

dr hab. Marek ŻAK prof. UJK
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Al. IX Wieków Kielc 19a
25-317 Kielce
E-mail: <mkzak@ujk.edu.pl>

Kielce, 04.07.2022

Recenzja
rozprawy doktorskiej pt:
„SARKOPENIA WŚRÓD PACJENEK PO RAKU PIERSI I JEJ ZWIĄZEK
Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA”

Autor: Mgr Katarzyna Zubrewicz
Promotor: Prof. dr hab. Zyta Beata Wojszel

Recenzję przygotowano w odpowiedzi na pismo Dziekana Kolegium Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Pana Prof. dr hab. Sławomira J. Terlikowskiego.

Ocena strony formalnej

Forma, objętość rozprawy.

Praca liczy 160 stron, zredagowanych w formie wydruku komputerowego, w tym długie streszczenie w języku polskim i angielskim (11 stron). Tekst uzupełniają 22 tabele, 3 ryciny i 2 załączniki. Rozdziały, podrozdziały, tabele i strony są odpowiednio ponumerowane i zebrane w SPISIE TREŚCI. Rozprawa wyróżnia się starannością i estetyką prezentacji wyników badań.

Zgodność treści z tematem określonym w tytule.

Treść zawarta w rozprawie odpowiada pod względem merytorycznym tematowi zamieszczonemu na pierwszej stronie.

Układ rozprawy, kolejność i kompletność rozdziałów, rodzaj załączników.

Układ monografii jest zgodny z zasadami i regułami odnoszącymi się do rozprawy doktorskiej. Całość podzielono na stosowne rozdziały i podrozdziały. Nie pominięto żadnego z rozdziałów związanego z realizacją celów badań. Prawie wszystkie Rozdziały są metodologicznie kompletne. Dokonany podział na

podrozdział jest logiczny i wskazuje na przemyślenie toku prezentacji wyników pracy.

Należy także zauważyć, że na stronie 5 Rozprawy znajdujemy SPIS SKRÓTÓW bardzo pomocny przy analizie tekstu, chociaż pojawiają się tam pewne nieścisłości np. CT tomografia komputerowa - brak angielskiego rozszerzenia skrótu czy błędy literowe [...] GDS (Geriatric Depression Scale) - eriatryczna skala oceny depresji [...].

Uwagi krytyczne.

Oceniając stronę formalną pracy chciałbym zwrócić także uwagę na pewne błędy stylistyczne, literowe i interpunkcyjne nie obniżające wartości merytorycznej pracy, ale wymagające poprawy przed skierowaniem pracy do publikacji. Oto niektóre przykłady:

- 1) [...] Najwięcej zachorowań wśród kobiet notuje się u kobiet w wieku 50-69 lat [...]
- 2) [...] Według J. Gałęckiego do czynników prognostycznych zalicza się też młody wiek chorych, liczbę zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych **w pasze** powyżej trzech i niskie zróżnicowanie stopnia raka w stadium G3. [...]
- 3) [...] im. Marii Skłodowskiej - Curie w Warszawie [...] powinno być Marii Skłodowskiej - Curie w Warszawie
- 4) [...] Dane zostały zebrane w ramach o badania podmiotowe i przedmiotowe pacjentki i w oparciu o kwestionariusz ankietowy własnej konstrukcji. [...]
- 5) [...] Tabela 16 jest napisane AMAZNKA [...] powinno być AMAZONKI
- 6) [...] uszkodzeń DNA komórek i zmian **epigenetycznych** **Terapia** przeciwnowotworowa może wpływać na zmiany w mięśniach szkieletowych na wiele sposobów. [...] (brak kropki)

Ocena strony merytorycznej

Znaczenie naukowe i oryginalność podejmowanego tematu.

W 2010 roku *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* – (EWGSOP) uznała, że sarkopenia to „zespół charakteryzujący się postępującą i uogólnioną utratą masy i siły mięśni szkieletowych z ryzykiem wystąpienia niekorzystnych skutków, takich jak niepełnosprawność fizyczna, niska jakość życia i śmierć”, a w roku 2018 poszerzona grupa ekspertów – tj. EWGSOP2 - uznała, że



sarkopenia – to choroba mięśni, a raczej ich niewydolność występująca grupie pacjentów powyżej 65. roku życia, która powoduje utratę samodzielności pacjenta, na skutek zaburzeń ruchowych, zwiększa ryzyko upadków i złamań.

