



Warszawa dnia 29.08.2022r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Nartowicz „Ocena stanu odżywienia pacjentów z nowotworem krtani”.

Ocena stanu odżywienia u pacjentów z chorobą nowotworową w rejonie głowy i szyi jest nadal problemem traktowanym z niewystarczającą sumiennością, a ustalenie i monitorowanie tego stanu jest niedoszacowaną wartością w praktyce klinicznej przed podejmowanymi decyzjami o terapii. Niedożywienie jest stwierdzane u 35-50% chorych z rakiem głowy i szyi i jeżeli występuje w okresie przedoperacyjnym, związane jest ze zwiększoną chorobowością, powikłaniami pooperacyjnymi, gorszą jakością życia, gorszymi wynikami odległymi, w tym całkowitym przeżyciem. W literaturze temat właściwego stanu odżywienia w leczeniu onkologicznym jest coraz szerzej eksplorowany w ostatniej dekadzie. Podejmowany przez Doktorantkę temat uważam za celowy i uzasadniony.

Przedłożona do oceny praca doktorska mgr Małgorzaty Nartowicz obejmuje 84 strony z 18 tabelami i 12 rycinami. Spis piśmiennictwa obejmuje 111 pozycji, w tym 13 polskojęzycznych, pozostałe 98 - anglojęzyczne. Praca ma typowy układ rozprawy doktorskiej i składa się z 7 rozdziałów. Doktorantka w 25-stronicowym wstępie, podzielonym na 5 podrozdziałów, wyczerpująco przedstawia najważniejsze zagadnienia związane z tematem pracy. Analizuje opisane w literaturze mechanizmy biochemiczne wpływające na niedożywienie u chorych z chorobą nowotworową. Podkreśla wieloczynnikowy charakter tych zmian, związany nie tylko ze zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów, ale współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi jak insulinooporność, lipoliza, proteoliza, zależnymi od czynników zapalnych i katabolicznych, a towarzyszących rozwojowi choroby nowotworowej. Szczegółowo omawia aktualne definicje niedożywienia, sarkopeni, kacheksji, dużego ryzyka żywieniowego u chorych i wskazania do interwencji żywieniowej.

Wyczerpująco prezentuje powszechnie stosowane skale w ocenie przesiewowej stanu odżywienia: Nutritional Risk Score 2002 (NRS-2002), Subiektywną Globalną Ocenę Stanu Odżywienia (SGA) oraz Mini Nutrition Assessment (MNA), analizując ich przydatność kliniczną i badawczą. Przedstawia stosowane obecnie metody oceny pogłębionej stanu odżywienia: wskaźnik BMI, analiza składu ciała, parametry biochemiczne. Podkreśla istotność pogłębionej oceny u każdego chorego z ryzykiem niedożywienia w ocenie przesiewowej i kontynuowanie monitorowania tych parametrów w trakcie terapii. Identyfikuje mechanizmy wpływające na niedożywienie u chorych z nowotworami głowy i szyi w okresie przed terapią oraz czynniki mające istotny wpływ na pogłębienie problemu odżywienia po leczeniu operacyjnym, radioterapii i chemioterapii i ich wpływie na możliwość kontynuowania terapii i wyniki odległe. Bardzo trafnie i sumarycznie opisuje problemy kliniczne warunkujące niedożywienie u chorych z progresją raka krtani w zależności od lokalizacji oraz czynniki wpływające na dalszą obecność zaburzeń, pomimo stosowanych

metod chirurgicznych, radioterapii lub leczenia skojarzonego. W ostatnim podrozdziale Autorka opisuje rolę diety w procesie leczenia onkologicznego. Proponowałabym zmodyfikować ostateczny spis treści i z uwagi na odrębność poruszanej w podrozdziale 2.5.4 tematyki, utworzyć z niego odrębny podrozdział 2.6.

Podsumowując ocenę tej części pracy stwierdzam, że Doktorantka przejrzyście i wyczerpująco przedstawiła aktualne definicje dotyczące stanu odżywienia, metody oceny niedożywienia, wpływ czynników klinicznych w raku krtani na stan odżywienia chorych w okresie przed i po zastosowaniu różnych metod leczenia. Świadczy to o doskonałej orientacji Doktorantki w opracowanym temacie, popartej licznymi cytowaniami.

W dalszej części Autorka określa cele swoich badań, zestawiając je w dwóch punktach:

1. Ocena zmiany stanu odżywienia oraz składu ciała pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem krtani w trakcie leczenia onkologicznego – zarówno chirurgicznego jak i w trakcie radioterapii.
2. Ocena wpływu różnych metod leczenia raka krtani na stan odżywienia pacjentów oraz zmian w składzie ciała w zależności od metody leczenia, zaawansowania choroby i lokalizacji zmiany nowotworowej.

Na tym etapie formułuje również pięć tez badawczych:

- I. Lokalizacja nadgłośniowa zmiany nowotworowej predysponuje do niedożywienia przed podjęciem leczenia.
- II. Pacjenci z zaawansowaniem T3 i T4 zmiany nowotworowej okolicy nadgłośniowej krtani narażeni są na większe ryzyko niedożywienia.
- III. U pacjentów z rozległością T1 i T2 okolicy nadgłośniowej niedożywienie może rozwinąć się w okresie okołoperacyjnym (po epiglotektomii laserowej) na skutek usunięcia zmienionej chorobowo nagłośni, która oddziela drogę pokarmową od oddechowej.
- IV. Znaczny odsetek pacjentów niedożywionych z rakiem krtani przewiduje się u chorych poddanych radioterapii, którzy już na początku leczenia mieli cechy niedożywienia.
- V. Zakładamy, że w grupie chorych z rozległością T1 i T2 w obrębie głośni, którzy poddani będą chordektomii laserem CO2 nie będzie cech niedożywienia.

Swoje badanie Autorka zaplanowała jako prospektywną ocenę stanu odżywienia na podstawie skal NRS-2002, SGA oraz MNA oraz pomiarów wskaźnika BMI i składu ciała (za pomocą analizatora Tanita DC-500) u 56 pacjentów z rakiem krtani o różnym stopniu zaawansowania (T1-T4) i kwalifikowanych do różnych metod leczenia radykalnego. Pacjenci z dwóch ośrodków: Oddziału Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej i Chirurgii Twarzowo-Szczękowej, Uniwersyteckiego Szpitala nr 2 w Bydgoszczy i Oddziału Klinicznej Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy mieli wykonaną ocenę stanu odżywienia przed zastosowaniem leczenia oraz po radykalnym leczeniu metodami chirurgii wewnątrzkrtaniowej, całkowitym usunięciu krtani oraz radykalnej radioterapii. Parametry oceny stanu odżywienia analizowane były także u 14 chorych z nienowotworowymi zmianami w krtani, którzy stanowili grupę kontrolną. Doktorantka klarownie przedstawia kryteria włączenia do grupy badanej, opis stosowanych metod oceny i analiz statystycznych. Formalnego uzupełnienia w opisie grup i metod wymaga zakres leczenia stosowanego u pacjentów z grupy kontrolnej oraz średni okres czasu od operacji laryngektomii do wykonanej ponownej oceny stanu odżywienia oraz średni okres czasu od rozpoczęcia radioterapii do wykonanej ponownej oceny stanu odżywienia. Istotne byłoby również uzupełnienie informacji o interwencji żywieniowej jakiej zostali poddani pacjenci.

W rozdziale wyniki Doktorantka przedstawiła przesiewową ocenę stanu odżywienia dla trzech skal NRS-2002, SGA i MNA dla wszystkich badanych i dla grupy kontrolnej oraz w zależności od proponowanej metody leczenia, rozległości zmiany, lokalizacji zmiany w krtani w grupie badanej, najpierw przed leczeniem, następnie po zastosowanym leczeniu. Autorka wykazała istotne statystycznie zmiany stanu odżywienia, oceniane zarówno dla ogółu pacjentów, jak również w zależności od proponowanej metody leczenia, rozległości zmiany, lokalizacji zmiany w krtani, na podstawie formularzy NRS-2002 i MNA, ale nie dla SGA. W dalszej części rozdziału porównała średnie wyniki dla masy ciała, BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, masy mięśniowej, beztłuszczowej masy ciała, procentowej zawartości wody przed leczeniem, do uzyskanych po leczeniu i porównała je szczegółowo w zależności od stosowanej metody leczenia, rozległości zmiany i lokalizacji zmiany w krtani. Wykazała istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała i masy mięśniowej po leczeniu dla całej grupy badanej, a także we wszystkich analizowanych podgrupach. Doktorantka bardzo starannie przedstawiła wszystkie wyniki w opracowaniu tabelarycznym oraz za pomocą wykresów.

W dyskusji Doktorantka umiejętnie porównuje wyniki własne do uzyskanych przez innych autorów, którzy podobnie obserwowali istotne statystycznie spadki masy ciała i wskaźnika BMI po leczeniu chorych z rakiem w rejonie głowy i szyi, głównie po leczeniu radioterapią i chemioradioterapią. Cytuje i wnikliwie porównuje wyniki prac, które w ocenie stanu odżywienia u chorych z rakiem w rejonie głowy i szyi stosowały analizę składu ciała. Wskazuje, że część autorów podobnie obserwowала istotne spadki głównie dla masy mięśniowej po zastosowanym leczeniu. Wymienia również te prace, w których wykazano istotne zmiany wszystkich analizowanych parametrów składu ciała, szczególnie w przypadku braku stosowania interwencji żywieniowej u chorych. Autorka celnie przytacza opinie wielu badaczy o wpływie stosowanej interwencji żywieniowej na zmniejszenie ryzyka utraty masy ciała u pacjentów z rakiem w rejonie głowy i szyi po leczeniu. Tym bardziej cenne byłoby w dalszych opracowaniach badania uwzględnienie danych, dotyczących zastosowanych interwencji dietetycznych.

Wyniki analiz Doktorantki wykazują, że utrata masy mięśniowej istotnie zależy od metody zastosowanego leczenia, lokalizacji zmiany i rozległości zmiany, co jest zbieżne z obserwacjami innych autorów. Dodatkowo Doktorantka podkreśla korelacje uzyskane przez innych badaczy, sugerujące większy ubytek masy mięśniowej wśród pacjentów wyniszczonych przed leczeniem. W dalszych opracowaniach wyników Swojej pracy doktorskiej ten aspekt może być również zweryfikowany w analizowanym materiale. Celnie przytacza prace oceniające stan odżywienia u chorych z rakiem krtani, w których dodatkowo analizowano dane kliniczne dotyczące powikłań związanych z leczeniem, długością hospitalizacji, przerwami w leczeniu oraz odległym przeżyciem. Warta rozważenia przez Doktorantkę byłaby zatem dalsza kontynuacja obserwacji w analizowanej grupie badawczej i przedstawienie odległych danych o wynikach onkologicznych w zależności od stanu odżywienia.

Autorka celnie zauważa w dyskusji, że problem w porównywaniu badań stanowią różne metody oceny stanu odżywienia przez badaczy, co wpływa na różnice w stosowanych kryteriach niedożywienia. Wykazuje i porównuje rozbieżności w ocenie stanu odżywienia na podstawie stosowanych skal oceny przesiewowej również w innych pracach, co wymaga z pewnością dalszych badań dla opracowania najlepszych standardów oceny i właściwej identyfikacji osób zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych i podejmowanie adekwatnych decyzji dotyczących interwencji żywieniowej. Doktorantka celnie zauważa, że problem stanu odżywienia pacjentów z rakiem krtani i innych regionów będzie ewoluował w

czasie wraz z czynnikami zewnętrznymi wpływającymi na opóźnienie diagnostyki, jakie miało miejsce w trakcie pandemii COVID-19, trudnościami w dostępie do specjalistów oraz podnoszeniem świadomości społeczeństwa. Widzi potrzebę dalszych prospektywnych, randomizowanych badań oceniających i monitorujących stan odżywienia chorych z rakiem w rejonie głowy i szyi w celu stworzenia precyzyjnych wytycznych dotyczących interwencji żywieniowej przy optymalnych wynikach onkologicznych.

Doktorantka formułuje na koniec pracy trzy wnioski, podsumowujące Swoje wyniki. Są one adekwatne do uzyskanych rezultatów.

Z obowiązku recenzenta podaję następujące uwagi i zapytania, głównie dotyczące aspektów edytorskich pracy:

- Korekty wymaga potoczne określenie w podrozdziale 2.4 „żywienie drogą donosową (sonda) lub przezskórną” - strona 20.
- Na rycinie 8. nie pokrywają się regiony geograficzne na wykresach analizujących wskaźniki zachorowania i zapadalności na raka krtani u kobiet i u mężczyzn.
- Proponuję na stronie 25, linia 15 zmienić sformułowanie „ostateczna” na „ostatnia wersja klasyfikacji”
- Sugeruję w ostatecznym opracowaniu umieszczenie legendy pod tabelą 13. z opisem dla średnia I i II dla pełnej klarowności.
- Cytowana na stronie 58 praca Bruzgielewicza i wsp. nie jest zamieszczona w wykazie piśmiennictwa.
- Praca jest opracowana bardzo starannie, niemniej występuje zbyt dużo pominięć i zamian literowych oraz braków znaków interpunkcyjnych (przecinków). Powyższe uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, ale mogą powodować u przyszłych czytelników dekoncentrację w czasie lektury, dlatego sugeruję weryfikację edytorską przed ostateczną publikacją pracy.

Przedstawiona do oceny praca stanowi samodzielny dorobek naukowy mgr Małgorzaty Nartowicz. Pozytywnie oceniam wkład pracy Doktorantki w szczegółowo zaplanowaną ocenę stanu odżywienia trzema metodami przesiewowymi, a także za pomocą szczegółowych parametrów oceny, wartość praktyczną i dokładność przeprowadzonych analiz, co warunkuje, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego. Autorka wykazała się również dużą wiedzą teoretyczną i praktyczną z zakresu podjętego tematu. Umiejętnie przeprowadziła proces badawczy z postawieniem przemyślanych celów i konsekwentnie go zrealizowała, podsumowując adekwatnymi wnioskami. Dostarcza to argumentów o dojrzałości naukowej Doktorantki i zdolności do prowadzenia pracy badawczej.

Rozprawa doktorska odpowiada warunkom stawianym na stopień doktora i na tej podstawie stawiam Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu wniosek o dopuszczenie mgr Małgorzaty Nartowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.
Anna Rzepakowska
otorynolaryngolog
1988985

4