



Białystok, dnia 09.03.2019 r.

Ocena rozprawy doktorskiej
pt. „Ocena wpływu programu opieki żywieniowej na stan odżywienia,
częstość powikłań i realizację zaplanowanej dawki cytostatyków
u chorych z rozpoznaniem raka narządów głowy i szyi
poddanych chemioradioterapii”
lek. Aleksandry Kapały
z Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytutu
im. M. Skłodowskiej - Curie
w Warszawie

Raki narządów głowy i szyi to grupa nowotworów dość często występujących na świecie. Co roku bowiem rejestrowanych jest ponad 600 tys. nowych zachorowań. Są one związane z niekorzystnym rokowaniem. Ponadto, nowotwory te, pomimo obecności objawów klinicznych, są rozpoznawane w dość późnym stadium zaawansowania. Znajduje to odzwierciedlenie w bardzo pesymistycznych statystykach. Otóż, rocznie z powodu tych nowotworów umiera ok. 300 tys. osób na świecie. W Polsce nowotwory okolic głowy i szyi (NGiSz) stanowią ok. 7% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 2% u kobiet. Naturalny przebieg choroby, bez ingerencji chirurgicznej doprowadza zazwyczaj do mechanicznej obturacji dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego a w efekcie do niewydolności oddechowej i wyniszczenia nowotworowego. W leczeniu tej grupy chorych, w

zależności od stadium zaawansowania choroby i lokalizacji ogniska pierwotnego, wykorzystuje się chirurgię, radioterapię i chemioterapię, w zakresie których w ostatnich latach odnotowano istotny postęp, np. wprowadzono chirurgię robotyczną (TORS, *transoral robotic surgery*), endoskopową i laserową. Znaczne postępy dokonały się również w zakresie radio- i chemioterapii tych chorych.

Fundamentalne znaczenie dla powodzenia leczenia ma zapewnienie choremu zabezpieczenie drogi odżywiania i wsparcie żywieniowe. Niedożywienie bowiem jest często stwierdzane już w momencie rozpoznania tej choroby. Jego częstość, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, waha się od 30-60%. Niezwykle ważne jest to, że w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, utratę masy ciała obserwuje się u większości chorych. Właściwy wybór drogi dostępu żywieniowego i ustalenie optymalnego składu diety jest zatem poważnym wyzwaniem, wywierającym istotny wpływ na efekty leczenia onkologicznego.

Temat dysertacji jest zatem bardzo ciekawy, aktualny i uzasadniony zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i klinicznego.

Przedłożona do recenzji rozprawa ma formę monografii zawierającej 132 strony wydruku komputerowego. Ma ona układ typowy dla prac doktorskich. Została podzielona na 11 części, pojawiających się w następującej kolejności: „Wstęp”, „Cel pracy”, „Materiał i metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”, „Streszczenie”, „Summary”, „Spis rycin i tabel” oraz „Załączniki”.

Pierwszą część rozprawy doktorskiej stanowi „Wstęp”. Został on zawarty na 43 stronach. W tej części dysertacji doktorantka opisała ogólne zasady radykalnego leczenia chorych na nowotwory, uwzględniając możliwości chirurgii, radioterapii radykalnej i chemioradioterapii, a także radioterapii w połączeniu z zastosowaniem cetyksymabu. Kolejną część dysertacji poświęciła leczeniu chorych na NGiSz w przypadku nawrotu lokoregionalnego lub uogólnienia procesu nowotworowego. W dalszej części lek. Aleksandra

Kapała przedstawiła problem niedożywienia – jego częstość i konsekwencje kliniczne u chorych na nowotwory złośliwe. Następnie omówiła ogólne zasady prowadzenia interwencji żywieniowej u chorych na nowotwory złośliwe, poradnictwo dietetyczne i diety przemysłowe. Ostatnią część wstępu zajmuje omówienie zasad wsparcia żywieniowego u chorych na NGiSz poddawanych leczeniu chirurgicznemu, chemioradioterapii i terapii paliatywnej. Wstęp, który mógłby stanowić samodzielną pracę poglądową, doskonale przygotowuje czytelnika do zapoznania się ze szczegółowymi kwestiami żywienia chorych na nowotwory obszaru głowy i szyi poruszonymi w dalszych częściach dysertacji.

Autorka wyodrębniła cztery cele pracy dotyczące autorskiego programu opieki żywieniowej, któremu poddano chorych na nowotwory narządów głowy i szyi. Cele pracy uwzględniają ocenę:

1. częstości powikłań,
2. masy ciała, liczby neutrocytów i stężenia albumin,
3. dawki cytostatyków wyrażonej jako odsetek zaplanowanej dawki,

przy czym w powyższych analizach doktorantka wzięła pod uwagę także inne zmienne, takie jak: wiek, żywienie przez PEG (ang. percutaneous endoscopic gastrostomy), przebycie pierwotnego leczenia chirurgicznego lub chemioterapii indukcyjnej, obecność cukrzycy typu 2, a także utratę masy ciała przed leczeniem. Dodatkowo zaś podjęła próbę określenia wpływu zastosowanego leczenia (cistplatyna vs. cetuksymab) oraz lokalizacji nowotworu na utratę masy ciała.

Cele rozprawy mają mało przejrzysty układ. Wydaje się, że przed oddaniem pracy do druku powinny być powtórnie sformułowane.