Osoby starsze z sarkopenią, leczone z powodu choroby nowotworowej, są w znacznie większym stopniu narażone na powikłania związane z leczeniem onkologicznym, w tym ryzyko śmierci. Często związane jest to z wyniszczeniem organizmu przez działanie toksyczne leków, działaniem chemioterapii, radioterapii lub z zaawansowaniem choroby nowotworowej. Sarkopenię uznano za czynnik negatywnie prognozujący przeżycie u pacjentek z rakiem piersi z powodu krótszego czasu progresji choroby i wystąpienia szkodliwej dla pacjentek toksyczności leczenia, co niewątpliwie pogarsza jakość życia i zwiększa niestety śmiertelność w tej grupie pacjentek.

Doświadczenia własne oraz wyniki badań różnych zespołu naukowych, zalecają wprowadzenie do klinicznej oceny chorych szacowanie ryzyka powstania sarkopenii, szczególnie u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi i w razie potrzeby wdrożenia odpowiedniego leczenia, zapobiegającego rozwojowi sarkopenii. Ponieważ przyczynia się ona bowiem do zwiększenia śmiertelności w grupie wiekowej po 55. roku życia. Pomimo prowadzonych badań i wciąż rozwijających się informacji na temat sarkopenii, oraz związanej z nią śmiertelności, w praktyce klinicznej ten problem wydaje się wciąż zaniedbany – pacjenci rzadko są oceniani pod tym kątem i rzadko prowadzi się ocenę jakości życia pacjentów z sarkopenią oraz wpływu jej na inne jednostki chorobowe m.in. nowotwory piersi. Dlatego uważam, że przedstawiony przez Doktorantkę innowacyjny projekt badań jest w pełni oryginalny i wnosi nowe elementy do procesu leczenia i usprawniania tej grupy pacjentek.

Reasumując, przedstawione powyżej fakty jak i doświadczenia własne oraz odczuwalny brak szerszych opracowań naukowych dotyczących przedstawionej problematyki wskazuje, że podjęta tematyka i efekty zrealizowanego projektu badań przez Panią mgr Katarzynę Zubrewicz mają wartość naukową, a także zawierają dane, które mogą być wykorzystane bezpośrednio w praktyce.

Przejrzystość celu pracy, założeń.

Autorka przedstawia 7 celów pracy nawiązujących bezpośrednio to tytułu rozprawy, chociaż można było przedstawić cel główny i cele dodatkowe lub pytania

badawcze co ułatwiłoby analizę przedstawianego materiału badań i uzyskanych wyników. Myślę, że w tym rozdziale pracy można było też szerzej przedstawić uzasadnienie podjęcia badań, pokazując ich innowacyjność oraz spełnienie ustawowego wymogu „rozwiązania oryginalnego problemu badawczego”, nie pozostawiając żadnych wątpliwości i prezentując zalety zrealizowanego projektu badań. Odczuwalny jest brak hipotez badawczych, których weryfikacja pozwoliłaby na pełniejsze odniesienie się do uzyskanych wyników badań, ale jak wiemy hipotezy badawcze nie są konieczne w tego typu opracowaniach.

Trafność doboru i wartość metrologiczna metod badawczych.

Doktorantka w ramach realizacji projektu w oparciu o kwestionariusz ankietowy własnej konstrukcji oraz wykorzystując liczne narzędzia badawcze (skale, testy) dokonała oceny: stanu zdrowia, obecności chorób współistniejących, sprawności życiowej i aktywności ruchowej, stanu odżywiania, zaburzeń lękowo-depresyjnych, sarkopenii i jakości życia oraz przeprowadziła analizę składu ciała.

Zastosowane przez Doktorantkę narzędzia badawcze nie budzą wątpliwości jeżeli chodzi o zasadność ich wykorzystania w przedstawionej rozprawie doktorskiej. Biorąc pod uwagę grupy badanych oraz czas i miejsce realizacji badań należy uznać, że narzędzia zostały dobrane prawidłowo i pozwoliły na zrealizowanie celów badań.

Autorka na realizację projektu badawczego uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr: R-I-002/188/2019.

Ocena materiału badanego, liczebność, metoda doboru, opis warunków włączenia do badań.

