AUTOREFERAT

1. **Imię i nazwisko: MARCIN MARDAS,**

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

Od 18 kwietnia 2017 roku - w trakcie specjalizacji szczegółowej z ginekologii onkologicznej w Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego *Przemienia Pańskiego* Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Radosław Mądry)

18 październik 2016 roku - dyplom specjalisty z położnictwa i ginekologii; specjalizacja realizowana w Oddziale Ginekologii IV, Ginekologiczno - Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Rafał Moszyński)

19 styczeń 2011 roku - stopień doktora nauk medycznych z zakresu medycyny za pracę: *„Dynamiczne właściwości mechaniczne kości zwierzęcej poddanej działaniu promieniowania jonizującego"* zrealizowaną na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski II (promotor: Prof. dr hab. n. med. Leszek Kubisz)

26 luty 2008 roku - dyplom lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

3. **Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- **Katedra Higieny Żywienia Człowieka, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu**
  Adiunkt (od 1 października 2012)
- **Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**
  Starszy asystent (od listopada 2016)
  Młodszy asystent (2008-2016)

4. **Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

a. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Stan odżywienia, sposób żywienia i jakość życia u pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika i ich wpływ na wyniki leczenia

Osiągnięcie naukowe, które przedkładam ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w zakresie medycyny składa się z czterech oryginalnych artykułów oraz jednej publikacji przeglądowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2015 - 2017.

Łączna wartość ich współczynnika Impact Factor (IF) wynosi 9.18 (124 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, MNiSW).

1. **Mardas M,** Jamka M, Mądry R, Walkowiak J, Krótkopad M, Stelmach-Mardas M. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer – *Support Care Cancer* 2015; 23(4):1015-23.
(2.535 IF; 30 MNiSW)
Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował: zaprojektowanie koncepcji badania, dobór osób zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia badania, ocenę stanu i sposobu żywienia, zebranie danych, wykonanie analiz statystycznych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję i redakcję zgodnie z zaleceniami recenzentów.
Mój udział szacuję na 65%

2. **Mardas M,** Mądry R, Stelmach-Mardas M. Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2619-25.
(2.535 IF 30 MNiSW)
Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował: zaprojektowanie koncepcji badania, dobór osób zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia badania, ocenę stanu i sposobu żywienia, zebranie

danych, wykonanie analiz statystycznych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję i redakcję zgodnie z zaleceniami recenzentów.
Mój udział szacuję na 75%

3. **Mardas M,** Mądry R, Stelmach-Mardas M. Link between diet and chemotherapy related gastrointestinal side effects. *Contemp Oncol* (Pozn) 2017; 21 (2): 1–6
(14 MNiSW)
Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował: zaprojektowanie koncepcji badania, dobór osób zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia badania, ocenę stanu i sposobu żywienia, zebranie danych, wykonanie analiz statystycznych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję i redakcję zgodnie z zaleceniami recenzentów.
Mój udział szacuję na 75%

4. **Mardas M,** Stelmach-Mardas M, Zalewski K, Grabowski JP, Człapka-Matyasik M, Steffen A, Boeing H, Mądry R. Influence of body weight changes on survival in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(10): 1986-92.
(1.575 IF, 20 MNiSW)
Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował: zaprojektowanie koncepcji badania, przygotowanie protokołu badania i jego rejestrację w *PROSPERO International prospective register of systematic reviews*, przeszukanie dwóch baz danych, ekstrakcję zebranych danych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję i redakcję zgodnie z zaleceniami recenzentów.
Mój udział szacuję na 60%

5. **Mardas M,** Stelmach-Mardas M, Mądry R. Body weight changes in patients undergoing chemotherapy for ovarian cancer influence progression-free and overall survival. *Support Care Cancer* 2017; 25(3): 795-800.
(2.535 IF, 30 MNiSW)
Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował: zaprojektowanie koncepcji badania, zebranie danych, wykonanie analiz statystycznych oraz interpretację wyników, napisanie manuskryptu oraz jego edycję i redakcję zgodnie z zaleceniami recenzentów.
Mój udział szacuję na 75%.

b. omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Stan odżywienia, sposób żywienia i jakość życia u pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika i ich wpływ na wyniki leczenia

Rak jajnika jest związany z wysoką śmiertelnością, szacowaną na ponad 150 000 zgonów rocznie na świecie przy ok. 240 000 nowych zachorowań [1]. Obecnie jest siódmym najczęściej występującym rakiem wśród kobiet na świecie, szóstym w Europie i piątym co do częstości występowania w Polsce [1]. Z uwagi na mało charakterystyczne objawy ponad 70% przypadków diagnozuje się w zaawansowanym stadium choroby, co wpływa na niski odsetek 5-letnich przeżyć [2]. Standard leczenia obejmuje pierwotny zabieg cytoredukcyjny z następową chemioterapią opartą na platynach i taksanach. Coraz częściej zastosowanie znajduje również chemioterapia neoadiuwantowa oraz odroczone zabiegi operacyjne (*Intervall debulking burgery - IDS*) [3]. W ostatnich latach do leczenia wprowadzono też nowe leki, które istotnie wydłużają zarówno czasy wolne od progresji (PFS – *progression free survival*) jak i całkowite przeżycia (OS – *overall survival*). Należą do nich bevacyzumab (inhibitor VEGF - *vascular endothelial growth factor*) oraz leki z grupy inhibitorów PARP (*poly ADP ribose polymerase*) jak olaparib [3]. Wśród zidentyfikowanych czynników prognostycznych wymienia się: stopień zaawansowania choroby, wynik pierwotnego zabiegu operacyjnego, typ histologiczny i stopień zróżnicowania, stężenie markera CA125, nosicielstwo mutacji BRCA1 lub BRCA2, wiek pacjenta w trakcie rozpoznania, ogólny stan zdrowia, obecność wodobrzusza i rasę [4]. Nadal jednak poszukuje się nowych modyfikowalnych czynników prognostycznych, wśród których wymienia się masę ciała [5]. Z jednej strony fakt ten związany jest z postrzeganiem otyłości jako istotnego czynnika w procesie karcynogenezy. Z badań wynika, że na każdy wzrost wartości wskaźnika BMI – (*Body Mass Index)* o 5 jednostek, ryzyko rozwoju raka jajnika wzrasta o 6% [6]. Wskazuje się również, że przyrost masy ciała może wpływać na przeżycia, choć dostępne wyniki są niejednoznaczne [7-9]. Z drugiej strony niedożywienie i spadek masy ciała u pacjentek onkologicznych mogą wpływać na efekty leczenia, a tym samym również na przeżycia [10]. W związku z powyższym dieta oraz aktywność fizyczna pacjentek mogą istotnie wpływać zarówno na ogólny stan zdrowia, jakość życia jak i na przeżycia [11]. Występujące w trakcie leczenia chemioterapią zmiany w zakresie odczuwania smaku, zapalenie błony śluzowej jamy

ustnej, awersja do wybranych produktów żywnościowych, nudności i wymioty, biegunki czy zaparcia wraz z towarzyszącym osłabieniem oraz bólem wpływają niekorzystnie na stan odżywienia pacjentek [12-15]. Sugeruje się również, że niektóre produkty spożywcze mogą wpływać na nasilenie objawów ubocznych leczenia, choć obserwacje te pochodzą raczej z codziennej praktyki i nie są potwierdzone naukowo [16, 17]. Istotne znaczenie ma również stosowany schemat chemioterapii. Zaparcia występują u ok. 40% pacjentek i związane są głównie z przyjmowaniem leków z grupy alkaloidów Vinca [18]. Schematy leczenia zawierające wysoko emetogenne cytostatyki jak: cisplatynę, cyklofosfamid czy dakarbazynę, nasilają nudności i wymioty powodując zmniejszenie podaży energii i wprowadzają organizm w stan katabolizmu [19], a w konsekwencji doprowadzają do spadku masy ciała i do niedożywienia [20]. Częstość występowania niedożywienia u pacjentów z nowotworami złośliwymi różni się znacząco w zależności od lokalizacji nowotworu, stopnia zaawansowania jak również metody leczenia. Wśród nowotworów ginekologicznych niedożywienie obserwuje się u ok. 7% pacjentek z rakiem endometrium i u ok. 70% pacjentek z rakiem jajnika [21]. Dodatkowym problemem jest tzw. niedożywienie szpitalne, które może się ujawniać lub pogłębiać u pacjentów w trakcie pobytu w szpitalu. Przyczyny niedożywienia szpitalnego zostały nawet zdefiniowane przez Unię Europejską (UE) i obejmują: brak programów rozpoznawania i leczenia niedożywienia w szpitalach, niedostateczną wiedzę lekarzy nt. zapotrzebowania na składniki odżywcze, brak wpływu pacjentów na planowanie i organizację żywienia w szpitalu, brak współpracy między grupami pracowników szpitala w sprawie opieki żywieniowej oraz brak zainteresowania żywieniem chorych ze strony administracji szpitala [22].

Podsumowując, w odniesieniu do leczenia chemioterapią pacjentek z rakiem jajnika istotne znaczenie mają:

1. stan i sposób żywienia zapewniający prawidłową podaż składników pokarmowych i wpływający na jakość życia
2. ograniczenie spożycia produktów spożywczych nasilających objawy uboczne indukowane chemioterapią (np.: nudności, wymioty, biegunki, zaparcia)
3. zmiany masy ciała w trakcie leczenia wpływające na wyniki leczenia

Wydaje się więc, że utrzymywanie dobrego stanu odżywienia u pacjentek onkologicznych stanowi jeden z kluczowych elementów terapii.

Powyższe problemy zostały podjęte przeze mnie w serii czterech oryginalnych publikacji oraz jednym przeglądzie systematycznym, które zgłaszam łącznie jako osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Wyniki moich obserwacji dotyczących zmian w sposobie żywienia oraz jakości życia u pacjentek leczonych z powodu raka jajnika opisałem w pracy **„Dietary habit changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer", która** została opublikowana na łamach czasopisma **Supporative Care in Cancer 2015; 23(4):1015-23**. Jako cel pracy założyłem ocenę zachowań żywieniowych oraz jakości życia pacjentek leczonych chemioterapią z powodu raka jajnika. Do badań zakwalifikowano 61 pacjentek przyjmujących chemioterapię. Ostatecznie badanie ukończyły 44 pacjentki, które podzielono na dwie grupy: pierwszą stanowiły pacjentki w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu, drugą chore w trakcie kolejnych rzutów chemioterapii. W ocenie sposobu żywienia wykorzystano 7-dniowy wywiad o spożyciu oraz kwestionariusz częstości spożycia produktów i potraw (*Food Frequency Questionnaire-FFQ)* zawierający 101 pytań i odnoszący się do zmian w częstości spożycia jak i w technikach kulinarnych wykorzystywanych obecnie do przygotowywania potraw i w odniesieniu do czasu przed rozpoczęciem leczenia. Do oceny stanu odżywienia wykorzystano wskaźnik BMI oraz WHR (*Waist to Hip Ratio*) i zawartość tkanki tłuszczowej obliczonej na podstawie równania Durnin'a i Womersley'a uwzględniającego wartości 4-fałdów skórno tłuszczowych zmierzonych za pomocą cyrkla Harpenden'a. Ponadto, w klasyfikacji pacjentek jako dobrze odżywione, w ryzyku niedożywienia i poważnie niedożywione wykorzystano skalę SGA (*The Subjective Global Assessment*). Do oceny jakości życia pacjentek użyto kwestionariusz *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* - EORTC QLQ-C30 oraz moduł dodatkowy EORTC QLQ-OV28 kwestionariusza przeznaczony do oceny pacjentek z rakiem jajnika po uzyskaniu formalnej zgody EORTC na jego użycie. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań dotyczących: 5 skali funkcjonalnych: fizycznej, emocjonalnej, poznawczej, społecznej i funkcjonowania w roli; 3 skal dotyczących objawów: zmęczenia, nudności i wymiotów oraz bólu; następnie pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia i 6 pojedynczych pytań dotyczących: duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, biegunek i trudności finansowych. Natomiast moduł EORTC QLQ-OV28 ocenia objawy brzuszne (ze strony przewodu pokarmowego), obwodową neuropatię, inne uboczne efekty chemioterapii, objawy hormonalne, obraz ciała, postawę pacjenta wobec choroby i

leczenia oraz jego seksualność. Normalność rozkładu analizowanych danych sprawdzono z wykorzystaniem testu omnibus D'Agostino-Pearson. W przypadku rozkładu normalnego w porównaniu pomiędzy grupami użyto test t Studenta, w innym przypadku test Mann-Whitney'a. W porównaniu danych kategoryzowanych użyto test Chi-kwadrat. Poziom istotności ustalono dla $\alpha=0.05$. Średnie wartości wskaźnika BMI wskazywały na nadwagę w analizowanej grupie pacjentek, natomiast według oceny skali SGA ryzyko niedożywienia obserwowano u 43,7% otrzymujących pierwszą linię chemioterapii i 10,7% pacjentek otrzymujących kolejne linie chemioterapii ($p<0,001$). Dieta nie była prawidłowo zbilansowana - średnia wartość energetyczna była niższa od zalecanej, a odsetek białka i tłuszczu wyższy od tego zalecanego normami. Ponadto odnotowano nieprawidłową podaż wapnia, magnezu, potasu, witaminy A, D oraz B1. Osoby przechodzące kolejne linie chemioterapii spożywały częściej chleb żytni, makaron, maślankę, warzywa (cebula, liściaste, czerwone i strączkowe), owoce (jagodowe, ziarnkowe), oleje roślinne, orzechy i soki. Pacjentki w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu charakteryzowały się częstszym spożyciem: mleka, sera, śmietany, jaj, ryb, owoców morza, mięsa i podrobów, słonych przekąsek oraz dżemów. Odnotowano również istotne różnice w używanych na co dzień technikach kulinarnych pomiędzy pacjentkami w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu i kolejnych rzutach chemioterapii ($p<0,005$). Pacjentki w kolejnych rzutach chemioterapii częściej stosowały gotowanie w wodzie i pieczenie. Nie odnotowano różnic pomiędzy tymi grupami w zakresie jakości życia. Funkcje poznawcze zostały ocenione na najwyższym poziomie (76.6±23.3), gdy rola funkcjonowania została oceniona na najniższym (57.7±32.2). Wśród objawów najbardziej zaznaczone w skali punktowej było zmęczenie (54.0±23.2), a najmniej biegunka (9.8±17.1). Podsumowując, kobiety w trakcie kolejnych rzutów chemioterapii zmieniały swoje zachowania żywieniowe w kierunku pro-zdrowotnym. Stąd korzyści zdrowotne wynikające z żywienia były bardziej zaznaczone w tej grupie pacjentek. Nie było istotnych różnic w poziomie spożycia składników pokarmowych i jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami kobiet. Niemniej jednak, należy podkreślić iż związek pomiędzy jakością życia a sposobem żywienia i stanem odżywienia nie został dotychczas wnikliwie opisany w literaturze w populacji kobiet cierpiących na raka jajnika i wymaga dalszych badań kierunkowych.

Wyniki moich obserwacji dotyczące oceny sposobu żywienia pacjentek w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika w zależności od czasu w którym dokonuje się takiej oceny zawarłem w artykule **„Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic**

