracy znamienne zależności różnic w ocenie wybranych parametrów zgodnie z oczekiwaniami wskazują pośrednio na poprawność metody, właściwą w przypadku metod o wysokiej czułości i swoistości. W ten sposób doktorantka zrealizowała cel pracy i zamieściła odpowiadające mu wnioski. W większości odpowiadają one na pytania dotyczące zaproponowanych do sprawdzenia postawionych w celu pracy hipotez badawczych. Jak pokazała doktorantka, skala NOMS mogła być stosowana w codziennej praktyce klinicznej. Wydaje się, że dzięki niej można precyzyjnie i w sposób spójny klasyfikować wyniki leczenia. Z pewnością klasyfikacja NOMS zdała egzamin jako proste narzędzie komunikacji z pacjentem. Zapewne może spełniać tę rolę także w komunikacji z członkami zespołu sprawującego opiekę nad chorym leczonym bariatrycznie, choć zabrakło mi na to przekonujących dowodów po analizie tekstu dysertacji. Dlatego, przed opublikowaniem pracy, proponuję uzupełnić ją o przykłady decyzji diagnostyczno-terapeutycznych pomiędzy przedstawicielami różnych dyscyplin jako pochodnych zastosowania skali NOMS. We Wnioskach znalazło się również odniesienie do ostatniej z zaproponowanych do sprawdzenia hipotez

badawczych co do uzupełniającej roli NOMS w stosunku do klasyfikacji BAROS w połączeniu z oceną jakości życia, na co wskazują osiągnięte wyniki obserwacji i wykazane korelacje.

Przedstawiona mi do oceny praca ma raczej typowy układ. Doktorantka розміściła tekst na 111 stronach, po 30 wierszy na stronę. Dodatkowo umieściła w nim 17 tabel, 8 rycin i 12 wykresów. Całość opatrzyła 82 pozycjami piśmiennictwa. Zostało dobrze dobrane i było właściwie cytowane. Po „Spisie treści” następuje „Wstęp”. Potem doktorantka przedstawiła założenia i cel pracy, z których założenia pracy ujęła w dość oryginalnie zatytułowany rozdział „Motywacja do podjęcia tematu”. Natomiast cel pracy zamieściła na początku rozdziału „Materiał i metodyka badań własnych”. Przed próbą opublikowania pracy doktorskiej proponuję rozważenie bardziej klasycznego ujmowania porządku rozdziałów typowego dla prac oryginalnych, czyli niezamieszczanie celu pracy w rozdziale o materiale i metodach. Ponad czterdziestostronicowy Wstęp kontrastuje ze skromną dwustronicową Dyskusją, stanowiącą z założenia istotną część wszelkiej dysertacji naukowej. Po tym rozdziale zamieszczono na dwóch stronach Wnioski w formie opisowej. W rozdziale „Materiał i metodyka badań własnych” między innymi doktorantka opisała metody analizy statystycznej, słusznie dobrane do realizowanego projektu badawczego. Wyczerpująco przedstawiła osiągnięte wyniki badań w rozdziale o tym tytule.

W tak ważnym rozdziale jak Dyskusja zabrakło mi większej dawki konkretnej wiedzy na zasadzie przykładów, wykazującej zalety skali NOMS na tle dość z nią zbieżnych wybranych elementów skali BAROS, której treści w pracy nie zamieszczono, a odniesienia do niej zazwyczaj mają charakter ogólnikowy. Wartością dodaną realizacji tego projektu byłaby ocena także samą skalą BAROS. Porównania skali NOMS do innych niż skala BAROS metod oceny efektów bariatryi w leczeniu otyłości doktorantka również potraktowała dość pobieżnie, ograniczając się do bardzo ogólnikowych stwierdzeń. Po krytycznych stwierdzeniach co do użyteczności skali BAROS, jak i na temat innych metod oceny, spodziewałem się określonej porcji szczegółowej wiedzy potwierdzającej te spostrzeżenia właśnie w rozdziale Dyskusja. Przed opublikowaniem pracy proponuję doktorantce rozważenie rozbudowania rozdziału Dyskusja o wskazane w uwadze elementy, co z pewnością znajdzie uznanie w opinii przyszłych recenzentów. Może warto przenieść pewne fragmenty tekstu ze Wstępu do Dyskusji? Należy pamiętać, że w dostępnym piśmiennictwie wciąż nie brak pochlebnych ocen na temat skali BAROS i, dzięki dokonywanym modyfikacjom, wciąż pozostaje ona szeroko stosowanym narzędziem oceny efektów leczenia bariatrycznego otyłości.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na kilka nie umniejszających wartości tej w całości pozytywnie ocenionej przeze mnie pracy. Doktorantka podała wiek rekrutowanych pacjentów jako poniżej 60 roku życia. Tymczasem w grupie badanych byli również pacjenci w wieku lat 65 i 67. Podobnie uwaga dotyczy wartości BMI. Wg doktorantki rekrutowano chorych z BMI  $\geq 35$ , podczas gdy w charakterystyce chorych znajdowali się pacjenci o BMI 32.2 kg/m<sup>2</sup>.

Liczebność porównywanych grup zazwyczaj wpływa na jakość wyników. Z reguły wyniki są bardziej obiektywne przy porównywaniu grup bardziej liczebnych. Im większa liczba chorych wyłączonych z programu badawczego, tym bardziej niekorzystnie obarcza to ostatecznie osiągnięte wyniki porównań. Doktorantka klarownie wyjaśniła, dlaczego wielu pierwotnie zrekrutowanych do projektu pacjentów wyłączono z ostatecznej oceny. Nie mniej jednak proponuję rozważyć przed publikowaniem wyników statystyczną ocenę porównań dokonanych np. do 6 miesięcy w oparciu o rzeczywiście dostępną grupę, czyli większą niż  $n=92$ , porównując wyniki zarejestrowane przed operacją i po 3 i 6 miesiącach. Każde pomniejszanie grupy badawczej zmniejsza wartość osiągniętych wyników porównań umniejszając ich naukową wartość. Zachęcam też doktorantkę do podjęcia próby oceny wyników po kilku latach od operacji, jak w rekomendacjach dotyczących oceny wyników leczenia bariatrycznego otyłości.

Inne uwagi, również nie umniejszające ogólnie pozytywnej oceny pracy doktorskiej, dotyczą edycji tekstu. Tabela 1 jest praktycznie nieczytelna, podobnie jak znaczna część kwestionariusza ankiety własnego autorstwa ze str. 110. Na str. 47 należy wskazać odnośnik do pracy prezentującej NOMS. Na stronach 35 i 36 brak odnośnika do publikacji prezentującej standardy ASMBS.

Na str. 67 w komentarzu do wyników prezentowanych w tabeli 17 ze str. 68 doktorantka podała, że różnice pomiędzy ciśnieniem rozkurczowym w zależności od rodzaju zabiegu nie były znamienne statystycznie, podając wartość  $p=0.041$  dla tej relacji. Jeżeli nie mamy błędu drukarskiego, to chyba należy zmienić interpretację statystyczną dla tej zależności.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej mi do oceny pracy, pomimo, że nie uznaję jej za wyróżniającą. Realizując swój projekt badawczy doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego prowadzenia badania naukowego. Wykonana przez doktorantkę olbrzymia praca przy zebraniu i opracowaniu wyników, konsekwencja w realizacji założonych celów badawczych i uzasadnione wynikami wnioski końcowe, zgodne z postawionymi w pracy celami, wypełniają wymogi dysertacji doktorskiej. Praca spełnia wymogi znowelizowanej Ustawy o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki. Wnioskuje do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie mgr Wioletty Żukowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego o tytuł doktora w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem,

*Wiesław Kunowski*