Badaniami objęto 143 kobiety leczone z powodu nowotworu gruczołu piersiowego. W analizowanej grupie znalazło się 59 pacjentek Białostockiego Centrum Onkologii, które po raz pierwszy po zabiegu chirurgicznym z powodu leczenia raka piersi uczestniczyły w 3-tygodniowym programie rehabilitacji w Zakładzie Rehabilitacji Białostockiego Centrum Onkologii (BCO), tzw. grupa wczesnej rehabilitacji (GWR). Pozostałe 84 kobiety, to uczestniczki Białostockiego Stowarzyszenia Amazonek, które wielokrotnie brały udział w rehabilitacji i systematycznie uczestniczą w różnych aktywnościach fizycznych - zwane w badaniu Amazonkami. Średnia wieku badanych wynosiła 61,5 (\pm 9,4) lat i nie różniła się między badanymi grupami (pacjentki GWR -56,6 \pm 10,1 lat i Amazonki

64,9 ± 7,1 lat). W grupie badanych kobiet starszych, po 65. roku życia, dominowały należące do Stowarzyszenia Amazonek.

W grupie kobiet przed 65. rokiem życia większość stanowiły osoby, u których nowotwór wykryto w latach 2010-2020 (77,6%), u kobiet starszych dominowały przypadki z nowotworem wykrytym w latach 1985-2009 (55,3%), co mogło mieć znaczenie w momencie podejmowania decyzji o rodzaju terapii zastosowanej u danej pacjentki. W badanej populacji najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym była mastektomia – przy czym całkowita wykonana była u blisko 46% badanych. Operację chirurgiczną wykonano głównie w grupie Amazonek 51 osób, i kobiet w wieku po 65. roku życia 36 osób. W GWR natomiast częściej wykonywany był zabieg BCT ponad 52%. Zabiegom rekonstrukcji piersi poddało się 20 kobiet. Najczęstszą formą leczenia uzupełniającego była hormonoterapia u blisko 60% badanych. Chemioterapii poddawane było ponad 42% uczestniczących w badaniu i najczęściej były to kobiety w wieku powyżej 65. roku życia.

Opracowanie danych pomiarowych.

Patrząc na powiązania nauki z praktyką i realizację celów badań najbardziej wskazane było, aby u kobiet leczonych z powodu nowotworu gruczołu piersiowego przeprowadzić kompleksowe badania podmiotowe i przedmiotowe.

Ocena bardzo licznych cech i parametrów oraz sposób weryfikacji uzyskanych informacji pomiarowych, a także ich dokładność świadczy o doświadczeniu i przygotowaniu zarówno teoretycznym jak i praktycznym Doktorantki do realizacji tego typu badań. Opracowanie danych pomiarowych pozwala także na wyciągnięcie wniosków nie tylko teoretycznych, ale także, o charakterze aplikacyjnym, co w przypadku tej grupy badanych ma duże znaczenie.

Dobór metod analizy wyników.

Doktorantka w Rozdziale 3. METODOLOGIA BADAŃ przedstawia podrozdział 3.3 ANALIZA STATYSTYCZNA. W podrozdziale tym Autorka informuje, że przedstawiła dane jakościowe jako liczebności i wartości procentowe natomiast dane liczbowe ciągłe jako średnia i odchylenie standardowe w przypadku rozkładu normalnego i jako mediana z rozstępem kwartylowym w przypadku rozkładu innego od normalnego. Rozkład zmiennych ciągłych oceniała pod względem zgodności z rozkładem normalnym przy pomocy testu Kołomogorowa-Smirnowa. W pracy

wykorzystała także metodę analizy przy pomocy drzew klasyfikacyjno-regresyjnych CRT z 5-krotną walidacją krzyżową dla oceny związku występowania depresji w badanej grupie z wybranymi parametrami oceny stanu zdrowia, w tym ze stanem odżywienia i występowaniem sarkopenii.

Otrzymane wyniki analizy przyjęła za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,005$. Za bliską istotności statystycznej przyjęto wartość od $p = 0,05$ do $p < 0,10$. Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem pakietu statystycznego IBM SPSS Statistica 27 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Zastosowane i wykorzystane metody analizy wyników są poprawne i pozwalają Czytelnikowi na śledzenie wyników w odniesieniu do metodologii badań. Dużym ułatwieniem w śledzeniu kolejnych etapów analizy jest jednakowy schemat obliczeń każdego z badanych parametrów i dobry sposób prezentacji wyników.

Najistotniejsze wyniki analizy.

Wyniki przedstawionego projektu badań zamieszczono na 26 stronach rozprawy doktorskiej zarówno w tekście, jak i w tabelach oraz na rycinach.

Zrealizowany projekt badań pokazuje, że na podstawie analiz wskaźnika niskiej masy mięśniowej opartego o ASM-(punkt odcięcia dla kobiet $ASM < 15\text{kg}$) zaobserwowano, że badane kobiety w większości przypadków nie wykazywały cech sarkopenii. Porównano również wskaźnik masy ciała (BMI [kg/m^2]) w badanych grupach i przeanalizowano ryzyko wystąpienia sarkopenii za pomocą wskaźnika niskiej masy mięśniowej, opartego o ASM- (punkt odcięcia dla kobiet $ASM < 15\text{kg}$). Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem masy ciała z sarkopenią. Na podstawie kwestionariusza SarQoL analizowano związek jakości życia z wystąpieniem sarkopenii u pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Zanotowano istotne statystycznie zależności. W oparciu o zmienną zależną „depresja” (ocena na podstawie skali GDS) oraz zmienne niezależne: „lata od zabiegu”, „liczba chorób przewlekłych”, „stan odżywienia” (punkty w skali MNA), „sarkopenia” (rozpoznanie w oparciu o bioimpedancję – kryterium $ASM/\text{height}^2 < 5.5\text{kg}/\text{m}^2$) oraz „stosowanie leczenia uzupełniającego” stworzony został model drzewa klasyfikacyjno-regresyjnego, który wykazał, iż depresję o rosnącym natężeniu stwierdzono przede wszystkim u pacjentek niedożywionych (≤ 16.25 punktów w skali MNA), pacjentek ze stwierdzonym ryzykiem niedożywienia ($MNA \leq 26.75$ pkt), które jednocześnie podawały co najmniej jedną chorobę

przewlekłą, u których minęło 20,5 lub mniej lat od leczenia zabiegowego, które nie były poddane leczeniu uzupełniającemu, lub u których to leczenie zostało zakończone, a także u pacjentek z prawidłowym stanem odżywienia wg MNA (>26.75pkt), ale u których na podstawie bioimpedancji można było rozpoznać sarkopenię (ASM/wzrost²<5.5kg/m²).

Wyniki badań wskazują, że zarówno kobiety z GWR jak i Amazonki doświadczyły pogorszenia jakości życia (QoL). Nastąpiło to w wymiarze utraty włosów – częściej problem powyższy zgłaszały Amazonki. W obu grupach zmieniło się funkcjonowanie seksualne po leczeniu onkologicznym, które było oceniane lepiej przez kobiety z GWR i osoby młodsze. Wyższe wartości w zakresie samooceny rokowania obserwowano wśród Amazonek i kobiet starszych. Grupa Amazonek wypadła gorzej niż grupa GWR w zakresie samooceny skutków ubocznych terapii onkologicznej, w tym zakresie objawów ze strony piersi i ramienia. Skutki uboczne terapii onkologicznej były też gorsze w ocenie kobiet starszych po 65. roku życia. W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nieco lepsza samoocena funkcjonowania społecznego była w grupie Amazonek. Kobiety młodsze istotnie lepiej oceniały swój ogólny stan zdrowia i jakość życia niż osoby po 65. roku życia.

Analiza Rozdziału WYNIKI pokazuje również, że w trakcie obrony powinny być przedyskutowane niektóre kwestie zawarte w tym rozdziale dotyczące uzyskanych wyników.

Ocena merytoryczna dyskusji.

DYSKUSJA (15 stron) jest napisana dojrzałym językiem naukowym i stanowi oprócz METODOLOGII BADAŃ najsilniejszą część tej rozprawy doktorskiej. Pani mgr Katarzyna Zubrewicz omawia najistotniejsze elementy przeprowadzonego eksperymentu na tle prac innych autorów, dlatego mamy wiele porównań typu „wyniki badań własnych – wyniki badania określonego autora”, co jest jak najbardziej pożądane w tej części rozprawy doktorskiej. Dyskusję kończy bardzo ważny i wymagany w tego typu opracowaniach fragment dotyczący OGRANICZEŃ W PRZEBIEGU BADAŃ I PODSUMOWANIA co świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Oceny cytowanego piśmiennictwa.

Doktorantka przedstawiła 210 pozycji światowego piśmiennictwa, w większości z ostatnich lat. Poszczególne pozycje są dobrze wykorzystane, głównie w rozdziale WSTĘP i rozdziale DYSKUSJA. Jeżeli chodzi o stronę edytorską w rozdziale PIŚMIENNICTWO to pojawiają się pewne niejasności, a także niekonsekwencja podawania nazw cytowanych czasopism raz całe tytuły, a w innych pozycjach tylko skróty oraz w przypadku nazwisk autorów też są pewne niekonsekwencje w cytowaniu. Niezrozumiałe jest również podanie tylko samych inicjałów przy pozycji 38 Piśmiennictwa strona 143.

Wyjaśnienia wymaga również brak w tekście pozycji 19 i 20. Na stronie 12 mamy zacytowaną pozycję 18, a następnie 21 i 22. Fakt ten mógł spowodować błędną numerację innych pozycji Piśmiennictwa, ale to wymaga wyjaśnienia przez Autorkę Dysertacji.

Wnioski.

Praca kończy się siedmioma wnioskami połączonymi z pewnymi informacjami o charakterze aplikacyjnym. Szczegółowe omówienie wniosków:

Wnioski 1, 2 i 7 są ciekawe, ale stanowią tylko podsumowanie wyników badań. Myślę, że informacje zawarte w tych wnioskach powinny być przedmiotem dyskusji w trakcie obrony pracy doktorskiej, co pozwoliłoby na szersze określenie znaczenia przeprowadzonych badań.

Wnioski 3, 4, 5 i 6 wynikają z przeprowadzonych badań i mogą mieć charakter aplikacyjny szczególnie dla Personelu Medycznego pracującego z taką grupą pacjentek jak uczestniczące w badaniach, ale warto byłoby je szczegółowo omówić w kontekście praktycznego wykorzystania tej wiedzy.

Uważam, że w pracach doktorskich tego typu wnioski nie powinny być tylko prostym podsumowaniem wyników badań (takie można zawierać na końcu każdego podrozdziału w postaci pewnego podsumowania). Tu można było sobie pozwolić na szersze określenie znaczenia uzyskanych wyników, szczególnie w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej.

Pytania i uwagi krytyczne.

W związku z brakiem pełnych informacji na temat badanych osób i zrealizowanego projektu badawczego, byłoby wskazane, aby podczas publicznej obrony Doktorantka przedstawiła precyzyjnie, kryteria włączenia i wykluczenia do

poszczególnych grup GWR i Amazonki ponieważ tylko precyzyjne określenie tych kryteriów rozwiewa wszelkie wątpliwości dotyczące przeprowadzonych badań.

Warto byłoby, aby Doktorantka udzieliła też odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jaka była różnica pomiędzy 3-tygodniowym programem rehabilitacji w Zakładzie Rehabilitacji Białostockiego Centrum Onkologii (BCO), tzw. grupa wczesnej rehabilitacji (GWR), a rehabilitacją w jakiej brały udział uczestniczki Białostockiego Stowarzyszenia Amazonek? Ponieważ informacje dotyczące tego zagadnienia zrówno na stronach 33,34 czy 44 są bardzo ogólne.
2. Jaki mógł być wpływ różnych form rehabilitacji na uzyskane wyniki badań?
3. Czy osoby objęte badaniami uczestniczyły wcześniej w innych formach postępowania fizjoterapeutycznego lub aktywności, które mogły wpływać na wyniki badań?
4. Czy Autorka zauważyła coś w trakcie prowadzenia badań, co chciałaby zmodyfikować lub dodać w swoich badaniach kontynuując je w przyszłości?

Wniosek końcowy i Konkluzja

Biorąc pod uwagę całokształt pracy oraz opis poszczególnych działań naukowych uważam, że Autorka wypełniła ustawowe wymaganie jakim jest umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Metodologia prezentowana w pracy jest w pełni oryginalna i należy do współczesnego nurtu badań z zakresu nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Omawiane zagadnienia i wyniki pracy mają walory poznawcze i mogą znaleźć zastosowanie w takich obszarach nauki jak fizjoterapia, geriatryka czy onkologia.

W recenzji poza ocenami pozytywnymi sformułowałem również pewne uwagi i sugestie, które mają charakter dyskusyjny i mam nadzieję na szerszą dyskusję w czasie publicznej obrony pracy doktorskiej. Mam też nadzieję, że uwagi okażą się zasadne i wzbudzą u Doktorantki refleksję oraz pozwolą na dalszy rozwój warsztatu naukowego.

Przedstawione w recenzji uwagi oraz sugestie nie zmieniają mojej ogólnej oceny pracy, która jest pozytywna.

Z przyjemnością informuję, że przedstawiona do recenzji praca doktorska autorstwa mgr Katarzyny Zubrewicz pt. „SARKOPENIA WŚRÓD PACJENTEK PO RAKU PIERSI I JEJ ZWIĄZEK Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA” spełnia wymogi merytoryczne zawarte w ustawie o stopniach i tytule naukowym. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a dysertacja wykazała, że Autorka posiada wymaganą wiedzę teoretyczną.

Wnoszę, więc do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Zubrewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Marek ŻAK prof. UJK
specjalista fizjoterapii