chemotherapy" opublikowanym w **Supportive Care Cancer. 2016; 24(6): 2619-25.** Pacjentki włączane były do badania, gdy otrzymały przynajmniej 2 cykle chemioterapii z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka jajnika. Spośród 55 pacjentek wstępnie zakwalifikowanych do badania, 41 w pełni je ukończyło. W ocenie stanu odżywienia pacjentek wykorzystano wskaźnik BMI, wskaźnik WHR i skalę SGA. Oceny sposobu żywienia dokonano przy użyciu 3-dniowego wywiadu żywieniowego przy czym pierwszy oceniany dzień występował na 3-dni przed kolejnym cyklem chemioterapii, w którym pacjentka przebywała w domu. Drugi dzień zakładał ocenę w dniu podawania chemioterapeutyków w szpitalu, natomiast trzeci dzień to pierwszy dzień po powrocie do domu. Dla ułatwienia pacjentek do oceny wielkości spożywanych porcji użyto miary domowe. W analizie statystycznej wykorzystano test ANOVA z poprawką Dunna'a dla $\alpha = 0,05$. Większość pacjentek, które ukończyły badanie charakteryzowała się zaawansowanym rakiem jajnika oraz surowiczym typem histologicznym. Wśród badanych kobiet, według wartości wskaźnika BMI, 51% charakteryzowała normalna masa ciała, 32% nadwaga i 17% otyłość. Natomiast według skali SGA wyłącznie 37% pacjentek była dobrze odżywiona. I choć wartości wskaźnika BMI nie wykazały niedożywienia u badanych, to jednak według skali SGA aż 10% scharakteryzowana została jako niedożywionych i aż 53% jako posiadających ryzyko rozwoju niedożywienia. Spodziewanie, najwyższy poziom spożycia składników pokarmowych i najwyższą podaż energii odnotowano na 3-dni przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii. W dniu podawania chemioterapeutyków był on o ponad 400 kcal niższy, a dzień po powrocie do domu o prawie 300 kcal niższy. Podobnie prawie wszystkie analizowane składniki pokarmowe wykazywały istotne statystycznie różnice w spożyciu biorąc pod uwagę wybrane punkty czasowe. Niedobory w podaży na poziomie 50% w stosunku do zalecanych norm dla populacji polskich kobiet dotyczyły spożycia: potasu, wapnia, witaminy D i C oraz kwasu foliowego. Podaż energii w przeliczeniu na kg masy ciała pacjentek była istotnie wyższa u pacjentek normo-wagowych w porównaniu do tych z rozwiniętą nadwagą i otyłością (odpowiednio 23.6 kcal vs. 20.9 kcal vs. 12.3 kcal/ kg masy ciała; $p = 0,0015$). Podobnie, istotne statystycznie różnice obserwowano w spożyciu tłuszczu na kg masy ciała pacjentek (0,80 g vs. 0,69 g vs. 0,39 g/kg masy ciała; $p = 0,0283$) oraz węglowodanów (1,71 g vs. 3,52 g vs. 3,05 g/kg masy ciała; $p = 0,0004$). Trend ten, choć nieistotny statystycznie, był również zaznaczony w przypadku podaży białka. Analiza podaży energii i głównych składników pokarmowych według kategorii SGA nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Należy zaznaczyć, iż populacja badana była

reprezentatywna dla Oddziału Ginekologii Onkologicznej biorąc pod uwagę jej zróżnicowanie w zakresie stosowanych schematów leczenia, a wszystkie pacjentki otrzymywały profilaktykę antyemetogenną w oparciu o aktualne wytyczne. Stąd wysokie zróżnicowane w tym zakresie w badanej grupie nie powinno istotnie wpływać na uzyskane wyniki badań. Ponadto warto nadmienić, iż w naszym Oddziale staramy się udzielać pacjentom indywidualnych konsultacji w zakresie prawidłowego sposobu żywienia, co niewątpliwie przekłada się również na większą świadomość pacjenta w zakresie żywienia i daje pacjentkom wyważony pogląd na temat dostępnych na rynku suplementów diety. Podsumowując, artykuł ten podkreśla istotny problem w badaniach dotyczących sposobu żywienia pacjentów w trakcie chemioterapii, gdzie w metodyce nie zawsze uwzględnia się czas wykonywania takiej oceny względem podawania cytostatyków. Zróżnicowanie w podaży energii i składników pokarmowych w trakcie leczenia związane jest z jego najwyższym poziomem przed kolejną chemioterapią (kiedy częstość objawów ubocznych jest najniższa) i najniższym w trakcie chemioterapii. Biorąc pod uwagę kategorie wskaźnika BMI, podaż energii, tłuszczu i węglowodanów różni się znacząco osiągając najniższe wartości u pacjentów otyłych.

Kolejny artykuł **„Link between diet and chemotherapy related gastrointestinal side effects"** opublikowany w **Contemp Oncol (Pozn) 2017; 21 (2): 1–6** jest wstępnym badaniem ukierunkowanym na wprowadzanie modyfikacji żywieniowych przez pacjentów na bazie występujących u nich efektów ubocznych indukowanych chemioterapią. W pracy tej oceniłem związek pomiędzy występowaniem objawów ubocznych indukowanych chemioterapią ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, biegunki) u pacjentek z rakiem jajnika w trakcie leczenia chemioterapią, a podażą składników pokarmowych i wybranych produktów spożywczych. Badaniami objęto grupę 44 pacjentek z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika będących po co najmniej 2 cyklach chemioterapii. Stan odżywienia oceniono za pomocą podstawowych pomiarów antropometrycznych i wskaźnika BMI. Podaż energii w diecie pacjentek oceniono na podstawie 24-godzinnego wywiadu o spożyciu na 3 dni przed kolejnym podaniem chemioterapii z użyciem programu dietetycznego Dietetyk (*Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, Polska*). Kwestionariusz dotyczący zmian w częstości spożycia wybranych produktów spożywczych wypełniano na 3- dni przed przyjęciem do szpitala na kolejny cykl chemioterapii. W kwestionariuszu pacjentki udzielały odpowiedzi na 77 pytań odnośnie wybranych produktów spożywczych i ich związku z nasileniem nudności, wymiotów, zaparć i

biegunek. Produkty, które były wskazywane przez 5-10% pacjentek jako nasilające objawy związane z efektami ubocznymi uznane zostały jako nasilające je w stopniu średnim, natomiast te wskazywane przez więcej niż 10% pacjentek jako znacząco nasilające. Ponadto pacjentki proszone były o wskazywanie częstości stosowania suplementów diety i powodu ich stosowania. Do określenia związku pomiędzy ocenianymi parametrami wykorzystano współczynnik korelacji Spearman'a. Zaparcia i nudności występowały znacznie częściej u badanych niż wymioty i biegunki (odpowiednio: 20%, 18%, 7%, 7%). W badanej grupie kobiet 66% stosowało przeciwwymiotne suplementy a 57% suplementy przeciw zaparciom i biegunkom. Wyłącznie 23% pacjentek nie doświadczyło nudności i 32% nie cierpiało na zaparcia, a odpowiednio 43% i 45% nigdy nie miało problemów z wymiotami i biegunkami podczas leczenia. Badanie wykazało, że spośród wybranych produktów spożywczych oleje roślinne znacząco nasilały częstość występowania nudności. Spożycie czekolady i wyrobów czekoladowych było istotnie związane z występowaniem zaparć. Z kolei takie produkty jak: produkty mleczne, owoce pestkowe i jabłka były znacząco związane z występowaniem biegunek. Istotne statystycznie średnie zmniejszenie podaży energii odpowiednio o 452 kcal i 443 kcal odnotowano pomiędzy skrajnymi wartościami częstości występowania nudności ($r = -0,38$; 95% CI:-0,62, –0,08; $p = 0,0141$) i wymiotów ($r = -0,56$; 95% CI:–0,74,–0,30; $p = 0,0002$). Natomiast, nie obserwowano związku pomiędzy podażą energii, a częstością występowania biegunek ($r = -0.05$; 95% CI: –0.35, 0.26; $p = 0.7513$) i zaparć ($r = -0.21$; 95% CI:–0.49, 0.10; $p = 0.180$). Ponadto, występowanie nudności było odwrotnie skorelowane z podażą tłuszczu, nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA - Saturated Fatty Acids) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA - Monounsaturated Fatty Acids). Występowanie wymiotów korelowało odwrotnie z podażą białka, węglowodanów, tłuszczu, SFA, MUFA, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA - Polyunsaturated Fatty Acids), fosforu, cynku, witamin z grupy B. Podaż MUFA była również odwrotnie związana z występowaniem zaparć. Wyniki badań potwierdziły nasilenie występowania objawów indukowanych chemioterapią u większości pacjentek w przypadku spożycia wybranych produktów spożywczych, a co za tym idzie podażą wybranych składników odżywczych. Badanie to można uznać za pilotażowe z uwagi na fakt braku szczegółowych rekomendacji dotyczących sposobu żywienia w odniesieniu do występowania objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego u pacjentek w trakcie chemioterapii. Wydaje się również, że pogłębione badania naukowe w zakresie żywienia u pacjentek z rakiem jajnika mogą uzupełnić informacje praktyczne i stanowić podstawę do uzyskania pełnych informacji w tym

zakresie, a tym samym doprowadzić do wydania spójnych zaleceń żywieniowych dla tej grupy pacjentek.

Zaobserwowany już wcześniej wysoki odsetek pacjentek niedożywionych lub charakteryzujących się wysokim ryzykiem niedożywienia skłonił mnie do dalszych badań dotyczących zmian masy ciała w trakcie chemioterapii I rzutu raka jajnika i ich wpływu na wyniki leczenia. Zaplanowałem przegląd systematyczny literatury (SLR – Systematic Literature Review) zatytułowany „Influence of body weight changes on survival in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer" do którego protokół o sygnaturze 2014:CRD42014014890 został zarejestrowany na stronach PROSPERO (PROSPERO International prospective register of systematic reviews) pod adresem: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014014890. Badanie opublikowane zostało następnie w European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016; 20: 1986-1992 we współpracy z ośrodkami z Polski (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Świętokrzyskie Centrum Onkologii) i Niemiec (Charite-University Medicine of Berlin, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke). Pomiędzy październikiem 2014 i sierpniem 2015 przeszukiwano bazy danych MEDLINE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE i EMBASE identyfikując zarówno badania interwencyjne jak i obserwacyjne, które opisywały wpływ zmian masy ciała na przeżycia pacjentek. Strategia przeszukiwania ograniczona była do badań na ludziach, języka angielskiego, artykułów oryginalnych, przeglądowych oraz monografii. Bazy danych przeszukiwano używając następujących słów kluczowych: #1 Body weight OR body size OR body weight changes OR weight gain OR weight loss and 2# Epithelial ovarian cancer OR ovarian cancer; *Search #1 and #2; 3# survival"; Search #2 and* #3; Search #1 and #2 and #3. Proces selekcji badań oparty był o 1. tytuły, 2. streszczenia, a następnie 3. pełnotekstowe artykuły i wykonywany niezależnie przez dwóch badaczy dla każdej bazy danych. Wszelkie niezgodności w ocenie artykułów, które pojawiały się pomiędzy badaczami rozwiązywane były przez koordynatora badania. Z zakwalifikowanych badań ekstrahowano kolejno dane dotyczące liczebności populacji, typu badania, stopnia zaawansowania choroby według FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), zmian masy ciała lub BMI, oraz czasów wolnych od progresji (PFS) i całkowitych przeżyć (OS). Zidentyfikowaliśmy 601 potencjalnie nadających się artykułów z czego po ocenie tytułów i abstraktów dalszej analizie poddano 108, a następnie po odrzuceniu zduplikowanych prac 55 włączono do analizy pełnotekstowej. Ostatecznie po przeanalizowaniu wyżej wymienionych prac do oceny

włączono tylko jedną. W pracy tej będącej wtórną analizą danych badania klinicznego przedstawiono zmiany masy ciała w trakcie chemioterapii według schematu paklitaksel + cisplatyna (cisplatyna 75 mg/m^2 + paklitaxel 135 mg/m^2) w porównaniu do chemioterapii paklitaksel + karboplatyna (karboplatyna AUC=7.5 + paklitaxel 175 mg/m^2). Spośród 790 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika w stopniu III według FIGO po operacji optymalnej, 645 ukończyło w pełni 6 cykli . Ogólnie utratę masy ciała obserwowano u 51% pacjentek leczonych według schematu paklitaksel + cisplatyna i u 35% pacjentek leczonych według schematu paklitaksel + karboplatyna. W omawianym badaniu wykazano istotny wpływ zmian masy ciała w trakcie I rzutu chemioterapii na OS. Najkrótszy OS obserwowano u pacjentek, które utraciły więcej niż 5% wyjściowej masy ciała (48 miesięcy), a najdłuższy OS u pacjentek, które przybrały powyżej 5% masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (68,2 miesięcy). Badacze w analizie wielowariantowej dodatkowo wykazali, że 5% wzrost masy ciała związany był z 7% spadkiem ryzyka zgonu (HR=0,93; 95% CI=0,88-0,99, p=0,01). W badaniu nie wykazano natomiast istotnego związku pomiędzy zmianami masy ciała a PFS. Omówiony przegląd literatury pokazał ogromy brak danych w literaturze przedmiotu. Choć kilka badań pokazywało zmiany masy ciała w trakcie chemioterapii w żadnym z nich nie łączono tych kwestii z przeżyciami pacjentek. Trzeba również zaznaczyć, że nie można wprost ekstrapolować danych pochodzących z terapii innych nowotworów, gdyż chociażby w przypadku raka piersi obserwować można efekt zupełnie odwrotny. Kobiety z rakiem piersi często po rozpoznaniu choroby znacznie zmniejszają swą aktywność fizyczną, co przy braku zmian zachowań żywieniowych doprowadzić może do przyrostu masy ciała. Masa guza w przypadku raka piersi również nie jest porównywalna z rakiem jajnika, tym bardziej że dużo częściej udaje się wykonać całkowite wycięcie zmiany. Przekładając to wprost na wzrost zapotrzebowania energetycznego spowodowanego obecnością nowotworu i „marnotrawstwem" energii poprzez bazowanie na przemianie beztlenowej (efekt Warburga) wydaje się, że wzrost masy ciała może być wykładnikiem metabolicznym „umierającego nowotworu".

Powyżej opisane badanie stało się podstawą do analizy retrospektywnej materiału zebranego w Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Badanie pod tytułem Body weight changes in patients undergoing chemotherapy for ovarian cancer influence progression-free and overall survival opublikowano w Support Care Cancer (2017) 25:795–800, a jego celem była ocena

wpływu zmian masy ciała na PFS i OS. Przeszukano dane medyczne pacjentek zdiagnozowanych pomiędzy styczniem 2008 i grudniem 2013 z powodu raka jajnika. Do badania włączono chore z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, które przyjęły wszystkie 6 cykli chemioterapii I rzutu. Ponadto ekstrahowano informacje dotyczące wieku w momencie diagnozy, rasy, stopnia zaawansowania według FIGO, typu histologicznego, stopnia zróżnicowania, zakresu zabiegu operacyjnego, schematu chemioterapii oraz masy ciała i jej zmian podczas wszystkich wizyt na chemioterapii. Pacjentki otrzymywały chemioterapię według schematu paklitaksel (175 mg/m^2 w wlewie iv) + karboplatyna (AUC 5.0–6.0 w wlewie iv) lub paklitaxel (135 mg/m^2 w wlewie iv) + cisplatyna (75mg/m^2 w wlewie dootrzewnowym). Zmiany masy ciała porównywano pomiędzy ich wartością początkową (w trakcie pierwszej chemioterapii), a następnie masą ciała podczas 3-ciej i 6-tej chemioterapii i przedstawiano jako zmiany procentowe. Następnie chore klasyfikowano do trzech grup: z utratą masy ciała o więcej lub równe 5% masy wyjściowej, do grupy stabilnej, gdzie zmiany masy ciała nie przekraczały 5% oraz do grupy, w której następował przyrost większy lub równy 5% wyjściowej masy ciała. Poza tym pacjentki analizowano w podziale na mało zaawansowane (FIGO I i II) i zaawansowane (FIGO III i IV) raki jajnika. Zmiany masy ciała porównywano testem ANOVA dla zmiennych powiązanych. Analizę przeżyć (PFS i OS) wykonano metodą Kaplan–Meier'a. Testu log-rank użyto do porównania rozkładu przeżyć (PFS i OS). Analizę wielowariantową modelem Cox'a adjustowano do wieku, stopnia zaawansowania, typu histologicznego, początkowego BMI, choroby resztkowej i schematu chemioterapii. Zidentyfikowano 215 historii chorób z czego z uwagi na niepełne dane 25 chorych odrzucono i do dalszej analizy zakwalifikowano 190 pacjentek. Większość z nich charakteryzowała sie zaawansowanym rakiem jajnika, surowiczą histologią o niskim zróżnicowaniu i przeszła całkowitą lub optymalną operację. Nie obserwowano różnic w masie ciała oraz BMI pomiędzy pacjentkami z mało zaawansowanymi i zaawansowanymi rakami jajnika, choć chore z mało zaawansowanym rakiem były istotnie młodsze. W grupie pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika obserwowano istotne spadki masy ciała szczególnie zaznaczone przez pierwsze 3 cykle chemioterapii, czego nie wykazano w grupie z mało zaawansowanym rakiem. W grupie pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika 37% schudło >5%, 44 % utrzymało masę ciała, a 19% przybrało >5%, podczas gdy w grupie z mało zaawansowanym rakiem wartości te wynosiły odpowiednio 27%, 55% i 18%. W trakcie średniego czasu obserwacji, który wynosił 33 miesiące (zakres 4,2-95 miesięcy) zaobserwowano 131 progresji choroby i 100 zgonów. Nie wykazano różnic zarówno w PFS

jak i OS w zależności od początkowej kategorii BMI. Porównując zmiany masy ciała od początkowej do 6 chemioterapii mediana PFS dla zaawansowanego raka jajnika wynosiła 10,5 miesiąca dla grupy z utratą masy ciała, 17 miesięcy dla grupy ze stabilną masą ciała oraz 19 miesięcy dla grupy z przyrostem masy ciała, natomiast mediana OS kształtowała się odpowiednio na poziomie: 24,3 42,4 i 66,2 miesiąca. Porównując zmiany masy ciała od wartości początkowej do 3 chemioterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio: 12,5 16,5 i 55,5 miesiąca, a przypadku median OS - 26 miesięcy dla grupy z utratą masy ciała, 42,3 dla grupy ze stabilną masą ciała, natomiast grupa z przyrostem masy ciała nie osiągnęła jeszcze mediany OS. Wszystkie porównania dla zaawansowanych raków jajnika były istotne statystycznie w przeciwieństwie do grupy z mało zaawansowanym rakiem, gdzie nie zaobserwowano żadnych różnic istotnych statystycznie. W analizie wielowariantowej Cox'a wykazano, że zmiany masy ciała pomiędzy 1 a 6 cyklem chemioterapii istotne wpływały zarówno na PFS (HR = 0,97; 95 % CI: 0,95–0,99) jak i OS (HR = 0,94; 95 % CI: 0,91–0,97), a zmiany pomiędzy 1 a 3 cyklem istotnie wpływały na OS (HR = 0,93; 95 % CI: 0,88–0,98) i były bliskie istotności statystycznej w przypadku PFS (HR = 0,98; 95 % CI: 0,94–1,01). Podsumowując, w badaniu wykazano, że zmiany masy ciała wpływają istotnie na wyniki leczenia raka jajnika, ale tylko w przypadkach zaawansowanej choroby. Zakładając, że objawy uboczne stosowanego leczenia u wszystkich pacjentek otrzymujących chemioterapię powinny być podobne należy przypuszczać, że wpływ na tą utratę miały inne czynniki. Po pierwsze, większe zaawansowanie nowotworu wiąże się z bardziej zaznaczonymi objawami samej choroby, co prowadzić może do zmniejszenia podaży energii i białka. Po drugie, w wyższym zaawansowaniu do czynienia mamy z większą masą guza, a przez to większym zapotrzebowaniu na energię. Choć opisane badanie wskazuje zmiany masy ciała w zaawansowanym raku jajnika jako istotny czynnik prognostyczny to nie wyczerpuje w pełni badanego zagadnienia. Otwartym pytaniem jest czy zmiany masy ciała w trakcie chemioterapii są tylko wykładnikiem metabolicznym nowotworu i czy wprowadzenie interwencji żywieniowej zapobiegającej utracie masy ciała wpłynęłoby na wydłużenie PFS i OS. Należy przypuszczać, że pytania te znajdą odpowiedź w przyszłych badaniach prospektywnych.

Na podstawie przedstawionego osiągnięcia naukowego można sformułować następujące wnioski:

1. Zmiany masy ciała mogą być uznane za czynnik prognostyczny w zaawansowanym raku jajnika i wpływają zarówno na PFS jak i OS, przy czym utrata masy ciała >5% pogarsza rokowanie, a przyrost masy ciała >5% poprawia je.
2. Kobiety w trakcie chemioterapii z powodu raka jajnika zmieniają swój sposób żywienia w kierunku prozdrowotnym, a zmiany te są bardziej zauważalne u tych, które otrzymują kolejne rzuty chemioterapii.
3. Podaż energii i składników odżywczych różni się znacząco w trakcie cyklu chemioterapii, przy czym jest ona najniższa w dniu leczenia i najwyższa na 3 dni przed kolejnym podaniem leków cytostatycznych. W badaniach oceniających sposób żywienia należy dokładnie określać czas takiej oceny w stosunku do podawania leków cytostatycznych
4. Spożywanie niektórych produktów spożywczych wpływa na częstość występowania objawów ubocznych chemioterapii ze strony przewodu pokarmowego w trakcie chemioterapii. Wykluczenie tych produktów oraz poprawa jakości diety może przyczynić się do zmniejszenia lub zapobiegania występowania tych objawów.

5. **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo** - badawczych (artystycznych).

A. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego:

Mój całkowity dorobek naukowy:
- obejmuje łączną punktację IF: 45,903 oraz MNiSW: 601
(po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych: 23 publikacji o łącznej punktacji 45,55 IF oraz 552 MNiSW)
- Indeks Hirscha (wg Web of Science): 4
- 38 cytowań (wg Web of Science – dotyczy prac zgłoszonych do osiągnięcia naukowego i dorobku)

Poza serią pięciu artykułów, które przedkładam jako osiągnięcie naukowe, ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w zakresie medycyny, jestem również współautorem 29 innych publikacji, o łącznym wskaźniku Impact Factor 36.723 IF oraz punktacji MNiSW 477.

W moim dorobku naukowym poza cyklem znajduje się:
- 20 publikacji oryginalnych, z czego 14 artykułów ze wskaźnikiem IF (**łączny IF** 31,45; MNiSW 418)
- 4 prace poglądowe (**łączny IF** 5.273 IF; MNiSW 47)
- 5 rozdziałów w podręcznikach krajowych (**łączna punktacja MNiSW** 12)
- 15 komunikatów naukowych z konferencji krajowych (13) i zjazdów zagranicznych (2)

Poza osiągnięciem naukowym jestem pierwszym autorem 4 prac oryginalnych, drugim autorem 6 prac (w tym 4 oryginalnych) i ostatnim autorem 2 prac (w tym 1 oryginalnej). Pełna lista moich publikacji, które nie zostały ujęte w osiągnięciu naukowym przedłożonym w celu ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest umieszczona w załączniku do wniosku.

B) Pozostałe prowadzone przeze mnie kierunki badawcze można pogrupować w następujące obszary zainteresowania:

i) Badania z zakresu ginekologii onkologicznej

Poza przedstawionym osiągnięciem naukowym pozostałe badania z zakresu ginekologii onkologicznej, w które byłem zaangażowany obejmowały między innymi analizę innych czynników prognostycznych w leczeniu raka jajnika. W badaniu opublikowanym w European Journal of Gynaecological Oncology analizowaliśmy czynniki uniemożliwiające osiągnięcie całkowitej cytoredukcji u pacjentek w trakcie pierwotnej operacji z powodu raka jajnika w stopniach IIIB – IV. Jak już wcześniej wspomniano zakres pierwotnej cytoredukcji jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych w raku jajnika, a różnice w medianach całkowitych przeżyć pomiędzy pacjentami z cytoredukcją całkowitą i nieoptymalną sięgają nawet 70 miesięcy. Dlatego też tak istotne jest, aby pacjentki z podejrzeniem raka jajnika operowane były w ośrodkach z dużym doświadczeniem i wykwalifikowanym personelem z zakresu ginekologii onkologicznej. W badaniu wykazano, że najczęstszą lokalizacją nowotworu uniemożliwiającą osiągnięcie cytoredukcji całkowitej był rozsiew nowotworowy w obrębie jelit (87,2%) oraz zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych (51,3%).

W kolejnym badaniu opublikowanym w Archives of Gynecology and Obstetrics analizowaliśmy wraz z badaczami z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ekspresję BRCA1, p53, Nm23 i KAI1 w tkance jajnikowej u pacjentek z mutacją w genie BRCA1, które przeszły zabieg profilaktycznej adneksektomii. Ryzyko rozwoju raka jajnika u nosicieli takiej mutacji określa się na poziomie 40 do 60 %. W związku z brakiem metod wczesnego wykrywania choroby wprowadzenie profilaktycznego wycięcia jajników i jajowodów uważa się obecnie za jedyną skuteczną metodę zmniejszenia ryzyka raka jajnika i jajowodu w tej grupie. W naszym badaniu ekspresję wymienionych białek w jajnikach kobiet z mutacją w genie BRCA1 oraz w grupie kontrolnej (kobiet operowanych z powodów innych niż nowotwory złośliwe) oznaczano za pomocą badań immunohistochemicznych. Analizowano zarówno intensywność reakcji jak również ilość komórek wykazujących reakcję z przeciwciałem. W badaniu nie uzyskano istotnych statystycznie wyników choć zaznaczyć należy, że ekspresja wszystkich białek była zmniejszona w jajnikach nosicielek mutacji BRCA1.

W kolejnej pracy opublikowanej w Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology analizowaliśmy we współpracy z badaczami z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego aktywność markerów stresu oksydacyjnego w mięśniakach macicy. Badanie wykonano z uwagi na fakt, że etiologia mięśniaków macicy jest wieloczynnikowa, a dane dotyczące wpływu stresu oksydacyjnego są niejednoznaczne. Według naszej wiedzy była to pierwsza praca porównująca aktywność markerów stresu oksydacyjnego w tkance mięśniaka oraz niezmienionego myometrium. W badaniu analizowano aktywność peroksydazy glutationowej (GPX), katalazy (CAT) oraz zdolność chelatowania żelaza (FRAP - ferric reducing ability of plasma lub ferric ion reducing antioxidant power), która jest wykładnikiem całkowitej zdolności antyoksydacyjnej. W badaniach wykazano istotne statystycznie różnice w aktywności GPX pomiędzy tkanką mięśniaka oraz niezmienionego mięśnia macicy oraz bliskie istotności statystycznej różnice FRAP. W analizie podgrup nie wykazano istotnych różnic w zależności od wielkości mięśniaków jak również stanu menopauzalnego.

W kolejnych pracach publikowanych na łamach Contemporary Oncology oraz European Journal of Cancer Care wraz z polskimi członkami Europejskiej Sieci Młodych Ginekologów Onkologów (ENYGO - The European Network of Young Gynaecologist Oncologists) podjęliśmy się przetłumaczenia, adaptacji do polskich warunków oraz walidacji kwestionariusza oceniającego jakość życia dedykowanego kobietom z rakiem endometrium (EORTC QLQ-EN24) opracowanego przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). QLQ-EN24 jest uzupełniającym modułem oceny jakości życia do modułu ogólnego w nowotworach złośliwych (EORTC QLQ-C30). Choć moduł ogólny jest istotnym narzędziem do oceny niektórych aspektów jakości życia ma on swoje ograniczenia. Dlatego też opracowano moduły dodatkowe dla specyficznych nowotworów oceniające istotne aspekty jakości życia, specyficzne w danej jednostce chorobowej. Zarówno EORTC QLQ-C30 jak i moduły dodatkowe są nieodłącznym elementem w wielu badaniach klinicznych. EORTC QLQ-C30 oraz moduły dodatkowe przeznaczone do oceny jakości życia w raku jajnika jak i raku szyjki macicy były już walidowane w wersji polskiej, natomiast QLQ-EN24 takiego tłumaczenia i walidacji dotychczas nie posiadał. W obu pracach szczegółowo opisano proces tłumaczenia i warunków zastosowania w populacji Polek, a następnie proces walidacji kwestionariusza. Należy podkreślić, że przygotowana przez nas polska wersja kwestionariusza QLQ-EN24 dostępna jest już do pobrania na stronach EORTC.

Dalsze rozwinięcie współpracy w ramach ENYGO zaowocowało projektem o nazwie „LiFE – Literature For ENYGO". Projekt zakłada przeszukiwanie baz danych w szczegółowym zakresie tematycznym i publikowanie w skróconej wersji najistotniejszych doniesień w formie raportu. Ten swoisty „up-date" wiedzy jest odpowiedzią na obserwowany wzrost liczby publikacji szczególnie obserwowany w ostatnich latach. Po nawiązaniu współpracy z International Journal of Gynecological Cancer raporty opublikowane są jako suplement do powyższego czasopisma, a mój wkład obejmuje przygotowanie publikacji dotyczącej tematu *„Emerging m*olecular-targeted therapies or early preclinical trials in *cervical cancer"*.

W zakresie moich zainteresowań szczególne miejsce zajmuje też leczenie guzów gonadalnych jajnika (guzy sznurów płciowych i zrębu). Z uwagi na rzadkie występowanie zakres wiedzy dotyczący ich diagnostyki jak i leczenia jest ograniczony, a standardy leczenia opierają się częściowo na wiedzy zapożyczonej z leczenia nowotworów nabłonkowych jajnika. W ramach pracy poglądowej zakres aktualnej wiedzy został opublikowany na łamach Current Gynecologic Oncology, a następnie w monografii „Zarys ginekologii onkologicznej" pod redakcją Pani Prof. Janiny Markowskiej i Pana dr hab. Radosława Mądry kolejno w latach 2012 i 2015 roku.

ii) Badania z zakresu biofizyki

Już w trakcie studiów na kierunku lekarskim zacząłem pogłębiać moje zainteresowania związane z biofizyką. W 2004 roku zainicjowałem powstanie i jednocześnie kierowałem Studenckim Kołem Naukowym Biofizyki pod opieką Pana Prof. dr hab. Leszka Kubisza. Współpraca ta zaowocowała badaniami nad wytrzymałością mechaniczną kości poddanej różnym czynnikom fizycznym. Kolejne eksperymenty obejmowały wpływ promieniowania jonizującego oraz niskich temperatur na właściwości mechaniczne kości zwierzęcej. Wyniki tych badań publikowane były w Polish Journal of Environmental Studies oraz Polish Journal of Medical Physics and Engineering oraz zostały zaprezentowane na zjazdach krajowych i międzynarodowych. Dwukrotnie prace zakwalifikowane były również do wystąpień ustnych w sesjach dla młodych naukowców (Warszawa 2005, Kraków 2008).

Podjęte badania stały się inspiracją do sformułowania tez pracy doktorskiej, którą w styczniu 2011 roku obroniłem na Wydziale Lekarskim II Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W ramach prowadzonych badań nawiązałem współpracę z Zakładem Fizyki

Kryształów Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, który posiadał niezbędną infrastrukturę do badań dynamicznych (analizator DMA) jak również z Instytutem Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie w celu odpowiedniego napromienienia próbek tkanki kostnej. W ramach eksperymentu próbki kostne po odpowiednim przygotowaniu napromieniano różnorodnymi dawkami (10, 15, 25, 35, 45, 50 kGy), a następnie dokonywano dynamicznych analiz mechanicznych w zakresie zróżnicowanych częstotliwości (1-10 Hz), oraz w zakresie temperatur 0 - 350°C. Drugi etap badań zakładał długotrwałe pomiary (2880 minut) z częstością 1 Hz w temperaturze pokojowej. We wnioskach stwierdzono, że wraz ze wzrostem dawki promieniowania obniża się temperatura, w której rozpoczyna się proces denaturacji kolagenu jak również wzrasta temperatura, w której proces ten ulega zakończeniu, a ponadto wzrasta energia aktywacji procesu denaturacji. W badaniach długoterminowych wykazano, że choć dawka promieniowania nie wpływała zarówno na moduł magazynowania E' jak i moduł strat E" to wprowadzenie tzw. „punktu krytycznego", wykazało iż najmniejsze różnice w stosunku do próbek kontrolnych charakteryzowała dawka 35 kGy. Wyniki badań opublikowane zostały w recenzowanych czasopismach z listy A: Materials Science and Engineering C oraz Bio-Medical Materials and Engineering.

iii) Ocena stanu i sposobu żywienia osób otyłych i z zespołem bezdechu sennego

Rozwinięcie moich zainteresowań dotyczących żywienia u osób otyłych związane było z podjęciem pracy w Katedrze Higieny Żywienia Człowieka na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu. Badania epidemiologiczne zapoczątkowane w kohorcie młodzieży z Wielkopolski, które dotyczyły oceny stanu i sposobu żywienia wykazały, że choć średnie wartości masy i wysokości ciała oscylowały w granicach 50 percentyla to ponad 13% badanych była niedożywiona, 7,7 % posiadała nadwagę i ponad 1% charakteryzował się otyłością. Fakt ten związany był z rozwojem nieprawidłowych zwyczajów żywieniowych, a więc m. in. obniżonym poziomem spożycia owoców i warzyw oraz wydłużonymi (ponad 5 godzinnymi) przerwami pomiędzy spożywanymi posiłkami i zaburzeniami w postrzeganiu własnej sylwetki. W z zespołowo przeprowadzonej meta-analizie badań, dotyczących osób otyłych (n=3628), które zostały publikowane w recenzowanych, anglojęzycznych czasopismach, indeksowanych w takich bazach danych jak: MEDLINE, SCOPUS, THE COCHRANE LIBRARY, WEB OF SCIENCE i EMBASE wynika, że obniżenie gęstości energetycznej pożywienia, a tym samym spadek podaży energii związany jest z utratą masy

ciała. Modyfikacja gęstości energetycznej żywności związana była najczęściej ze zmianą udziału głównych składników pokarmowych w diecie (głównie obniżeniu zawartości tłuszczu pokarmowego) i wprowadzeniu produktów o obniżonej wartości energetycznej jak np: owoce, warzywa czy produkty pełnoziarniste. Należy jednak podkreślić, że to właśnie gęstość energetyczna podlega sezonowym zmianom, które z kolei mogą być m.in. związane z jakością snu. Istnienie tego związku analizowaliśmy w międzynarodowej grupie badawczej (German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, University of Leuven, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu) właśnie na przykładzie polskiej populacji osób dorosłych. Nasza hipoteza badawcza oparta została na znaczeniu snu oraz sezonu jako potencjalnych determinant sposobu żywienia, związanych ze zmianami gęstości energetycznej pożywienia, w kontekście rozwoju otyłości. Do oceny sposobu żywienia wykorzystano wywiad o spożyciu z ostatnich 24-godzin, natomiast kwestionariusz The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) posłużył do oceny jakości i zaburzeń snu w czterech sezonach (wiosna, lato, jesień, zima). Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań za pomocą uogólnionego równania estymującego (Generalized estimating equations) potwierdziła istnienie odwrotnej zależności pomiędzy gęstością energetyczną żywności a jakością snu w okresie zimy ($p<0,0001$).

