

Dr hab. n. o zdr. Joanna Kostka, prof. UMed  
Zakład Gerontologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 12 lipca 2022r.

Recenzja pracy doktorskiej **mgr Katarzyny Zubrewicz**

z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

pt.: „**SARKOPENIA WŚRÓD PACJENTEK PO RAKU PIERSI i JEJ ZWIĄZEK  
Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA**”

Promotor: prof. dr hab. Zyta Beata Wojszel

Rak piersi należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów wśród kobiet, wiąże się z pogorszeniem jakości życia, obniżeniem sprawności funkcjonalnej i jest jedną z głównych przyczyn śmierci z powodu raka wśród kobiet na całym świecie. Czynnikiem, który pogarsza rokowania w tej grupie kobiet jest współwystępowanie sarkopenii, czyli związanego z wiekiem spadku masy i siły mięśniowej. Już sama sarkopenia, bez współwystępowania chorób towarzyszących pociąga za sobą szereg negatywnych skutków. Choroby nowotworowe, a także niektóre formy ich leczenia mogą dodatkowo przyspieszać utratę masy mięśniowej, powodować przyspieszenie tempa katabolizmu białek, a w konsekwencji prowadzić do niekorzystnych wyników klinicznych i pogarszania się jakości codziennego funkcjonowania. U chorych na raka piersi sarkopenia uznawana jest za predyktor złego przeżycia związanego ze zwiększoną częstością występowania toksyczności w wyniku chemioterapii i krótszym czasem do progresji nowotworu.

Podjęcie przez Doktorantkę tematu problematyki sarkopenii w grupie kobiet po przebytym raku piersi stanowi więc ważne zagadnienie, a wyniki badań mogą przyczynić się do optymalizacji opieki nad tą grupą pacjentek i poprawy ich jakości życia.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma typowy układ dla prac doktorskich, obejmuje wraz z załącznikami 160 stron maszynopisu. Poza zasadniczą częścią pracy zawiera wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz tabel i rycin oraz załączniki (formularze wykorzystanych narzędzi badawczych, zgoda Komisji Bioetycznej) i spis piśmiennictwa.

W części wstępnej na podstawie prawidłowo dobranego piśmiennictwa Autorka opisała problematykę dotyczącą raka piersi, w tym epidemiologię, uwarunkowania, czynniki prognostyczne, leczenie i powikłania po leczeniu, fizjoterapię, a także tematykę związaną z jakością życia, rolą całościowej oceny geriatrycznej oraz współwystępowania sarkopenii u chorych onkologicznych. Część ta została napisana klarownie, wyczerpująco i stanowi właściwe wprowadzenie do tematyki badań podjętych w pracy.

Doktorantka sformułowała 7 celów badań. Należą do nich:

1. Ocena stanu zdrowia i sprawności psycho-fizycznej pacjentek po leczeniu nowotworu piersi wśród kobiet należących do grupy wczesnej rehabilitacji (GWR) i do towarzystwa Amazonek (Amazonki), wraz z oceną różnic między tymi grupami oraz między kobietami po 65 roku życia i pacjentkami młodszymi.
2. Ocena jakości życia pacjentek po leczeniu raka piersi z wykorzystaniem standaryzowanych kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23).
3. Ocena częstości występowania sarkopenii u pacjentek leczonych z powodu raka piersi na podstawie bioimpedancji (BIA).
4. Ocena przydatności zaproponowanych przez EWGSOP2 kryteriów rozpoznawania sarkopenii w oparciu o wynik badania składu masy ciała za pomocą BIA (AMS i AMS/wzrost<sup>2</sup>).
5. Ocena zależnej od objawów sarkopenii jakości życia wśród badanych kobiet przy użyciu kwestionariusza SarQoL.
6. Ocena związku między stanem emocjonalnym pacjentek leczonych z powodu raka piersi a ich stanem odżywienia i sarkopenią.
7. Ocena związku między jakością życia pacjentek w wieku starszym a przynależeniem do Klubu Amazonek.

Badania zostały przeprowadzone w grupie 84 kobiet zrzeszonych w Białostockim Klubie Amazonek oraz 59 kobiet odbywających wczesną rehabilitację po leczeniu raka piersi w Zakładzie Rehabilitacji Białostockiego Centrum Onkologii. Jako narzędzia badawcze wykorzystano: kwestionariusz zawierający dane ogólne, antropometryczne oraz dotyczące stanu zdrowia i stosowanego leczenia. Ponadto wykorzystano narzędzia do oceny sprawności pacjentek (skala wg *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG, zmodyfikowana skala Rankin, skala Barthel), poziomu aktywności fizycznej (kwestionariusz aktywności ruchowej EPIC), stopnia odżywienia (*Mini-Nutritional Assessment- Short Form, MNA-SF*), oceny funkcjonowania psychicznego (Zmodyfikowana Szpitalna Skala Oceny Lęku i Depresji - *Hospital Anxiety and Depression Scale-Modified HADS-M* oraz Geriatryczna Skala Oceny

Depresji), oceny jakości życia (*Sarcopenia and Quality of Life - SarQol*, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTCT QLQ-C30* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23 - EORTCT QLQ-BR23*). Analiza składu ciała została oceniona na podstawie pomiaru bioimpedancji elektrycznej z wykorzystaniem analizatora InBody 270 (InBody Co. LTD, Seul, Korea). Dla rozpoznania sarkopenii przyjęto jedno z kryteriów EWGSOP2, tj. poziom masy mięśniowej kończyn (appendicular skeletal muscle mass – ASMM): 15kg i 5,5kg/m<sup>2</sup>.

Narzędzia badawcze zostały dobrane prawidłowo, jednak zamiast używania określenia rozpoznano/stwierdzono sarkopenię bardziej uzasadnione jest określenie „prawdopodobna sarkopenia”, „podejrzanie sarkopenii” itp. Zgodnie z kryteriami EWGSOP2 sarkopenię można uznać za potwierdzoną jeśli spełnione są co najmniej pierwsze dwa kryteria, tj. mała siła mięśniowa i mała ilość/jakość mięśni. W recenzowanej pracy analizowane było tylko drugie kryterium wg. EWGSOP2. Ten problem Doktorantka częściowo komentuje w dyskusji w części dotyczącej słabych stron pracy, co świadczy o świadomości problemu. Ponadto bardziej właściwe byłoby wykorzystanie wskaźnika masy mięśniowej w wartościach względnych - w odniesieniu do wzrostu (drugi wskaźnik obliczony w pracy, ale niewykorzystywany do analiz), gdyż analiza samej tylko masy mięśniowej u osób różniących się wzrostem/posturą może być myląca. W przypadku badanej grupy taka analiza wyników jest częściowo zrozumiała z powodu małej liczby pacjentek zakwalifikowanych do grupy osób z sarkopenią na podstawie wskaźnika odniesionego do wzrostu (tylko 3 osoby). Zgodnie z informacją zawartą przy opisie kwestionariusza SarQol – jest to narzędzie służące do rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania sarkopenii. W opisie tym brak jest jednak informacji co stanowi kryterium rozpoznania sarkopenii zgodnie z tym kwestionariuszem (próg punktowy?). Chociaż wydaje się, że narzędzie to służy raczej do oceny jakości życia osób z sarkopenią, a nie do jej rozpoznania.

Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej i w zależności od rozkładu przedstawione zostały jako wartości średnie z odchyleniem standardowym oraz jako mediana z rozstępem kwartylowym. W opisie analizy statystycznej brak jest opisu testów statystycznych wykorzystanych w pracy, poza testem wykorzystanym do oceny rozkładu i analiz dotyczących depresji.

Wyniki badań zostały przedstawione w postaci opisowej oraz tabel, a w części dotyczącej depresji również rycin. Opis wyników podzielony został na sekcje tematyczne, co porządkuje opis i poprawia przejrzystość wyników. W pierwszej części opisane zostały

badane grupy pacjentek. W większości przypadków wyniki były porównywane w grupach pacjentek (GWR vs Amazonki) oraz w grupach wiekowych (< i > 65r.ż.). Grupy GWR i Amazonek nie różniły się pod względem średniej wieku, ale w grupie kobiet po 65 r.ż. dominowały Amazonki. Pacjentki nie różniły się istotnie pod względem stanu zdrowia w skali ECOG. U pacjentek z grupy Amazonek częściej stwierdzano niewielką niepełnosprawność, nie wykazana została natomiast różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do indeksu Barthel. Ponownej analizy wymagają wyniki dotyczące aktywności fizycznej. Zgodnie z wynikami badań (opis str. 49 i tab. 8) mediana czasu poświęcanego na intensywną aktywność fizyczną u Amazonek wynosiła 27 godzin na tydzień, czyli prawie 4 godziny dziennie, co jest mało prawdopodobne nawet w przypadku aktywności na poziomie umiarkowanym.

U kobiet z analizowanych grup zaobserwowane zostało pogorszenie jakości życia w kilku badanych aspektach. Problem niedożywienia nie dotyczył badanych kobiet w istotnym zakresie, nie stwierdzono różnic w tym zakresie pomiędzy badanymi grupami (GWR vs Amazonki oraz kobiety młodsze vs starsze). Pomiedzy grupami nie stwierdzono również różnic w wynikach skal oceniających ryzyko depresji. W części skali HADS dot. lęku u kobiet starszych częściej stwierdzano zespoły lękowe.

Na podstawie kryteriów przyjętych przez Doktorantkę (ASMM <15kg) sarkopenię stwierdzono u 10,5% kobiet, częstość ta była jeszcze mniejsza (2,3%) w przypadku diagnozy stawianej w oparciu o ASMM w przeliczeniu na wzrost<sup>2</sup>. Ta część badań została przeprowadzona w mniejszej grupie (133 osoby), ale brak jest informacji z jakiego powodu nie uwzględniono pozostałych 10 kobiet.

U badanych pacjentek przeanalizowano również związek występowania sarkopenii ze wskaźnikiem masy ciała (BMI). U większości badanych stwierdzono BMI  $\geq 23$ . Warto wyjaśnienia jest dlaczego w analizach jako najwyższy poziom BMI przyjęto wartość 23, tym bardziej, że w populacji osób starszych BMI na wyższym poziomie (nawet 28-30) jest uważane za prawidłowe.

W kolejnym etapie pracy przeanalizowany został związek sarkopenii z jakością życia oceniany przy pomocy kwestionariusza SarQol. Doktorantka w opisie metodyki podaje wartość wyników kwestionariusza SarQol jako wartość określaną w punktach (nie opisano algorytmu naliczania punktów). Tymczasem wyniki przedstawione zostały jako opisowe. W opisie wyników zawarte jest stwierdzenie: „Zanotowano istotne statystycznie zależności”, jednak tylko niewielka część z analiz dotyczących wyników kwestionariusza została przedstawiona w pracy. Wyniki te dotyczą części kwestionariusza określających obniżoną siłę

rąk i nóg, uczucie fizycznej słabości, trudności z chodzeniem oraz upadki. Zdecydowanie obszerniej wyniki dotyczące tego kwestionariusza zostały opisane w dyskusji.

W ostatniej części oceniono związek występowania depresji z wybranymi parametrami stanu zdrowia (czas od zabiegu, liczba chorób przewlekłych, rozpoznanie sarkopenii w oparciu o ASMM/m<sup>2</sup> oraz stosowanie leczenia uzupełniającego). Częstsze występowanie objawów depresji stwierdzono przede wszystkim u pacjentek z niedożywieniem/ryzykiem niedożywienia, a także u kobiet, u których na podstawie bioimpedancji można było rozpoznać sarkopenię (ASM/wzrost<sup>2</sup><5.5kg/m<sup>2</sup>).

W dyskusji Doktorantka odniosła się do problemów będących przedmiotem badań pracy, a także do badań innych autorów. Dyskusja napisana jest w sposób dojrzały, dosyć obszernie, na podstawie prawidłowo dobranej literatury. Końcową jej część stanowi opis słabych stron pracy, co świadczy o zdolności do krytycznej analizy swoich badań.

Na podstawie wyników badań sformułowano 7 wniosków, które są odpowiedzią na postawione cele pracy. Z badań wynika, że:

- Pacjentki po leczeniu onkologicznym korzystające z turnusów rehabilitacyjnych oraz zrzeszone w Klubie Amazonek charakteryzują się dość dobrym stanem zdrowia i sprawnością psycho-fizyczną. W grupie Amazonek nieco częściej charakteryzują się niepełnosprawnością, ale najczęściej na poziomie lekkim.
- Pacjentki z obu grup doświadczyły pogorszenia się jakości życia.
- Rozpoznanie sarkopenii na podstawie badania bioimpedacji bioelektrycznej jest stwierdzane częściej na podstawie ASM, niż ASM/m<sup>2</sup>.
- Pacjentki z niską masą mięśniową nie sygnalizują bardziej nasilonych objawów sarkopenii ocenianych na podstawie kwestionariusza SarQol.
- Objawy depresji częściej dotyczą kobiet leczonych z powodu raka piersi z niedożywieniem/ ryzykiem niedożywienia oraz z prawidłowym stanem odżywiania- ale u których na podstawie badania bioimpedancji można było rozpoznać sarkopenię.
- Badana populacja pacjentek leczonych z powodu raka piersi charakteryzowała się w przeważającej większości wyższymi wskaźnikami BMI, przy czym nadwagę lub otyłość można było podejrzewać u ponad połowy osób z sarkopenią
- Starsze pacjentki przynależące do Klubu Amazonek, pomimo wielochorobowości nie wykazały istotnych różnic wykonywaniu czynności codziennych i w typowym tygodniu roku ćwiczyły intensywniej, nieco rzadziej wykazywały cechy sarkopenii niż

pacjentki z GWR, co prawdopodobnie jest skutkiem edukacyjnego i proaktywnego działania organizacji.

W pracy wykorzystano 210 pozycji piśmiennictwa. W większości są to artykuły o zasięgu międzynarodowym. Prawie 50% pozycji piśmiennictwa stanowią prace opublikowane w latach 2017-2022. Piśmiennictwo zostało dobrane i zacytowane prawidłowo, chociaż opis bibliograficzny niektórych pozycji wymaga korekty, uzupełnienia i ujednolicenia (np. pozycje nr: 27, 32, 34, 36, 37, 129, 134, 169, 172,192)

Poza uwagami opisanymi w odniesieniu do poszczególnych części rozprawy, w przedstawionym materiale znalazło się kilka niezrozumiałych/nieprawidłowych sformułowań i „technicznych” usterek, np.:

- str. 35: „Dane zostały zebrane w ramach o badania podmiotowe i przedmiotowe pacjentki...”
- str. 37: „Do oceny stanu odżywiania dokonano w oparciu o :”
- str. 42: „Apenddicular” zamiast “Appendicular”
- W nagłówkach większości tabel “Amazonki” dzielą się na grupę „GWR” i „Amazonki”. Prawdopodobnie pierwszy nagłówek „Amazonki” powinien brzmieć: „PACJENTKI” – tak jak w tab. 1 lub być pominięty.
- Str. 49: „mediana liczby godzin poświęconych na intensywność fizyczną w ostatnim tygodniu...”, prawdopodobnie powinno być: „mediana liczby godzin poświęconych na intensywną aktywność fizyczną w ostatnim tygodniu...”
- Str. 70: „Szacuje się, że prawie 60% kobiet w wieku 65+lat choruje na raka piersi...”
  - prawdopodobnie Doktorantka miała na myśli: „Szacuje się, że wśród kobiet chorujących na raka piersi prawie 60% stanowią kobiety w wieku 65+”

Powyższe uwagi nie zmieniają pozytywnej oceny pracy, mają na celu jedynie lepsze wykorzystanie zgromadzonego materiału w publikacjach, które niewątpliwie będą efektem przedstawionych badań. Doktorantka wykazała się wiedzą i znajomością piśmiennictwa z zakresu będącego przedmiotem analizy, a także umiejętnością projektowania, prowadzenia badań i wyciągania wniosków.

Przedstawione badania zwracają uwagę na ważny problem dotyczący pacjentek po przebytych raku piersi, który związany jest z procesem starzenia, ale może być pogłębiony przez chorobę nowotworową oraz jej leczenie. Ważnym elementem pracy jest także podkreślenie znaczenia Klubów Amazonek, których działalność może wspomagać profilaktykę sarkopenii i wpływać na zapobieganie niepełnosprawności wśród starszych

pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Warte podkreślenia są wyniki badań wskazujące na mały udział we wczesnej rehabilitacji kobiet po leczeniu nowotworowym ze stwierdzoną sarkopenią, czyli grupy, która najbardziej takich działań wymaga i może z nich odnieść duże korzyści. Badania przedstawione przez mgr Katarzynę Zubrewicz stanowią więc ważny głos w dyskusji dotyczącej kwalifikacji pacjentek do rehabilitacji.

Reasumując, rozprawa mgr Katarzyny Zubrewicz spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone Ustawie z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r. poz. 1789). Wnoszę przeto do Kolegium Nauk o Zdrowiu i Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o procedowanie dalszych etapów przewodu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

**KIEROWNIK**  
Zakładu Gerontologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
*Joanna*  
dr hab. n. o zdr. *Joanna Kostka*