W rozdziale „Materiał i metody” na 16 stronach lek. Aleksandra Kapała opisała szczegółowo charakterystykę grup: badanej i kontrolnej, przedstawiła opis autorskiego programu żywieniowego oraz metod statystycznych zastosowanych w niniejszej rozprawie.

Grupę badaną stanowiło 153 pacjentów (122 mężczyzn, 31 kobiet), spośród których większość (51,4%) przyjmowała dietę doustną, zaplanowaną i kontrolowaną przez dietetyka, niemal 1/3 (31,4%) chorych odżywiało się za pomocą PEG, zaś kolejne 17,2% za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego. Niemal co 10-ty (9,8%) chory miał cukrzycę typu 2, a 37,9% przeszło zabieg operacyjny guza pierwotnego przed wdrożeniem leczenia skojarzonego. Ponad 90% chorych zostało poddanych chemioradioterapii, zaś pozostałe 8,5% chorych otrzymało radioterapię wraz z cetuksymabem. Chemioterapii indukcyjnej zostało poddanych 26% chorych.

Do historycznej grupy kontrolnej włączono 72 osoby (w tym 62 mężczyzn). Większość (41,7%) chorych było odżywianych za pomocą PEG, 21,1% odżywiało się za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego, zaś kolejne 37,2 % otrzymywało dietę kuchenną zwykłą lub miksowaną. Ponad 1/3 (34,7%) chorych przebyła pierwotne leczenie operacyjne, natomiast 18,1 % chemioterapię indukcyjną.

W dalszych częściach tego rozdziału autorka przedstawiła dane dotyczące lokalizacji nowotworu, skali zaawansowania choroby wg kryteriów TNM, rozpoznania histopatologicznego. Następnie omówiła sposoby leczenia i opisała autorski program opieki żywieniowej zakładający systematyczną obserwację danych klinicznych, antropometrycznych i biochemicznych. W końcowej części rozdziału zaprezentowała uporządkowany algorytm żywienia, łączący metody o najwyższej skuteczności, przeznaczony dla chorych na NGiSz poddanych chemioradioterapii.

Metody statystyczne zastosowane w dysertacji nie budzą zastrzeżeń recenzenta.

Rozdział „Wyniki” został ujęty na 36 stronach wydruku komputerowego. Doktorantka przedstawiła w nim kolejno występowanie powikłań u chorych na NGiSz, wpływ autorskiego programu żywieniowego na masę ciała, całkowitą liczbę krwinek białych i neutrocytów, stężenie albumin w surowicy krwi tych chorych, a także na stopień realizacji zaplanowanej

chemioterapii. W końcowej części autorka dysertacji przedstawiła analizy profilowe zmian masy ciała z uwzględnieniem czynników dodatkowych, tj. rodzaju chemioterapii (cetuksymab vs. pochodne platyny) i lokalizacji guza nowotworowego. Rozdział ten jest obficie zilustrowany i stabelaryzowany. Łącznie w dysertacji zamieszczono 24 kolorowe ryciny i 22 tabele. Pomagają one w uporządkowaniu bogactwa danych przedstawionych w dysertacji i znacznie ułatwiają percepcję tekstu.

Rozdział „Dyskusja” został zawarty na 12 stronach. Jest on stosunkowo krótki w porównaniu do obszernego wstępu, jednakże dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo, poparta właściwie dobranym piśmiennictwem i w istocie rzeczy wyczerpuje temat.

„Wnioski” przedstawiono na trzech stronach w dość nietypowym układzie. W pierwszej części przedstawiono 4 główne wnioski. W przypadku wniosków nr 2, 3 i 4 pojawiły się podpunkty (łącznie 10 podpunktów). Sprawiają one wrażenie bardziej podsumowania wyników niż wniosków *sensu stricto*. W dalszej części tego rozdziału pojawiają się „Wnioski końcowe”, które również nie są precyzyjnie ujęte.

„Piśmiennictwo” obejmuje 127 dobrze dobranych pozycji, uwzględniających literaturę krajową i zagraniczną odnoszącą się do tematu rozprawy.

Najważniejszym przesłaniem płynącym z recenzowanej pracy doktorskiej jest fakt, że zaplanowany, oparty o wielospecjalistyczną opiekę autorski program żywieniowy zmniejszył częstość powikłań w grupie chorych na NGiSz w wieku poniżej 70 roku życia oraz w grupie chorych na nowotwory o tej lokalizacji, poddanych temu leczeniu chirurgicznemu. Wpłynął on także korzystnie na wielkość podanej chorym dawki pochodnych platyny. Doktorantka wykazała, że chorzy na NGiSz żywieni dietami przemysłowymi przez PEG w trakcie chemioterapii tracą mniej masy ciała niż chorzy żywieni przez zgłębniki nosowo-żołądkowe. Autorka rozprawy udokumentowała, że największą utratę masy ciała obserwuje się u chorych na raka płaskonabłonkowego o nieznanym ognisku pierwotnym oraz u chorych na raka

nosowej części gardła i raka języka. Obserwacja powyższa zwieńczona jest wnioskiem praktycznym, że u tych chorych powinno się profilaktycznie zakładać PEG.

Reasumując, uważam, iż omawiana dysertacja spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Po dokładnej analizie ocenianej dysertacji uważam, że autorka wykonała ogromną pracę i wykazała się umiejętnością prowadzenia badań naukowych w zakresie onkologii klinicznej. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej -Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. Aleksandry Kapały do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii
prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz