

Dr hab. n. med. Dawid Murawa prof. UZ

Zielona Góra dnia 30.11.2024

Katedra Chirurgii i Onkologii

Collegium Medicum

Uniwersytet w Zielonej Górze

Ocena rozprawy doktorskiej mgr. Marty Kuśnierczak pt.: „Ocena zmian stanu odżywienia i sposobu żywienia u pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika”

Praca liczy 109 stron maszynopisu i zawiera 20 tabel, 38 rycin oraz 2 załączniki. Układ pracy jest prawidłowy i zawiera rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki oraz dyskusję i wnioski. Całość opatrzona jest nowoczesnym piśmiennictwem.

Zachorowalność na nowotwory złośliwe na świecie zmienia się na przestrzeni lat, ale nadal jest to największe wyzwanie medycyny w XXI wieku. 14 milionów zachorowań na świecie oraz 163 tys. w Polsce to niezaprzeczalne fakty. Wskaźnik śmiertelności pozostawia nadal wiele do życzenia mimo postępu technologicznego trwającego od kilku dekad.

Rak jajnika jest ósmym najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Polska niestety należy do czołówki liczby zachorowań. Globalnie rak nabłonkowy jajnika odpowiada za 4% wszystkich nowych zachorowań na raka i aż 5% wszystkich zgonów związanych z chorobą nowotworową u kobiet. Z uwagi na często późne rozpoznania – stopień III i IV wg FIGO pięcioletnie przeżycia kształtują się na poziomie pomiędzy 30-50%. Późne rozpoznania to niestety brak specyficznych objawów choroby we wczesnych stadiach jej

rozwoju. Problem wczesnych rozpoznań to oczywiście także brak dostępnych badań przesiewowych.

Kolejna część wstępu omawia etiologię. Doktorantka wskazuje tutaj zarówno na czynniki genetyczne, jak i reprodukcyjne. Około 16-20% raków jajnika związana jest z mutacjami w genach BRCA. Kolejne 5-15% chorych to mutacje w genach MMR. Co do czynników reprodukcyjnych między innymi liczba cykli owulacyjnych może być czynnikiem zwiększającym ryzyko. Stąd między innymi zwrócenie uwagi na protekcyjną rolę antykoncepcji. Czynnikiem modyfikowalnym jakim jest masa ciała to także element wzrostu ryzyka zachorowania szczególnie w grupie chorych z BMI powyżej 30. Dalsza część wstępu to omówienie czynników prognostycznych. Jakby naturalnym jest fakt, iż stopnie zaawansowania choroby wpływają na przeżycia w sposób zasadniczy. I tak w stadium I będzie to 89% 5-letnich przeżyć, a w stadium IV już tylko 18%. Cieszy mnie fakt, iż doktorantka zwraca tutaj uwagę na zmodyfikowaną klasyfikację FIGO z 2014 roku podając dokładnie w formie tabelarycznej kolejne stopnie zaawansowania dla choroby jaką jest rak jajnika. Ważnym elementem omawianym w dysertacji jest prognoza wynikająca z zakresu cytoredukcji chirurgicznej. Radykalny zabieg z pozostawieniem depozytów poniżej 1cm zdecydowanie poprawia rokowanie u chorych. W tej części wstępu wkrada się jednak błąd. Doktorantka pisze, iż pęknięcie torebki guza w trakcie zabiegu operacyjnego poprawia przeżycia. Dodatkowo publikacja na którą powołuje się doktorantka – pozycja 39 mimo, iż dotyczy powszechnie dostępnego czasopisma – Journal of Clinical Oncology nie figuruje w dostępnych wyszukiwarkach naukowych.

Wczesne rozpoznanie choroby nowotworowej to klucz do sukcesu. Niestety w przypadku raka jajnika wskaźnik ten nie przekracza 20-30%. Doktorantka szczegółowo omawia problem diagnostyki raka jajnika. Dobrze, iż szeroko przedstawia dane dotyczące markerów nowotworowych i zwraca uwagę na brak uniwersalnego markera w sytuacji znacznego



zróźnicowania histologicznego raków jajnika. Omówienie markerów Ca-125, HE4, AFP, bHCG, Ca 15.3, Ca 19.9, CEA oraz wskaźników/testów takich jak ROMA czy RMI to wartościowa część wstępu tej dysertacji doktorskiej. Dalsza część publikacji to omówienie zasad leczenia. Cieszy mnie zwrócenie uwagi na zasady: pierwotnej operacji cytoredukcyjnej, pojęcie tzw. cytoredukcji optymalnej, odroczonej operacji cytoredukcyjnej oraz wtórnej cytoredukcji. W leczeniu zwrócono uwagę na metodę leczenia uzupełniającego jaką jest chemioterapia dootrzewnowa. Szkoda iż w tym miejscu doktorantka nie wspomniała chociaż krótko o technice chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii tzw HIPEC. Technologia ta choć budzi kontrowersje jest szeroko omawiana w literaturze związanej z leczeniem raka jajnika.

