prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz
Katedra Żywienia Klinicznego
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, dn. 14 .05.2022

Recenzja pracy doktorskiej
Ocena stanu odżywienia pacjentów z nowotworami głowy i szyi, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wymagających żywienia dojelitowego w warunkach domowych

Nowotwory głowy i szyi są częstymi nowotworami, które w swoim przebiegu doprowadzają do znacznego niedożywienia. Nieprawidłowy stan odżywienia wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów, wiąże się ze słabszą odpowiedzią na leczenie, zwiększa ryzyko zaprzestania terapii przeciwnowotworowej, zwiększa ryzyko śmierci, wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia. Z puntu widzenia rokowania pacjenta bardzo istotne jest rozpoznanie niedożywienia i wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą dostępnych metod - w praktyce najczęściej żywienia enteralnego i parenteralnego. Istnieje szereg możliwości oceny stanu odżywienia, jednak nadal nie ma ustalonej jednej najlepszej metody, dlatego prowadzenie badań w tym zakresie jest jak najbardziej uzasadnione. Warto też zwrócić uwagę, że mimo wytycznych polskich oraz światowych nadal obserwuje się zbyt późne kwalifikowanie chorych do leczenia żywieniowego czyli na późnych etapach niedożywienia, kiedy interwencja żywieniowa ma o wiele mniejszą skuteczność. W związku z tym uważam, że tematyka podjęta przez Doktorantkę jest ważna i aktualna.

Cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane w cyklu spójnych tematycznie pełnotekstowych artykułów, w tym dwóch prac oryginalnych i jednej poglądowej. Praca doktorska opiera się na trzech publikacjach, w

których Doktorantka jest pierwszym autorem, a łączny współczynnik Impact Factor prac wynosi : 11,438 i łączna liczba punktów ministerialnych: 350.

Cykl obejmuje prace:

1. Przesiewowa diagnostyka dysfagii ustno-gardłowej i niedożywienia u pacjentów z nowotworami głowy i szyi – przegląd dostępnych narzędzi. Pol Otorhino Rev 2021; 10 (4): 15-21.
2. GLIM-Defined Malnutrition in Patients with Head and Neck Cancer during the Qualification Visit for Home Enteral Nutrition Nutrients 2022; 14(3): 502.
3. Efficacy of the Nutritional Risk Index, Geriatric Nutritional Risk Index, BMI and GLIM-Defined Malnutrition in Predicting Survival of Patients with Head and Neck Cancer Patients Qualified for Home Enteral Nutrition. Nutrients, 2022; 14(6); 1268.

Publikacja nr 1 o charakterze poglądowym miała na celu zebranie informacji dotyczących narzędzi wykorzystywanych do przesiewowej diagnostyki dysfagii ustno-gardłowej i niedożywienia, które zostały zwalidowane w grupie pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Publikacja ta stanowi dobre wprowadzenie do dalszych badań, opublikowanych w kolejnych artykułach.

Celem przedstawionym w publikacji nr 2 była ocena występowania niedożywienia na podstawie kryteriów GLIM u pacjentów z nowotworami głowy i szyi kwalifikowanych do domowego żywienia dojelitowego, a także analiza związku wybranych badań biochemicznych i immunologicznych z niedożywieniem zdiagnozowanym według kryteriów GLIM.

Publikacja nr 3 dotyczyła wpływu niedożywienia ocenionego według kryteriów GLIM na przeżycie pacjentów z nowotworami głowy i szyi, kwalifikowanych do domowego żywienia dojelitowego oraz oceny przydatności wskaźnika masy ciała (BMI), wskaźnika ryzyka niedożywienia (NRI, ang. *Nutritional Risk Index*), geriatrycznego wskaźnika ryzyka niedożywienia (GNRI, ang. *Gediatric Nutritional Risk Index*), jako wskaźników prognostycznych w tej grupie pacjentów.

Materiał i metodyka

Doktorantka w oparciu o najnowsze wytyczne zastosowała do oceny niedożywienia kryteria

GLIM opublikowane w 2018 roku. Zbadała 224 dorosłych pacjentów z nowotworami głowy i szyi skierowanych do procedury domowego żywienia dojelitowego. Oprócz oceny stanu odżywienia za pomocą GLIM wykorzystała następujące parametry: BMI, procentową utratę masy ciała oraz badania laboratoryjne: stężenie albuminy w surowicy krwi, stężenie białka całkowitego oraz białka C-reaktywnego i całkowitą liczbę limfocytów (TLC).

W kolejnej publikacji Doktorantka uwzględniła grupę 157 dorosłych pacjentów z nowotworem głowy i szyi zakwalifikowanych do domowego żywienia dojelitowego. Doktorantka również zastosowała w tej grupie osób kryteria GLIM oraz przeanalizowała następujące dane: wskaźnik masy ciała (BMI), wskaźnik ryzyka żywieniowego (NRI) dla pacjentów <65 lat, geriatryczny wskaźnik ryzyka żywieniowego (GNRI) dla pacjentów ≥65 lat. W celu przeprowadzenia analizy zdarzeń zebrała informacje dotyczące daty włączenia do procedury domowego żywienia dojelitowego oraz zgonu pacjenta.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie STATISCTICA 13.3. Uzyskano podstawowe analizy opisowe. Ocenę związku pomiędzy wybranymi czynnikami (lokalizacja guza, kategorie GLIM) a wartością zmiennych ilościowych (całkowita liczba limfocytów, stężenie we krwi albumin, białka CRP oraz białka całkowitego) przeprowadzono za pomocą jednoczynnikowej analizy ANOVA z analizą post hoc (test najmniejszych istotnych różnic Fishera). Zdolność dyskryminacyjną wybranych zmiennych ilościowych (całkowita liczba limfocytów, stężenie albumin, białka CRP i białka całkowitego) względem kategorii GLIM (niedożywienie umiarkowane vs. ciężkie) oszacowano za pomocą krzywych ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*). Przetestowano model nieliniowej estymacji dla regresji logistycznej do oceny prawdopodobieństwa ciężkiego niedożywienia według kryteriów GLIM. Zastosowano metodę Rosenbrocka i estymację quasi-Newtona, wyznaczając asymptotyczne błędy standardowe. Dla każdego predyktora określono iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności. Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. We wszystkich analizach za istotny statystycznie uznano p-poziom <0,05.

Wyniki badań:

Doktorantka wykazała, że częstość występowania niedożywienia według kryteriów GLIM wynosiła 93,75% (15,18%) pacjentów było umiarkowanie niedożywionych, a 78,57% ciężko niedożywionych). Stwierdziła dodatnią korelację między niedożywieniem ocenianym według kryteriów GLIM, a stężeniem albuminy w surowicy i CRP. Ponadto Doktorantka wykazała w modelu oceniającym szanse zakwalifikowania pacjenta do grupy z

ciężkim niedożywieniem, statystycznie istotny związek z poziomem TLC i białka CRP.

Wyniki przedstawione w Publikacji nr 3 wskazują na wysoką śmiertelność w grupie pacjentów z nowotworami głowy i szyi zakwalifikowanych do HEN. 85,8% pacjentów zmarło w trakcie prowadzonej obserwacji. Średni czas przeżycia od momentu kwalifikacji do domowego żywienia dojelitowego wynosił 44,7 tygodnia, a mediana 23,9 tygodnia. Pacjenci z niskimi wartościami wskaźników NRI i GNRI prezentowali wyższe ryzyko zgonu (NRI: $p = 0,0229$; GNRI: $p = 0,371$). Warto podkreślić , że wyniki wieloczynnikowej analizy regresji Coxa wykazały, że stężenie CRP było dodatnio związane z ryzykiem zgonu ($p<0,001$; HR = 1,015; 95% CI, 1,01–1,02). Doktorantka wykazała, że kryteria niedożywienia według GLIM, NRI oraz GNRI były lepszymi niż BMI wskaźnikami prognostycznymi.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawiła w publikacjach następujące wnioski :

Większość pacjentów z nowotworami głowy i szyi zakwalifikowanych do procedury domowego żywienia dojelitowego jest niedożywiona, a znaczna część z nich jest ciężko niedożywiona. Wyniki sugerują że należy skuteczniej identyfikować pacjentów zagrożonych niedożywieniem, aby można było odpowiednio wcześnie wdrożyć postępowanie żywieniowe.

Kryteria GLIM mogą być z powodzeniem stosowane w grupie pacjentów z nowotworami głowy i szyi żywionych dojelitowo w warunkach domowych, jednak definicja kryteriów stanu zapalnego powinna zostać doprecyzowana.

BMI jest słabym wskaźnikiem prognostycznym dla grupy pacjentów z nowotworami głowy i szyi kwalifikowanych do domowego żywienia dojelitowego.

Podsumowując stwierdzam, że wnioski, które wyciągnęła Doktorantka uzasadniają postawione cele badania.

Uwagi Recenzenta.

Ponieważ w Polsce najczęściej stosowanymi metodami oceny stanu odżywienia są NRS-2002 oraz SGA, brakuje wg mnie porównania wyników stanu odżywienia uzyskanych za pomocą GLIM z powszechnie stosowanymi metodami. Pozwoliłoby to na określenie czułości tych metod i być może odpowiedź na pytani, które z nich są lepsze do stosowania w grupie chorych z nowotworami głowy i szyi.

Ponadto brakuje informacji i poszukiwania związku pomiędzy stanem odżywienia, rokowaniem/przeżyciem pacjentów a zaawansowaniem choroby nowotworowej.

Z pozycji Recenzenta uważam jednak, że tematyka badań jaką podjęła się Doktorantka jest bardzo istotna w praktyce klinicznej, ponieważ dotyczy bardzo ważnego tematu jakim jest rozpoznawanie i leczenie niedożywienia u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Uważam, że praca prezentuje walory poznawcze i ma istotne implikacje kliniczne oraz odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim.

Pokreślenia wymaga nowatorskie podejście do tematu (zastosowanie nowych kryteriów GLIM do diagnozowania niedożywienia) umiejętność opracowania statystycznego uzyskanych wyników oraz opublikowanie prac w cenionym czasopiśmie, jak również uzyskana wysoka liczba punktów Impact Factor. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Zuzanny Przekop do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz proponuję wyróżnienie rozprawy.

prof. dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz