

Prof. dr hab. n. med. Robert Słotwiński
Zakład Immunologii Biochemii i Żywienia
Wydziału Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 30.07.2018

Ocena Pracy Doktorskiej mgr Moniki Aleksandry Ziętańskiej

**pt. Toksyczność chemioterapii, stan odżywienia i jakość życia pacjentów
onkologicznych w stanie prekacheksji poddanych doustnej suplementacji
pokarmowej**

Przedstawioną do recenzji pracę doktorską stanowią trzy spójne tematycznie artykuły opublikowane w cenionych czasopismach naukowych (w tym jedna praca pogładowa oraz dwie prace oryginalne o łącznym IF=3,55 i punktacji MNiSW=54), w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Podjęta w publikacjach tematyka jest ciekawa i oryginalna. Dotyczy problemu niedożywienia chorych na raka jelita grubego i kompleksowej oceny stanu odżywienia, jakości życia oraz ogólnego stanu sprawności tych chorych. Autorka zbadała wpływ leczenia żywieniowego (w tym tolerancji doustnych wysokobiałkowych diet przemysłowych) na stan odżywienia, jakość życia i stan sprawności chorych oraz toksyczność chemioterapii u osób w stanie prekacheksji. Artykuły oryginalne zostały opublikowane w języku angielskim, w tym w czasopiśmie z wysokim współczynnikiem oddziaływania (IF=3,55). Świadczy to o dużej wiedzy Autorki, wskazuje na właściwe zaplanowanie i przeprowadzenie badań oraz na wysoki poziom naukowy. Ponadto dokumentację pracy doktorskiej uzupełniają istotne wyniki badań, które nie zostały ujęte w załączonych publikacjach. Dotyczą one analizy składu ciała oraz szczegółowej oceny jakości życia chorych na raka jelita grubego. Badania te były częściowo opublikowane i zaprezentowane na 38 zjeździe ESPEN w Kopenhadze oraz konferencji naukowo-szkoleniowej w Gdyni.

Temat pracy doktorskiej jest aktualny, odpowiada tematyce publikacji i nabiera szczególnego znaczenia w świetle rosnącej częstości występowania raka jelita grubego oraz nadal mało zadowalających wyników leczenia. Liczba publikacji dotyczących tej tematyki jest niewielka, co wskazuje, że problem niedożywienia w grupie chorych na raka jelita grubego jest nadal niedoceniany. Dotyczy to przede wszystkim identyfikacji chorych niedożywionych we wczesnym etapie niedożywienia, co mogłoby poprawić wyniki leczenia. Niedoceniecie problemu wczesnego niedożywienia może być związane ze znanym faktem, że ciężkie niedożywienie lub kacheksja nowotworowa u chorych na raka jelita grubego nie występują tak często jak w innych chorobach nowotworowych przewodu pokarmowego o znacznie gorszym rokowaniu (np. w raku trzustki). Jak słusznie podkreśla Doktorantka Jej badania dotyczące wczesnego wsparcia żywieniowego podczas chemioterapii oraz zastosowania wysokobiałkowej doustnej suplementacji pokarmowej u chorych z rakiem jelita grubego, będących w stanie prekacheksji, są jednymi z pierwszych. Wiadomo, że jednym z istotnych czynników pogarszających wyniki leczenia jest towarzyszące chorobie nowotworowej niedożywienie występujące często jeszcze przed hospitalizacją (u około 30-60% chorych na raka jelita grubego) i pogłębiające się głównie po leczeniu chirurgicznym, co może zwiększać odsetek powikłań, a tym samym koszty leczenia oraz mieć istotny wpływ na stan sprawności chorych i jakość życia. Badając stan odżywienia u chorych na raka jelita grubego, Doktorantka podkreśla potrzebę wczesnej identyfikacji grupy chorych niedożywionych oraz właściwego wsparcia żywieniowego, co ma istotne znaczenie praktyczne. Należy się zgodzić z faktem, że wczesna diagnostyka zaburzeń stanu odżywienia (jeszcze na wczesnym etapie niedożywienia) i odpowiednie postępowanie żywieniowe ma wpływ na poprawę wyników leczenia.

Należy podkreślić, że Autorka pracy doktorskiej syntetycznie i przejrzyście w kolejnych rozdziałach, po krótkim wprowadzeniu, przedstawiła charakterystykę problemu naukowego, omówiła i podsumowała wyniki badań, wyciągnęła właściwe wnioski oraz umiejętnie

przedyskutowała wyniki w oparciu o dobrze dobrane piśmiennictwo. We wstępie oraz pracy poglądowej interesująco omówiła przyczyny i mechanizmy niedożywienia w chorobie nowotworowej. Zwróciła uwagę na problemy związane z definicją i klasyfikacją prekacheksji oraz kacheksji, a także na wpływ stanu odżywienia na przebieg kliniczny choroby nowotworowej i możliwości wsparcia chorych za pomocą leczenia żywieniowego. Z omówionych na podstawie aktualnego piśmiennictwa zagadnień, wynikają cele pracy, które w pełni zostały osiągnięte przez Doktorantkę.

Przedstawione cele pracy doktorskiej obejmują:

- ocenę stanu odżywienia chorych z rakiem jelita grubego (*ang. colorectal cancer – CRC*)
- określenie wpływu wysokobiałkowej doustnej suplementacji pokarmowej (*ang. Oral nutritioanal supplements – ONS*) na toksyczność chemioterapii u chorych z CRC , w pierwszym etapie wyniszczenia nowotworowego – bezobjawowej prekacheksji
- określenie wpływu wysokobiałkowych ONS na stan odżywienia, jakość życia oraz stan sprawności chorych z CRC będących w stanie prekacheksji
- ocenę tolerancji oraz spożycia wysokobiałkowych ONS przez pacjentów z CRC będących w stanie prekacheksji

Szczególnie interesujące są badania dotyczące oceny stanu odżywienia i ogólnego stanu sprawności u chorych na raka jelita grubego, którzy zostali zakwalifikowani do chemioterapii, ponieważ wyniki tych badań mają istotne znaczenie praktyczne. U większości chorych rozpoznano ryzyko wystąpienia niedożywienia lub niedożywnienie. Wśród większości osób z rakiem jelita grubego stwierdzono stan prekacheksji (75%), pomimo dobrego apetytu, prawidłowego stanu sprawności oraz właściwej lub nadmiernej masy ciała. Wyniki tych badań potwierdziły występowanie zaburzeń stanu odżywienia u większości chorych na raka jelita grubego, ale nie wskazywały na anoreksję przy prawidłowych lub podwyższonych wartościach

BMI. Kolejne badania, wykonane u chorych w stanie prekacheksji zakwalifikowanych do chemioterapii wykazały, że prawidłowym lub podwyższonym wartościami BMI towarzyszą istotne zmiany składu ciała (obniżona zawartość tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz wody). Tak więc, badania Doktorantki jednoznacznie wskazują na konieczność rutynowej diagnostyki zaburzeń stanu odżywienia (identyfikacji chorych w stanie prekacheksji) z równoległą oceną zmian składu ciała, co z klinicznego punktu widzenia ma istotne znaczenie praktyczne w diagnostyce i terapii zaburzeń stanu odżywienia u chorych na raka jelita grubego.

Najważniejszą, dobrze zaplanowaną częścią pracy doktorskiej były prospektywne, randomizowane badania oceniające wpływ wysokobiałkowej doustnej suplementacji pokarmowej na toksyczność chemioterapii u chorych na raka jelita grubego w pierwszym etapie wyniszczenia nowotworowego, w okresie prekacheksji. W czasie 12. tygodniowego monitorowania chorych oceniano również stan odżywienia, jakość życia oraz wybrane parametry laboratoryjne. Jak wykazały badania Doktorantki, leczenie żywieniowe (doustna suplementacja wysokobiałkowa) zastosowane na etapie prekacheksji poprawiło stan odżywienia (punktacja SGA, apetyt, poziom albuminy, prealbuminy) i zmniejszyło parametry zapalne, ale nie miało wpływu na toksyczność chemioterapii, jakość życia oraz stan sprawności. Jakość życia chorych leczonych za pomocą chemioterapii była obniżona. Wykazano ponadto, że pacjenci o wyższej kondycji fizycznej charakteryzowali się lepszym stanem emocjonalnym. Ciekawą obserwacją (w grupie chorych przyjmujących dietę wysokobiałkową) była ujemna korelacja stężenia albuminy z poziomem CRP. Obserwacje te są szczególnie istotne, ponieważ sugerują, że odpowiednie leczenie żywieniowe, może mieć wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Autorka pracy, poprawę stanu odżywienia obserwowała także w badaniach składu ciała (wzrost masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej u mężczyzn). Odpowiedź na pytanie, czy zastosowane postępowanie żywieniowe może mieć wpływ na odległe wyniki leczenia raka jelita grubego (np. progresję choroby, wydłużenie czasu

przeżycia, zmniejszenie śmiertelności) wymaga dalszych badań. Wstępne wyniki tych nowatorskich badań, które powinny być kontynuowane, są obiecujące i zasługują na szczególną uwagę. Podobnie, jak w poprzednich badaniach (w pierwszej pracy oryginalnej), rutynowo zastosowane skale NRS-2002 i SGA były pomocne w identyfikacji chorych niedożywionych lub osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niedożywienia. Natomiast, inne wskaźniki (BMI, pomiar masy ciała) nie były istotnymi wykładnikami stanu odżywienia w tej grupie chorych.

Podsumowanie i wnioski nawiązują do celów pracy oraz wyników badań, które zostały poddane szczegółowej analizie z zastosowaniem odpowiednich testów statystycznych. Wykonane analizy umożliwiły uzyskanie odpowiedzi na założone cele badawcze. Na podkreślenie zasługuje duże znaczenie praktyczne wniosków, w których Doktorantka zwraca uwagę na konieczność rutynowej oceny stanu odżywienia u chorych na raka jelita grubego już w początkowych etapach leczenia, co u większości chorych powinno wiązać się z wczesnym włączeniem terapii żywieniowej. Ponadto, u chorych na raka jelita grubego będących w stanie prekacheksji, wskazuje na potrzebę rozważenia zastosowania suplementacji wysokobiałkowej, która poprawia stan odżywienia, redukuje stan zapalny oraz jest dobrze tolerowana. Wyniki badań zostały podsumowane w prawidłowo sformułowanych wnioskach.

Umiejętne prowadzenie dyskusji wskazuje na duże zrozumienie omawianej tematyki oraz właściwe wykorzystanie danych z piśmiennictwa. Jak wynika z omówionych w dyskusji problemów, indywidualne doradztwo żywieniowe i wdrożenie odpowiedniego wsparcia żywieniowego w początkowym etapie niedożywienia wpływa na lepsze rokowanie u chorych z rakiem.

W podsumowaniu oceny pracy doktorskiej mgr Moniki Ziętarskiej pt.: „Toksyczność chemioterapii, stan odżywienia i jakość życia pacjentów onkologicznych w stanie prekacheksji poddanych doustnej suplementacji pokarmowej”, należy podkreślić, że zarówno pod względem formalnym, jak i merytorycznym jest to bardzo dobra praca, którą oceniam wysoko. Praca

spełnia w pełni wymogi stawiane rozprawie doktorskiej, ma dużą wartość naukową oraz odpowiada warunkom określonym w art.13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. 2003.65.595.z póź. zm). Na szczególne uznanie zasługuje jej nowatorski charakter oraz duże znaczenie praktyczne.

Mam zaszczyt zwrócić się do Pana Dziekana oraz Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej o przyjęcie pracy i dopuszczenie mgr Moniki Ziętarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie uważam, że praca powinna być wyróżniona, ponieważ jakość przeprowadzonych badań jest wysoka, dotyczą one chorych onkologicznych, mają nowatorski charakter oraz istotnie poszerzają wiedzę na temat zaburzeń stanu odżywienia u chorych na raka jelita grubego, którego wyniki leczenia są nadal mało zadowalające. W dostępnym piśmiennictwie brak informacji na temat wykonywania badań wczesnego wsparcia żywieniowego (wysokobiałkowe ONS) podczas chemioterapii u chorych na raka jelita grubego będących w stanie prekacheksji.


KIEROWNIK
Zakładu Immunologii, Biochemii i Żywienia
Wydziału Nauki o Zdrowiu
Prof. dr hab. n. med. Robert Słotwiński