Ostatnia część wstępu to omówienie zasad oceny stanu odżywienia. Dyskusja nt. BMI jako podstawowego czynnika oceny tego statusu jest bardzo wartościowa. Szczególnie zwrócenie uwagi na fakt odmiennej oceny BMI u chorych onkologicznych. Miedzy innymi otyłość sarkopeniczna i sarkopenia to ważne elementy decydujące o tym, że niedowaga „onkologiczna” to poziom poniżej 20. Oczywiście wyższe wskaźniki BMI to gorsze rokowanie i wzrost ryzyka zgonu z powodu raka jajnika. Należy sobie zdać sprawę, iż sama ocena BMI to postępowanie nie uwzględniające wiele innych czynników decydujących o funkcjonowaniu naszego organizmu. Lepszym predyktorem oceny ryzyka powikłań leczenia onkologicznego jest otyłość trzewna. Stąd jeden z podrozdziałów wstępu dodatkowo szeroko omawia techniki dla oceny składu ciała. Ostatnia część wstępu to dyskusja na temat oceny i znaczenia sarkopenii w leczeniu chorego onkologicznego. Omówienie tzw. testu SARC-F stanowi dobre podsumowanie wstępu.

Celem recenzowanej pracy była analiza sposobu żywienia pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika. Oceniano także stan odżywienia z wykorzystaniem metod



standardowych oraz dodatkowo z uwzględnieniem tomografii komputerowej. Oceniano wpływ zmian stanu odżywienia i składu ciała na przeżycia pacjentek z rakiem jajnika.

Grupę badaną stanowiły 243 chore z rakiem jajnika leczone chemioterapią. Badanie miało charakter zarówno prospektywny jak i retrospektywny. Analiza obejmowała lata 2011-2020. Analizowano dane chorych którzy otrzymali wszystkie 6 kursów chemioterapii opartej na cisplatynie oraz paklitakselu. Poza danymi medycznymi określającymi typ histologiczny i stopień zaawansowania nowotworu analizowano kolejno stan odżywienia, skład ciała na podstawie wyników tomografii komputerowej, ocenę sposobu żywienia i analizowano w tym układzie przeżycia leczonych chorych. Tomografia komputerowa wykonywana była dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6-tym cyklu chemioterapii. Analizowano obrazy na poziomie trzonu kręgu L3. W programie CoreSilver dokonano pomiaru powierzchni całkowitej szkieletowej tkanki mięśniowej, powierzchni mięśni lędźwiowych, tkanki tłuszczowej podskórnej i tkanki tłuszczowej trzewnej w cm². Obliczano parametry SMI – Skeletal Muscle Index oraz PMI – Psoas Muscle Index. Pomiar powierzchni tkanki tłuszczowej korygowano względem wzrostu pacjenta uzyskując wskaźniki SATI – Subcutaneous Adipose Tissue Index oraz VATI – Visceral Adipose Tissue Index. W ocenie sposobu żywienia wykorzystywano 3-dniowy wywiad żywieniowy. Analiza przeżyć obejmowała przeżycia wolne od progresji oraz przeżycia całkowite.

W podrozdziale 5 omówiono metody analizy statystycznej.

W rozdziale 4 doktorantka przedstawia wyniki. W pierwszej części przedstawiona jest charakterystyka badanej grupy. Z analizowanej grupy 195 chorych oceniono retrospektywnie, a 48 prospektywnie. Zwraca tutaj uwagę mała grupa 34 chorych u których uzyskano dane nt. sposobu żywienia. Z czego wynika tak duży brak danych? Doktorantka pokazuje wyniki analizy zmian masy ciała oraz ich wpływ na czas wolny od progresji oraz przeżycia



całkowite. Niesamowicie interesujące wyniki dotyczą tutaj przeżyć całkowitych w przypadku wzrostu masy ciała w trakcie chemioterapii – 34,8 miesiąca vs. 81,4 miesiąca. Kolejne ważne dane to pogorszenie wyników leczenia zarówno PFS jak i OS w grupie chorych z niedowagą i BMI poniżej 20. Rutynowym testem wykonywanym u chorych przyjmowanych na Oddziały szpitalne jest skala NRS oceniająca ryzyko niedożywienia. Wykorzystanie tej skali w analizie materiału tej publikacji pokazało istotne statystycznie różnice w wynikach leczenia onkologicznego na niekorzyść chorych z ryzykiem niedożywienia w momencie leczenia – punktacja NRS 3 i 4. Kolejna część wyników omawia wpływ zmian składu ciała w ocenie tomografii komputerowej na PFS oraz OS. Stwierdzono interesujące dane wpływu wskaźnika SATI i VATI na wyniki leczenia onkologicznego, a szczególnie na przeżycia całkowite chorych. Ciekawym wynikiem badań było także porównanie chorych sarkopenicznych. Sarkopenia w połączeniu z wyższą zawartością tkanki tłuszczowej wpływała na pogorszenie wyników zarówno w zakresie PFS jak i OS. Ostatnia część wyników to analiza sposobu żywienia chorych. Wykazano braki energetyczne oraz makro i mikrośladników u leczonych chorych w odniesieniu do norm dla populacji. Szkoda, iż analiza została ograniczona tylko do początku procesu leczenia chorych i ponownie zwrócę uwagę obejmowała nikły procent ocenianych w całej pracy chorych. Brakuje tutaj też informacji o potencjalnym wsparciu żywieniowym leczonych chorych chociażby w oparciu o ONS – czyli przemysłowe doustne preparaty żywieniowe.

Wyniki dysertacji zamyka dyskusja. Doktorantka omawia na początku zakres problemu jaki stanowi niedożywienie i sarkopenia u chorych leczonych z powodu raka jajnika. Wskaźnik niedożywienia na poziomie 40% w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu to stwierdzony fakt. Wydaje się, iż edukacja i rola dietetyków w trakcie procesu terapeutycznego może wpływać na zmiany w procesie żywienia w kierunku prozdrowotnym. Nie chodzi tutaj tylko o aspekt kaloryczny, ale także makro i mikro elementy. W dyskusji poruszona zostaje



oczywiście kwestia znaczenia oceny metod odżywiania w przewidywaniu wyników procesu terapeutycznego. Prosta skala NRS wydaje się być dość dobrym czynnikiem w tym temacie co potwierdza literatura przedmiotu. Doktorantka analizuje dalej w dyskusji sposoby odżywiania oraz rodzaje diety i ich znaczenie pro zdrowotne lub negatywne. Pyta czy wsparcie żywieniowe po leczeniu onkologicznym może być dodatkowym elementem dla poprawy wyników leczenia onkologicznego? Niski wskaźnik SMI przekłada się na pogorszenie wyników leczenia onkologicznego. Tak jak w metaanalizie Jin i wsp. gdzie korelował z PFS i OS. Zwraca się uwagę, iż to właśnie utrata masy mięśniowej podczas leczenia jest złym czynnikiem rokowniczym korelującym ze spadkiem przeżyć leczonych chorych. Ciekawy aspekt dotyczy kolejnej korelacji pomiędzy sarkopenią, a zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej co przekłada się na medianę przeżyć wolnych od choroby na poziomie 17,5 vs. 40,5 miesiąca. Podsumowaniem dyskusji jest stwierdzenie potrzeby współpracy z dietetykiem w szeroko pojętej grupie chorych onkologicznych celem eliminacji niekorzystnych czynników niedoborowych mogących wpływać na wyniki leczenia onkologicznego w tym oczywiście raka jajnika. W dyskusji zabrakło moim zdaniem pochylenia się nad koncepcją wsparcia żywieniowego w oparciu o liczne dziś dostępne produkty przemysłowe, w tym oczywiście z zakresu immunomodulacji. Zabrakło także w dyskusji odniesienia do innych (celem porównania) niż rak jajnika schorzeń onkologicznych oraz popularnej na dziś idei szeroko rozumianej prehabilitacji w onkologii.

Rozprawa kończy się 4 wnioskami, które w dużej części wynikają z analizowanego materiału. Wyniki przedstawionej rozprawy doktorskiej podejmują próbę odpowiedzi na pytanie jakie są możliwości i wyniki żywienia chorych w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika. Praca daje odpowiedź na podstawie zastosowanych do oceny technik stanu odżywienia, iż wskaźnik niedożywienia oraz sarkopenii jest stosunkowo wysoki. Natomiast zmiany stanu odżywienia i składu ciała w trakcie leczenia systemowego przekładają się na przeżycia pacjentek z rakiem



jajnika. Punkt czwarty wniosków jest „oczywistą oczywistością” i wskazuje na potrzebę stałej obecności wykształconego dietetyka w zespole terapeutycznym zajmującym się diagnostyką i leczeniem chorych z rakiem jajnika.

Praca opatrzona została streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr. Marty Kuśnierczak przedstawia aktualny problem kliniczny i naukowy. Przedstawiona do oceny praca doktorska Pani mgr. Marty Kuśnierczak pt. „Ocena zmian stanu odżywienia i sposobu żywienia u pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika” w pełni spełnia wymogi stawiane przez ustawodawcę rozprawom doktorskim. Jednocześnie uważam, że Pani Marta Kuśnierczak jest kandydatem spełniającym kryteria stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora. Na tej podstawie stawiam wniosek do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr. Marty Kuśnierczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Katedra Chirurgii i Onkologii
Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum
UNIwersytet Zielonogórski
ul. Zyty.28, 65-046 Zielona Góra

Kierownik Katedry Chirurgii i Onkologii
Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum
UNIwersytet Zielonogórski
dr hab. n. med. Dawid Murawa, prof. UZ