W terapii leczenia otyłości aktualnym wyzwaniem jest możliwość długoterminowego utrzymywania obniżonej masy ciała. W badaniach trwających 12-tygodni opartych na indywidualnie dobranym do potrzeb pacjenta regularnym poradnictwie żywieniowym bazującym na próbie zmiany sposobu żywienia i wzrostu aktywności fizycznej (do 200 minut/tydzień) dokonaliśmy również oceny „błędów" żywieniowych skutkujących obserwowanym przyrostem masy ciała w trakcie rocznego okresu obserwacji. Po 6-tygodniach trwania poradnictwa odnotowaliśmy średnie spadki masy ciała na poziomie 7,5% u mężczyzn i 5,4% u kobiet, które były zbliżone do tych odnotowywanych w 12-tygodniu obserwacji. Co istotne u ponad 46% badanych osób odnotowaliśmy utrzymujący się spadek masy ciała w stosunku do wyjściowego na poziomie 10% również w 52-tygodniu obserwacji. Według analizy częstości spożycia wybranych produktów spożywczych czas aktywnej współpracy z pacjentem przełożył się na zmianę nawyków żywieniowych w kierunku prozdrowotnym, w tym wykorzystywania takich technik kulinarnych jak gotowanie i gotowanie na parze oraz zmianie głównego źródła pokarmowego tłuszczu w diecie na ten pochodzenia roślinnego. W opublikowanej zespołowo pracy poglądowej dokonaliśmy szczegółowego opisu czynników wpływających na utrzymanie zredukowanej masy ciała u

tzw. „maintainers" (osób utrzymujących zredukowaną masę ciała przez co najmniej rok i przybierających nie więcej niż 15% po zakończonej interwencji), oraz czynników związanych z przyrostem masy ciała u tzw. „regainers" (osób przybierających przynajmniej 33% masy ciała w stosunku do masy ciała uzyskanej po zakończonej interwencji). Jak wynika z badań odpowiedź w zakresie uczucia sytości, głodu i satysfakcji ze stosowania zróżnicowanych pod względem składu diet była zbliżona i skutkowała istotnym spadkiem masy ciała, natomiast udział białka w diecie determinował przyrost masy ciała w okresie follow up. Efektywny był również bezpośredni kontakt z osobą prowadzącą interwencję żywieniową. Samokontrola osób poddawanych interwencjom i ich zaangażowanie w proces przygotowania posiłków były czynnikami zabezpieczającym przed przyrostem masy ciała w follow up. Podobnie aktywność fizyczna pod nadzorem instruktora okazała się istotnym elementem zapobiegającym przyrostowi masy ciała. Jak wynika z innej opublikowanej przez nas meta-analizy wprowadzanie dodatkowej suplementacji u osób otyłych i z nadwagą, chociażby witaminą D, nie przynosi klinicznie istotnych zmian w stężeniach rutynowo oznaczanych biomarkerów jak m.in. glukoza czy insulina.

Kontynuacja badań nad otyłością w specyficznej grupie pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) oraz połączeniem ich z oceną jakości życia i snu skutkowała kolejnymi publikacjami. Jak wynika z naszych badań średnie wartości wskaźnika BMI w tej grupie osób wskazują na rozwinięta otyłość (BMI>30 kg/m^2). Wykorzystując kwestionariusz „skowronek-sowa" do określenia chronotypu badanych odnotowaliśmy, że osoby cierpiące na OBS o chronotypie „skowronka" charakteryzują się lepszym zdrowiem fizycznym w porównaniu z tymi o chronotypie typu „sowa". Ponadto od chronotypu „sowy" do „skowronka" następowało odwrotne obniżenie wartości wskaźnika depresji ocenione za pomocą skali depresji Becka wykorzystywanej do samooceny stopnia depresji przez pacjentów. Dodatkowo pacjenci z OBS z mniejszymi wartościami wskaźnika depresji odznaczali się istotnie lepszym zdrowiem psychicznym oraz relacjami psycho-społecznymi ocenionymi za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF). Podaż tłuszczu w diecie oraz jego profil żywieniowy dotyczący kwasów tłuszczowych (nasyconych i jednonienasyconych) był odwrotnie związany z chronotypem „skowronka", a ocena rutynowo oznaczanych biomarkerów odzwierciedlała sposób żywienia pacjentów z OBS. W kolejnej opublikowanej pracy postanowiliśmy sprawdzić czułość, specyficzność testu i określić wartość predykcyjną dodatnią (PPV) i ujemną (NPV) zastosowania kwestionariusza Berlińskiego u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju OBS

w porównaniu do polisomnografii uznawanej za złoty standard w diagnostyce OBS. Jak wynika z naszych badań spośród osób badanych 73,4% pacjentów zdiagnozowano jako OBS za pomocą polisomnografii, natomiast 87,5% z wykorzystaniem Berlinskiego kwestionariusza jako osoby z wysokim ryzykiem rozwoju OBS. Czułość kwestionariusza odnotowano na poziomie: 87,2%, specyficzność: 11,8%, PPV: 73,2% i NPV na poziomie: 25%. Odsetek fałszywie dodatnich wyników oceniono na poziomie 31,2% i błąd w klasyfikacji na poziomie 32,8%, co wskazuje na użyteczność wykorzystania tego narzędzia w praktyce klinicznej do przesiewowej oceny. Dodatkowo, w innych badaniach oceniliśmy przydatność oscylometrii impulsowej jako komplementarnej w stosunku do spirometrii w diagnostyce przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Kolejnym, planowanym etapem naszych badań będzie przeprowadzenie badania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą w grupie pacjentów z OBS oceniającego wpływ suplementacji L-karnityną na wykładniki związane z redukcją ryzyka kardio-metabolicznego. Badanie to zostało już zarejestrowane w bazie GovTrial.com a jego protokół opublikowany w recenzowanym czasopiśmie.

Opisane powyżej artykuły opublikowane zostały w następujących czasopismach: Acta Sci Pol Technol Aliment (2010, 2016), Pol J Food Nutr Sci (2011), Proc Nutr Soc (2014), Scientific Reports (2014, 2015), Nutrients (2016), Eur J Clin Nutr (2016), Clin Transl Degener Dis (2016), Health Qual Life Outcomes (2016), Adv Exp Med. Biol (2017, 2017).

C) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Projekt „LiFE – Literature For ENYGO" – projekt w ramach ENYGO - cykliczne przeszukiwanie baz danych w szczegółowym zakresie tematycznym i publikowanie w skróconej wersji najistotniejszych doniesień w formie raportu.
Topic: Emerging molecular-targeted therapies or early preclinical trials in cervical cancer.
Rola: Wykonawca

Aktywna współpraca z German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke w Niemczech - członek zespołu badawczego zaangażowanego w przygotowywanie protokołów przeglądów systematycznych rejestrowanych w International prospective register of systematic reviews (PROSPERO)

VULCAN study (VULvar CANcer study) – badanie retrospektywne w ramach ENYGO dotyczące efektywności leczenia raka sromu w krajach europejskich
Rola: Wykonawca

Anizotropia oraz wpływ uwodnienia na właściwości mechaniczne kości zbitej wyznaczone metodą dynamicznej analizy mechanicznej (DMA) – Projekt realizowany w ramach dotacji Komisji ds. Studenckich Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu
Rola: Kierownik projektu

A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center Phase II Clinical Trial Evaluating Effect of Addition of DCVAC/OvCa to Standard Chemotherapy in Women With Relapsed Platinum (Pt)-Resistant Epithelial Ovarian Carcinoma
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center Phase II Clinical Trial DCVAC/OvCa Added to Standard Chemotherapy in Women With Relapsed Platinum Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maintenance Therapy With PankoMab-GEX™ After Chemotherapy in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients with HRD-Positive Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer in Patients Carrying Germline BRCA1/2 Mutations.
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects With Advanced Recurrent Ovarian Cancer (KEYNOTE-100)
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Effectiveness and Safety of Lynparza (Olaparib) Capsules Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Somatic or Germline BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients Who Are in Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy (ORZORA).
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study Of Avelumab (msb0010718c) Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum-resistant/Refractory Ovarian Cancer
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

A Randomized, Open-Label Study Comparing the Combination of YONDELIS and DOXIL/CAELYX With DOXIL/CAELYX Monotherapy for the Treatment of Advanced-Relapsed Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

ARIEL4 (Assessment of Rucaparib In Ovarian CancEr TriaL): A Phase 3 Multicenter, Randomized Study of Rucaparib Versus Chemotherapy in Patients With Relapsed, BRCA Mutant, High Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
Sponsorowane badanie kliniczne
Rola: Sub-Investigator

D. Stypendia i staże krajowe lub zagraniczne w ośrodkach naukowych lub akademickich

07.2014-08.2014 - Gynäkologisches Krebszentrum - DKG - Zertifiziert, Sana Klinikum Berlin Lichtenberg, Niemcy

06.2012 - Gynäkologisches Krebszentrum - DKG - Zertifiziert, Kliniken Essen Mitte, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen, Niemcy

10.2005 - 02.2006 - Stypendium w ramach programu Socrates Erasmus, Johanes Guttenberg Universität zu Mainz, Niemcy

09.2004- Stypendium Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD); Alberts Ludwig Universität, Freiburg, Niemcy

E. Dodatkowa działalność naukowa

W ostatnich latach recenzowałem kilkunastokrotnie manuskrypty do następujących czasopism z listy A:

- Materials Sciences And Engineering C (12)
- Supportive Care in Cancer (2)
- European Journal of Clinical Nutrition (1)
- Oncology (Karger) (2)
- Nutrition and Cancer: An International Journal (2)
- Complementary Therapies in Medicine (1)
- BAOJ Pediatrics (1)

Jestem członkiem polskich i międzynarodowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:

- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)

- European Network of Young Gynae Oncologists (ENYGO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
- Polskie Towarzystwo Nauk Żywieniowych (PTNŻ)

Ponadto zostałem powołany jako promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim lek. Bartłomieja Kasprzaka nt. „Ocena wyników rehabilitacji po rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego wspomaganej ćwiczeniami opartymi o posturografię i autorską aplikację RehaAssist" przeprowadzanego na Wydziale Lekarskim II Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, promotor prof. dr hab. Leszek Kubisz

F) Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularnonaukowa

Działalność dydaktyczna

Od roku 2012 prowadzę wykłady, seminaria i ćwiczenia dla kierunku Dietetyka Stacjonarna i Niestacjonarna na Wydziale Nauk o Żywności i Żywienia Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu z następujących przedmiotów: Żywienie Kliniczne, Dietetyka kliniczna, Podstawy Klinicznego Zarysu Chorób, Kliniczny Zarys Chorób, Dietoprofilaktyka i leczenie dietetyczne chorób niezakaźnych i żywieniowo zależnych.

Ponadto, od roku 2014 prowadzę też zajęcia dla studentów polsko- i angielskojęzycznych Kierunku Lekarskiego z przedmiotu Onkologia na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Łącznie od roku 2012 byłem promotorem 19 prac dyplomowych (magisterskich i licencjackich) oraz recenzowałem 12 prac dyplomowych (magisterskich i licencjackich).

Działalność organizacyjna

Od roku 2013 na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu jestem członkiem:

1) Zespołu ds. jakości kształcenia na kierunku Dietetyka, oraz

2) Zespołu ds. stosowania procedur oceny programu kształcenia, weryfikacji osiągnięcia zakładanych efektów kształcenia oraz modyfikacji planów i programów kształcenia na kierunku Dietetyka oraz

3) Komisji egzaminacyjnych ds. egzaminu licencjackiego na kierunku Dietetyka.

W roku 2014 byłem kierownikiem administracyjnym kursu specjalizacyjnego „Nowotwory szyjki macicy" realizowanego w ramach projektu "Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy" organizowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie dla specjalizacji Ginekologia Onkologiczna.

Od kilku lat angażuję się w leczenie żywieniowe pacjentów Oddziału Ginekologii Onkologicznej jako członek Zespołu ds. Żywienia Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Dodatkowo, od roku 2017 jestem odpowiedzialny za układanie planów dyżurów dla Oddziału Chemioterapii i Oddziału Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienia Pańskiego UM w Poznaniu.

Od roku 2015 jestem sekretarzem Stowarzyszenia do Walki z Chorobą Nowotworową przy Oddziale Ginekologii Onkologicznej Katedry i Kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W latach 2009 - 2013 intensywnie angażowałem się organizację Elective Course in Oncology for Medical Students organizowanego przez European CanCer Organisation (ECCO) oraz Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.

Działalność popularnonaukowa

W roku 2014 byłem prelegentem w ramach Konferencji Dietetyka Forum wygłaszając referat nt. „Żywienia w profilaktyce chorób nowotworowych". W roku 2017 wygłosiłem wykład dla członków Polskiego Towarzystwa Nauk Żywieniowych Oddział Poznański na temat " Żywienia a nowotworach złośliwych - wyzwania". Ponadto w 2010 roku byłem współautorem wykładu „Guzy gonadalne" w ramach Sympozjum PTGO: „Rzadkie nowotwory ginekologiczne" w Warszawie. W latach 2009 - 2013 w ramach Elective Course in Oncology for Medical Students organizowanego przez European CanCer Organisation (ECCO) oraz Uniwersytet Medyczny w Poznaniu byłem współautorem wykładów: „Epidemiology" oraz „Carcinogenesis".

G) Nagrody za działalność naukową i dydaktyczną

2016 - Zespołowa Nagroda Naukowa JM Rektora Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

Piśmiennictwo:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 10/05/2017

2. Bae HS, Hong JH, Ki KD, et al. The effect of body mass index on survival in advanced epithelial ovarian cancer. Korean Med Sci 2014; 29: 793-797.

3. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.016.

4. Bandera EV , Kushi LH , Rodriguez-Rodriguez L. Nutritional factors in ovarian cancer survival. Nutr Cancer 2009; 61: 580-586.

5. Yang HS, Yoon C, Myung SK, Park SM. Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1525-1532.

6. Collaborative Group on Epid emiologic al Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. PLoS Med 2012; 9: p.e1001200.

7. Protani MM , Nagle CM, Webb PM. Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res 2012; 5: 901-910.

8. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersf eld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. Support Care Cancer 2010; 18: 373-381.

9. Backes FJ, Nagel CI, Buss et al. The impact of body weight on ovarian cancer outcomes. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1601-1605.

10. Hess LM , Barakat R, Tian C, et al. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2007; 107: 260-265.

11. Stephenson LE, Bebb DG, Reimer RA, Culos-Reed SN. Physical activity and diet behaviour in colorectal cancer patients receiving chemotherapy: associations with quality of life. BMC Gastroenterol 2009; 9:60

12. Grant M, Kravits K. Symptoms and their impact on nutrition. Semin Oncol Nurs 2000; 16(2):113–121

13. Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonics: a systematic review. Cancer Treat Rev 2012; 38(2):152–163

14. Boltong A, Keast R, Aranda S. Experiences and consequences of altered taste, flavour and food hedonics during chemotherapy treatment. Support Care Cancer 2012 20(11):2765–2774

15. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. Support Care Cancer 2010; 18(3):373–381

16. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. J Oncol Pharm Pract 2007; 13: 181-98.

17. Calixto-Lima L, Martins de Andrade E, Gomes AP, et al. Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. Nutr Hosp 2012; 27(1): 65-75
18. Malihi Z, Kandiah M, Chan YM, et al.: The effect of dietary intake changes on nutritional status in acute leukaemia patients after first induction chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 2015; 24(4): 542-52
19. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Eur J Pharmacol 2014; 722:197–202
20. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol 2004; 22: 2918-26.
21. Laky B, Janda M, Cleghorn G, Obermair A. Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. Am J Clin Nutr 2008; 87(6):1678–1685
22. Beck AM, Balknas UN, Fűrst P. et al. Food and nutritional care in hospitals: how to prevent undernutrition – raport and guidelines from the Council of Europe. Clin. Nutr. 2001; 20, 455-460

Poznań, 22 maja 2017 roku

Marcin Mardas