

Recenzja

rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk o zdrowiu mgr Anety Jachnis-Morzy pt.: „Ocena korelacji i wartości prognostycznej wskaźników stanu odżywienia i wybranych parametrów klinicznych oraz znaczenia dietoterapii u pacjentów z nowotworami trzustki”

Promotor rozprawy : prof. dr hab. n. med. Maciej Słodkowski

Wzrastająca zachorowalność na raka trzustki w Polsce i na świecie, u zdecydowanej większości chorych późne rozpoznanie oraz złożony i trudny proces leczenia systemowego i chirurgicznego są przyczyną bardzo złych wyników leczenia raka trzustki. Według ocen epidemiologicznych wyniki leczenia raka trzustki od 40 lat nie uległy istotnej poprawie, a ogólna przeżywalność 5 lat, biorąc pod uwagę wszystkich chorych leczonych z intencją wyleczenia i paliatywnie, kształtuje się w granicach 3-8%. Zatem słusznie **Doktorantka** zauważa, że progresja choroby oraz pogłębiające się zaburzenia metaboliczne zwiększają ryzyko niedożywienia, powikłań po leczeniu chirurgicznym i chemioterapii oraz w znaczącym stopniu pogarszają jakość życia chorych. Niedożywienie lub poważne ryzyko niedożywienia dotyczy ponad 80% chorych na raka trzustki. Ocena stopnia niedożywienia i korelacja z ryzykiem powikłań pooperacyjnych w leczeniu raka trzustki jest nieprecyzyjna i niedostateczna. Takie kwestionariusze jak NRS 2002, SGA, MNA oraz MUST, a także ocena BMI nie odpowiadają na potrzebę jak najdokładniejszej oceny stopnia niedożywienia i korelacji z ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Wysoka wartość BMI może być wyrazem tzw. otyłości sarkopenicznej, a więc zwiększona masa ciała może maskować niedobór rezerwy białkowej. Ponadto chorzy z BMI powyżej 25kg/m² ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej oraz tzw. miękką trzustką i wąskim przewodem trzustkowym mają

większe ryzyko powikłań pooperacyjnych w postaci przetoki trzustkowej. Stąd też w założeniach pracy **Doktorantka** uwzględniła wieloczynnikową analizę wskaźników stanu odżywienia, z uwzględnieniem składu ciała i wybranych parametrów klinicznych u chorych z rakiem trzustki i brodawki Vatera. Niewystarczające są bowiem dane wskazujące na wartość prognostyczną wcześniej wymienionych, „klasycznych” parametrów (w tym BMI) w odniesieniu do powikłań pooperacyjnych oraz jakości życia, a także czasu przeżycia pacjentów. Stan odżywienia jest stanem modyfikowalnym i właściwa ocena tego stanu może być odpowiednio wykorzystana w procesie przygotowania chorego do zabiegu operacyjnego (prehabilitacja), a także w okresie pooperacyjnym.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska przygotowana jest edytorsko bardzo starannie. **Część zasadniczą rozprawy stanowi zbiór 3 publikacji.** W opracowaniu Doktorantka przedstawiła wykaz zastosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, podsumowanie przedstawionych publikacji w pożądanej formule: Wstęp, cel pracy, materiał i metody pracy, wyniki, podsumowanie i wnioski. Rozprawa zawiera kopie 3 publikacji stanowiących podstawę rozprawy, bibliografię, opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji stanowiących rozprawę.

Rozprawę doktorską stanowi zbiór 3 publikacji:

1. Jachnis A, Słodkowski MT.

The Relationship between Nutritional Status and Body Composition with Clinical Parameters, Tumor Stage, CA19-9, CEA Levels in Patients with Pancreatic and Periapillary Tumors. **Curr Oncol. 2021 Nov 17;28(6):4805-4820. doi: 10.3390/currenol28060406**

2. Jachnis A, Słodkowski M. Influence of preoperative nutritional status and body composition on postoperative complications and clinical outcomes after surgery in patients with resectable pancreatic and periampullary tumor.

Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing. 2023;8(3):18-36.doi:10.19251/pwod/2023.3(3).

3. Ksepka N, Jachnis A. Nutritional recommendations for patients with pancreatic head cancer after surgery. **Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing. 2021;6(4):71-80. doi:10.19251/pwod/2021.4(6).**

W dwóch oryginalnych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, drugim autorem jest promotor rozprawy. W 3. pracy (poglądowej) Doktorantka jest drugim autorem. **Sumarycznie:** publikacje naukometrycznie stanowią 180 punktów MEiN, a pierwsza praca opublikowana w Current Oncology 70 punktów MEiN i 3,109 IF

Celem rozprawy była ocena znaczenia dietoterapii oraz określenie wartości prognostycznych i korelacji wskaźników stanu odżywienia i wybranych parametrów klinicznych z uwzględnieniem zaburzeń składu ciała u chorych z guzami trzustki i okolicy okołobrodawkowej.

Rozprawa składa się z 3 prac, a więc cele szczegółowe przedstawiła Doktorantka w kolejnych opracowaniach (publikacjach). Cele szczegółowe w dwóch pierwszych oryginalnych pracach wypełniają ogólne sformułowanie celu głównego rozprawy. **Praca 1.** poświęcona była ocenie korelacji badanych parametrów i porównaniu wybranych wskaźników wraz z oceną stanu odżywienia pacjentów z nieresekcyjnym i resekcyjnym guzem trzustki. **Celem pracy 2.** było określenie wpływu zaburzeń składu ciała i stanu odżywienia oraz wybranych parametrów klinicznych na częstość i rodzaj występujących powikłań pooperacyjnych u pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu guza trzustki lub guzów brodawki. **Praca 3.** (poglądowa) stanowi analizę dostępnych w piśmiennictwie informacji na temat dietoterapii i ogólnych zaleceń żywieniowych uwzględniających zaburzenia stanu odżywienia chorych po operacjach resekcyjnych trzustki w okresie okołoperacyjnym.

Wobec złożoności diagnostyki i leczenia raka trzustki znaczenia nabiera stan odżywienia chorych zakwalifikowanych do leczenia jako bardzo ważnego, modyfikowalnego czynnika, mającego wpływ na wyniki leczenia i przebieg pooperacyjny, a także tolerancję chemioterapii przed i pooperacyjnej. **To stwierdzenie stanowi ważne uzasadnienie podjęcia takiego celu pracy i przeprowadzenia badań.**

Materiał i metody pracy

Doktorantka prospektywnej analizie poddała grupę 95 chorych skierowanych do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej WUM w celu leczenia operacyjnego z powodu guza trzustki lub brodawki Vatera. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 76 chorych. Przedstawiona metodyka badań jest przejrzysta, właściwie określono kryteria włączenia i wyłączenia. Powyżej przedstawiłem cele 3 prac składających się na rozprawę

doktorską. Prace 1. i 2., jako prace oryginalne, stanowią analizę kliniczną grupy chorych przyjętych do Kliniki z intencją leczenia chirurgicznego z powodu raka trzustki lub raka brodawki Vatera. Tym samym Doktorantka zrealizowała założone wcześniej cele tych prac.

Doktorantka stan odżywienia oceniała za pomocą kwestionariusza NRS 2002, SGA, utraty masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz BMI. Na podstawie danych z NRS podzielono chorych na grupę z ryzykiem niedożywienia - 3 i więcej p. i bez ryzyka niedożywienia poniżej 3 punktów. Na podstawie BMI podzielono chorych z BMI równym lub wyższym niż 25 kg/m² oraz normalną masą ciała (BMI poniżej 25 kg/ m²). Oceniano także wartość obwodu ramienia, łydki oraz fałd skórny nad tricepsem.

Ponadto wykonała ocenę składu ciała metodą impedancji elektrycznej, stopień klinicznego zaawansowania wg TNM, a także przeprowadziła badania laboratoryjne morfologii krwi, CRP, glukozy, amylazy, lipazy, ALT, AST, albumin, białka całkowitego oraz CEA i Ca19-9.

W pracy nr 2. Autorka oceniła wartość prognostyczną niedożywienia i wybranych parametrów klinicznych i zaburzeń składu ciała w odniesieniu do występowania powikłań pooperacyjnych po leczeniu chirurgicznym guzów trzustki i brodawki Vatera.

W obydwóch pracach przeprowadzono, w mojej ocenie, trafną analizę statystyczną.

Wyniki i podsumowanie publikacji

W analizowanej grupie 76 chorych – 59 chorych poddano zabiegom resekcyjnym, 17 – zabiegom nieresekcyjnym. **(Praca 1.)** Niedożywienie występowało u 78,9 % chorych, ryzyko niedożywienia i/lub niedożywienie u 84,2% badanych, na podstawie kwestionariusza NRS 2002. Poważne niedożywienie (SGA-C) dotyczyło 44,7% pacjentów. **(Praca 2.)** Spośród 56 chorych, u których przeprowadzono zabieg resekcyjny, zakwalifikowanych do badania – 80,4% miało raka trzustki, a 19,6% guza brodawki Vatera. **(cyt. Z pracy 1. „Patients’ tumor disease status was classified as adenocarcinoma, adenoplanoepitheliale, acinocellulare, carcinoma papillae vateri, neuroendocrine tumors”.)** Jak z tekstu pracy wynika również histopatologicznie był to „niejednorodny skład chorych”, co w pewnym stopniu może mieć zróżnicowany wpływ na stan odżywienia. Wyniki przeprowadzonych wieloczynnikowych analiz wykazują złożoność zależności między stanem odżywienia, trudnością w precyzyjnej ocenie stanu odżywienia i wpływie tak ocenionego stanu odżywienia na przebieg pooperacyjny, ryzyko powikłań, a także przeżycia chorych. Podjęcie takich tematów ma ważne znaczenie badawcze w celu poszukiwań najbardziej adekwatnej oceny stanu odżywienia. Takiego kryterium bowiem nie spełniają w pełni BMI (o wartości BMI napisała

Doktorantka we wstępie) i pomiary antropometryczne, a także wybrane wyniki badań biochemicznych krwi, które są zależne m.in. od stopnia nawodnienia organizmu chorego. Omawiane wyniki badań przedstawione są w dwóch oryginalnych pracach Doktorantki, jednoznacznie uzasadniają przedstawione wnioski. **Część wniosków ma jednak charakter opisowy, spełnia kryteria podsumowania badań, a nie właściwych wniosków z przeprowadzonych badań.**

Najważniejsze wyniki badań Doktorantki przedstawiają się następująco.

W obserwacjach Doktorantki i wsp. jedynie poziom albumin (***a poprawnie językowo powinno być stężenie albumin***) i niewystępowanie cukrzycy przed operacją miało istotny wpływ na ciężkość powikłań pooperacyjnych. Może zastanawiać, dlaczego **brak cukrzycy** jest czynnikiem zwiększającym ciężkość powikłań pooperacyjnych, ten wynik wymaga właściwego komentarza i podjęcia próby wyjaśnienia.

Doktorantka - wykazała zależność między stanem odżywienia, parametrami klinicznymi a zaburzeniami składu ciała. W podsumowaniu badań Doktorantka stwierdziła, że wartość NRS powyżej 3 była związana z dłuższym czasem hospitalizacji, niższym stężeniem albumin i białka całkowitego i tendencją do nieco wyższej częstotliwości powikłań ogółem niż u pacjentów bez ryzyka niedożywienia. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania oraz ryzykiem niedożywienia zwiększa się ryzyko hipoalbuminemii, która jest niezależnym czynnikiem prognostycznym poważnych powikłań i śmiertelności.

W przeprowadzonych badaniach wyniki analizy składu ciała metodą bioimpedancji nie wskazywały na nieprawidłowości czy niedobór tkanki tłuszczowej i nie różnicowały zasadniczo analizowanych podgrup chorych (chorych resekcyjnych i nieresekcyjnych). Zasadnie Doktorantka podkreśla, że szczegółowa analiza stanu odżywienia oraz monitorowanie zmian i składu ciała na **wszystkich etapach choroby i leczenia** jest niezbędne dla bezpieczeństwa chorego i do takiej oceny przydatna może bioimpedancja. Zastosowanie bioimpedancji elektrycznej jest bezinwazyjne i pomocne do szczegółowej oceny składu ciała oraz wskaźników rokowniczych u chorych z nowotworami trzustki. Wdrożenie odpowiednich zaleceń w okresie kwalifikacji do leczenia - może przyczynić się do zmniejszenia częstości powikłań pooperacyjnych, a konsekwencji wpłynąć na krótszy czas hospitalizacji chorego, lepszą jakość życia i długość życia.

Wszystkie szczegółowe analizy wynikające z celu rozprawy przedstawione są w sposób właściwy, zgodnie z założeniami opisanymi w metodyce prac składających się na rozprawę oraz krytycznie omówione z wykorzystaniem dobrze dobranego piśmiennictwa.

Badania Doktorantki obarczone są pewnymi ograniczeniami, które Autorka opisuje w pracy 1. i 2. Praca 3. (poglądowa) stanowi najmniej wartościową publikację, a przedstawione w niej informacje dotyczące dietoterapii i zaleceń żywieniowych mają charakter dość ogólny i wymagałyby pogłębionego uzasadnienia ich zastosowania. Zbyt mała liczba chorych oraz zróżnicowany skład grupy chorych pod względem klinicznym i patomorfologicznym (raki trzustki i nowotwory brodawki dwunastnicy) ostatecznie zakwalifikowanych do zabiegów resekcyjnych stanowi istotne ograniczenie wiarygodności wniosków, m.in. co do oceny stanu odżywienia.

Pomimo przedstawionych ograniczeń rozprawy, badania Doktorantki stanowią istotny wkład w holistyczną ocenę chorych przed ciężkimi zabiegami operacyjnymi, uwzględniając stan odżywienia i skład ciała jako ważne determinanty przygotowania do zabiegu operacyjnego, a także zwiększenia bezpieczeństwa przebiegu pooperacyjnego i prognozowania ryzyka powikłań. Im cięższy i trudniejszy dla chorego i chirurga zabieg tym przygotowanie powinno być bardziej staranne i holistyczne.

Przeprowadzane badania, których wyniki raportowane są w pracach składających się na rozprawę doktorską wnoszą do nauk o zdrowiu szereg ważnych spostrzeżeń wpisujących się w filozofię prehabilitacji, bowiem odpowiednia ocena stanu odżywienia, a następnie dostosowana dietoterapia i leczenie żywieniowe przed takimi zabiegami jakimi są zabiegi resekcyjne trzustki zwiększa bezpieczeństwo chorych, obniżając ryzyko powikłań pooperacyjnych.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska Anety Jachnis-Morzy „Ocena korelacji i wartości prognostycznej wskaźników stanu odżywienia i wybranych parametrów klinicznych oraz znaczenia dietoterapii u pacjentów z nowotworami trzustki”, którą stanowi zbiór 3 publikacji, w mojej ocenie, stanowi samodzielne oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydatka wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. **Podsumowując - stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz**

o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art.179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dalsze procedowanie postępowania awansowego.

REKTOR

prof. dr hab. Stanisław Głuszek