

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO^{1,2}

Opole, 24 czerwca 2022 r.

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Opolski w Opolu

²Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym

Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Radosława Jadcza

Tytuł rozprawy:

**ROLA SKAL CAŁOŚCIOWEJ OCENY GERIATRYCZNEJ
ORAZ ICH MODYFIKACJI
W PROCESIE PODEJMOWANIA DECYZJI TERAPEUTYCZNEJ
DOTYCZĄCEJ PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH 65+**

Ocena wyboru tematu

Osoby powyżej 65. roku życia stanowią najszybciej zwiększającą swoją liczebność grupę populacji, zarówno w społeczeństwie polskim, jak i europejskim czy amerykańskim. Ta zmiana struktury demograficznej społeczeństwa jest uznawana za jedną z przyczyn rosnącej zachorowalności na nowotwory. Istnieją bowiem ścisłe związki pomiędzy procesem starzenia się a rozwojem choroby nowotworowej. Zmiany molekularne towarzyszące procesom starzenia

przypominają zaburzenia w kancerogenezie. Wydłużenie czasu życia zwiększa kumulacyjną ekspozycję na czynniki rakotwórcze, co zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór. Co więcej, wydłużenie czasu życia wiąże się także z większym prawdopodobieństwem rozwoju procesu kancerogenezy i jego ukończenia aż do klinicznej manifestacji nowotworu. Ponad 65% zachorowań na nowotwory występuje w populacji osób powyżej 65 roku życia. Opieka nad osobami w podeszłym wieku chorującymi na nowotwory stanowi zatem istotny problem społeczny i ekonomiczny w wymiarze ilościowym.

Nie mniej ważne jest ujęcie jakościowe tego zagadnienia. Procesy starzenia wiążą się bowiem z upośledzeniem ważnych funkcji życiowych organizmu. Dodatkowo w populacji chorych w podeszłym wieku powszechny jest problem wielochorobowości i polipragmazji. Tacy chorzy wymagają szczególnie wnikliwej oceny klinicznej, umiejętnej kwalifikacji do leczenia i ścisłego monitorowania, aby uzyskać adekwatną skuteczność leczenia i obniżyć ryzyko jego przedwczesnego zakończenia z powodu działań niepożądanych. Co więcej, seniorzy to bardzo heterogenna grupa pod względem osobniczego przebiegu procesu starzenia oraz stopnia dysfunkcji organizmu. Z tego powodu ocena kliniczna wyłącznie w oparciu o doświadczenie lekarza i wyniki badań laboratoryjnych może być niewystarczająca, co skłania do tworzenia innych narzędzi oceny indywidualnego ryzyka leczenia onkologicznego. Narzędzia takie pozwalają na określenie tak zwanego wieku funkcjonalnego, w odróżnieniu od wieku metrykalnego, ułatwiając decyzje terapeutyczne. Obecnie jedną z najlepszych metod jest Całościowa Ocena Geriatryczna (COG), która gromadzi szeroki panel danych o chorych (aspekty mentalne, emocjonalne, kliniczne, funkcjonalne oraz socjalne), a także pozwala na analizowanie tych informacji w celu lepszego doboru chorych do poszczególnych metod przeciwnowotworowego leczenia. Wiarygodność i przydatność kliniczną COG potwierdzono w badaniach naukowych. Zasadność jej stosowania nie budzi obecnie wątpliwości. Realizacja COG powinna odbywać się w ramach wielodyscyplinarnego zespołu, w składzie którego powinien być co najmniej onkolog, psycholog, pielęgniarka, fizjoterapeuta. Czas wymagany do przeprowadzenia COG wynosi ok. 1 godziny, co powoduje, że w praktyce klinicznej jest to narzędzie bardzo rzadko wykorzystywane. Powstaje zatem pilna potrzeba stworzenia prostszych i mniej absorbujących narzędzi o charakterze przesiewowym, które mogą pomóc stratyfikować chorych i wskazać tych, których należy poddać COG.

W tym kontekście wybór tematu prowadzonych przez Doktoranta, Radosława Jadczaaka wieloletnich badań uważam za aktualny, potrzebny i mający implikacje praktyczne.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 102 strony maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję z podsumowaniem, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Zawarto również streszczenia w języku polskim i angielskim. Całość wieńczy pozytywna opinia Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii - Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie numer 6/2015 z dnia 14 kwietnia 2015 roku, wzory przygotowanych przez doktoranta kwestionariuszy oraz informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody na wypełnienie karty badania pacjenta onkologicznego.

Ocena merytoryczna

We wstępie Autor szeroko omawia zagadnienie występowania nowotworów u osób w podeszłym wieku. Przedstawia strukturę demograficzną społeczeństw na świecie, w Europie i w Polsce oraz epidemiologię najczęstszych chorób nowotworowych w populacji powyżej 65 roku życia. Zwraca uwagę na problemy kliniczne i społeczne związane z leczeniem chorych w podeszłym wieku oraz podkreśla potrzebę zindywidualizowanego, ale jednocześnie wielodyscyplinarnego – onkologicznego i geriatrycznego – podejścia do takich chorych. W tym kontekście pojawia się w pracy szerokie omówienie znaczenia oceny geriatrycznej w procesie leczenia nowotworu. Doktorant wyjaśnia pojęcie całościowej oceny geriatrycznej, prezentuje jej poszczególne elementy oraz dowody naukowe na jej przydatność kliniczną i zasadność stosowania, ale jednocześnie podkreśla, że przeprowadzenie takiej oceny jest bardzo czasochłonne. W dalszej części Doktorant prezentuje w uporządkowany sposób inne narzędzia do przesiewowej oceny geriatrycznej, wskazując (zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej), że taka ocena pozwala zidentyfikować chorych, dla których pożądane jest przeprowadzenie pełnej oceny. Pomimo istnienia kilku takich przesiewowych narzędzi, jak słusznie zauważa Doktorant, nie zdefiniowano jak dotąd jednej skali COG, która byłaby prosta, nieczasochłonna, uwzględniała typ i zaawansowanie nowotworu i pozwalała dobrze stratyfikować chorych podczas standardowej wizyty ambulatoryjnej.

Celem pracy badawczej Doktoranta było „opracowanie krótkiej, zmodyfikowanej skali całościowej oceny geriatrycznej, która w połączeniu z informacją o rodzaju oraz stopniu zaawansowania nowotworu pozwoliłaby na szybką ocenę stanu pacjentów

onkologicznych w wieku starszym oraz umożliwiłaby w warunkach trwającej wizyty ambulatoryjnej na podjęcie decyzji o kontynuowaniu lub zakończeniu dotychczasowej terapii”. Takie sformułowanie celu wskazuje, że opracowana skala byłaby oceniana pod kątem jej wartości predykcyjnej w zakresie korzyści z ewentualnego leczenia przeciwnowotworowego lub dla przewidywania jego toksyczności. Dalsza część pracy nie podejmuje jednak kwestii zastosowanego leczenia onkologicznego u ocenianych chorych. Doktorant wspomina jedynie, że „**terapię ... były zgodne z obowiązującymi w 2017 r. standardami**” (str. 20.), co pozwala przypuszczać, że wszyscy chorzy w badanej grupie zostali poddani onkologicznemu leczeniu. Nie wyjaśniono, czy i ewentualnie, u których chorych podjęto decyzje o odstępianiu od leczenia przeciwnowotworowego lub jakie działania niepożądane obserwowano. Doktorant analizuje natomiast przeżycie chorych i zależności pomiędzy przeżyciem a oceną geriatryczną. Zatem ocenia walor prognostyczny stworzonej skali. Można domniemywać, że Doktorant zastosował swego rodzaju „skrót myślowy”, iż decyzja o leczeniu onkologicznym podejmowana na podstawie oceny geriatrycznej ma wpływ na przeżycie chorego. Jednak ze sposobu sformułowania celu jasno to nie wynika.

W rozdziale Materiał i Metody w przejrzysty sposób opisano badaną grupę chorych oraz definicję całkowitego przeżycia. Zwraca uwagę, że badania były prowadzone prospektywnie, a populacja dobrana do badania była reprezentatywna (chorzy na najczęściej występujące nowotwory – raka piersi i raka gruczołu krokowego; struktura płci zgodna z populacją Polski dla kategorii wiekowej 65+). Doktorant bardzo precyzyjnie przedstawił poszczególne etapy swojej pracy badawczej:

- Etap 1 – Opracowanie zmodyfikowanej skali całościowej oceny geriatrycznej (zCOG) w oparciu o dane literaturowe;
- Etap 2 – Zebranie materiału i jego analiza;
- Etap 3 – Określenie korelacji wyników skali zCOG z prognozowanym całkowitym przeżyciem pacjentów;
- Etap 4 – Określenie korelacji wyników skali COG3 z wynikami ECOG u pacjentów w IV stadium. Opracowanie nomogramów

Zwraca uwagę rzetelność Doktoranta w wyszczególnieniu osób, które przyczyniły się do powstania pracy – lekarzy onkologów konsultujących kwestionariusz badania oraz pielęgniarek realizujących wywiady z chorymi.

Wyniki pracy przedstawiono w czterech rozdziałach dokumentujących poszczególne etapy badania.

Doktorant opracował zCOG w oparciu o istniejące i sprawdzone skale oceny. W skład zCOG weszły: Karta Badania Pacjenta, skala chorób współistniejących (COG1), skala oceny czynnościowej pacjenta (COG2), skala samooceny geriatrycznej pacjenta (COG3). Opracowana przez Doktoranta Karta Badania Pacjenta jest zwięzła i zawiera parametry, których wprowadzenie właściwie uzasadniono. Zwraca uwagę fakt, że w karcie tej oceniając BMI nie wyszczególniono kategorii „otyłość”, która to kategoria jest następnie przedmiotem analiz (np. strona 30, rycina 12). Czy wyszczególniono tę kategorię na późniejszym etapie prac i definiowano w oparciu o wartość BMI, która była wprowadzana do karty? Doktorant przedstawił i dobrze uzasadnił stworzone na potrzeby badania skale oceny - COG2 i COG3 oraz wykorzystanie Indeksu Chorób Współistniejących Charlson’a jako skali COG1. Narzędzia wydają się być rozsądnym kompromisem pomiędzy potrzebą uzyskania istotnych informacji a czasem koniecznym do realizacji tego zadania. Dowodzi tego analiza czasu trwania badania zCOG (tabela 20, str. 43).

Doktorant przeprowadził bardzo szczegółową analizę danych z Kart Badania Pacjenta oraz punktacji uzyskanych w COG1, COG2, i COG3 w celu poszukiwania korelacji pomiędzy tymi parametrami a czasem przeżycia chorych w różnych stopniach klinicznego zaawansowania. Korelacje takie odnotowano jedynie w podgrupach chorych w IV stopniu klinicznego zaawansowania (zarówno u chorych na raka piersi jak i raka gruczołu krokowego, a także w całej zbiorczo analizowanej grupie) i jedynie w odniesieniu do COG3. We wszystkich trzech kohortach udało się zdefiniować punkt odcięcia – wartość liczbową uzyskanych punktów w COG3, która wyznaczała granice pomiędzy chorymi o znacząco różnych odsetkach przeżyć. Różnice dotyczyły przeżyć 1-roczych, 2-, 3-, 4-, i 5-letnich i były spójne na każdym etapie obserwacji. Opisane wyniki skłoniły Doktoranta do stworzenia nomogramów pozwalających prognozować całkowite przeżycie (1-roczone i 5-letnie oraz medianę) u chorych na uogólnionego raka piersi lub gruczołu krokowego, będących w wieku podeszłym.

Opisane wyniki stanowią bardzo ciekawą i cenną obserwację. Należy jednak podkreślić, że dotyczą one jedynie niewielkich podgrup (28% chorych na raka piersi i 37% chorych na raka prostaty), stanowiących łącznie niespełna 32% badanej grupy. Co więcej, skala COG3 jest skalą samooceny, a zatem odpowiedzi udzielane przez chorych mogą być obarczone pewnym błędem, o czym zresztą Doktorant wspomina. Przykładem jest tutaj ocena przez chorych utraty masy ciała, której nie potrafiło dokonać 26% badanych mężczyzn. Zatem opisana obserwacja

może być podstawą do tworzenia ewentualnej hipotezy badawczej w celu prospektywnego zweryfikowania jej wartości w większej grupie chorych na różne nowotwory w fazie uogólnienia. Mogłoby to, jak słusznie zauważa Doktorant, przyczynić się do stworzenia w przyszłości narzędzia pomagającego w stratyfikacji pacjentów. Stworzone przez Doktoranta nomogramy, jeśli ich znaczenie prognostyczne udałoby się potwierdzić w dalszych badaniach, mogłyby stać się prostym i bardzo pomocnym narzędziem w codziennej praktyce.

Zwraca uwagę pewna niezgodność w prezentowaniu kategorii wiekowych. Na stronie 29, w tabeli 12 przedstawiono 5 grup wiekowych (65-69, 70-74, 75-79, 80-84 i 85+), które nie odnajdują odzwierciedlenia w późniejszych analizach, w których zastosowano 2 grupy wiekowe (do 70 roku życia i powyżej tego wieku przy braku zdefiniowania, w której z nich są chorzy w wieku 70 lat, np. strona 37, 39). Na stronie 29 przedstawiono analizę stopnia zaawansowania nowotworu w odniesieniu do płci i wieku. Wiek potraktowano tutaj jako zmienna ciągłą i wyznaczono jej średnią. Zwraca jednak uwagę fakt, że w populacji kobiet chorych na raka piersi ponad połowę stanowiły kobiety w jednej z pięciu kategorii wiekowych (65-69 lat). Taki nierównomierny rozkład sugerowałby raczej wyznaczenie mediany, a nie średniej wieku, bowiem mediana lepiej odzwierciedla zbiory zawierające „odstające” wartości.

Wyniki przedstawiono zestawiając je w postaci tabel i rycin. Ich liczba jest trudna do zdefiniowania, bowiem w zakresie numeracji i przywołań w tekście panuje duża dowolność, której przykłady podano poniżej:

- na stronie 32 autor przywołuje rycinę nr 20, podczas, gdy omawia rycinę nr 16;
- Autor w kilku miejscach zamiennie stosuje słowo „rycina” i „wykres”, np. na stronie 45 w tekście przywołuje wykres 28, podczas, kiedy w podpisie mamy rycinę 28; Recenzentka ma świadomość, że jest mowa o tym samym elemencie graficznym, jednak powszechnie przyjmuje się stosowanie jednorodnych zapisów;
- na stronie 68 Autor przywołuje w tekście wykres 55, którego to wykresu nie ma w pracy, w tym w wykazie rycin, który kończy się na pozycji 54; można się domyślić, że Autor ma na myśli rycinę 51;
- na stronie 69 Autor przywołuje w tekście rycinę 57, której również nie ma w pracy; można się domyślić, że Autor ma na myśli rycinę 53.

Dool

Wspomniane niezgodności i kilka im podobnych nie umniejszają merytorycznej wartości pracy i najprawdopodobniej powstały na etapie korekty i porządkowania manuskryptu, jednak uważnemu czytelnikowi znacząco utrudniają lekturę.

Dyskusja jest poprowadzona prawidłowo. Autor porównuje pod względem rozkładu płci i kategorii wiekowych badaną grupę chorych z populacją Polski. Wyniki swoich badań odnosi do danych z piśmiennictwa. Nie jest jasne, dlaczego w Dyskusji znalazły się analizy danych klinicznych (np. rycina 51 – Zaawansowanie raka piersi i prostaty w grupie badanej, tabela 29 – Przeżycia w całej grupie badanej w IV stopniu zaawansowania nowotworu piersi i prostaty, według wyniku skali COG3). Tabela 29 na stronie 80 w Dyskusji została już uprzednio umieszczona w rozdziale poświęconym etapowi IV badań na stronie 62 i została tam opisana jako tabela 27. Trudno wnioskować, dlaczego ponownie umieszczono tę tabelę i nadano jej nowy numer. Notabene, w wersji na stronie 80 jest błąd w zapisie zakresu mediany.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i niosą przesłanie praktyczne. Odpowiadają one na postawione cele, z zastrzeżeniem dotyczącym aspektów prognostycznych i predykcyjnych badanej skali, omówionych powyżej na stronie 3 i 4 recenzji.

Wartościowym elementem pracy jest warstwa graficzna – czytelny i estetyczny podział tekstu oraz różnorodne sposoby obrazowania graficznego.

Ocena piśmiennictwa i poprawności językowej

Całość pracy opatrzona jest 109 pozycjami piśmiennictwa, które są dobrane prawidłowo, włączając najnowsze publikacje z 2020 i 2021 roku, co świadczy o znajomości literatury przedmiotu, umiejętności korzystania z licznych źródeł i docenienia publikacji tak rodzimych jak i zagranicznych ośrodków badawczych.

Opracowanie piśmiennictwa nie jest ujednolicone; w zakresie sposobu cytowania, stosowania znaków interpunkcyjnych i odstępów panuje pewna dowolność.

Na stronie 10 Doktorant cytuje pracę wskazaną jako publikacja nr 6a, podczas, gdy w wykazie piśmiennictwa nie istnieje taka pozycja. Niektóre pozycje nie mają podanego DOI, mimo, że jest on dostępny (np. pozycja 103 ma DOI: [10.1200/JCO.2015.65.4327](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4327)). Dysertacja napisana jest w języku polskim, zatem w cytowaniu pozycji, które mają wielu autorów powinno znaleźć się „i wsp.” a nie „et al.”, nawet jeśli są to pozycje opublikowane w języku angielskim.

Odnutowano kilka powtórzeń tekstu, bez merytorycznego uzasadnienia, z których jedno zacytowano poniżej:

- strona 20 (Materiał i Metody) – „Próbę badawczą stanowiło 327 pacjentek i pacjentów: 206 kobiet leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej z powodu raka piersi oraz 121 mężczyzn leczonych w Klinice Nowotworów Układu Moczowego z powodu raka prostaty.”
- strona 28 (Analiza – Etap II) – „Próbę badawczą stanowiło 206 kobiet leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej z powodu raka piersi oraz 121 mężczyzn leczonych w Klinice Nowotworów Układu Moczowego z powodu raka prostaty.”
- strona 68 (Dyskusja) – „Próbę badawczą stanowiło 206 kobiet leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej z powodu raka piersi oraz 121 mężczyzn leczonych w Klinice Nowotworów Układu Moczowego z powodu raka prostaty.”

W pracy pojawiły się także drobne nieprawidłowości gramatyczne i stylistyczne, których przykłady przytoczono poniżej:

- strona 35: „... wyższe wartości punktowe w analizowanej skali przypadały mężczyznom niż kobiety...”;
- strona 45: „Po wstępnych analizach, zdecydowano, dokonania oceny grupy chorych z podziałem na stopień zaawansowania nowotworu osobno dla pacjentów ze zdiagnozowanym I-III stopniem zaawansowania oraz z IV stopniem”

Sformułowanie „pacjentki chore” jest swego rodzaju pleonazmem. Recenzentka ma świadomość, że pacjentem/pacjentką może być również osoba zdrowa, jednak w kontekście omawianej dysertacji słowo „pacjent” czy „pacjentka” dotyczy tylko, i wyłącznie osób chorych. Zatem określenie „chory” w znaczeniu rzeczownikowym lub „osoba chora” jest w tym przypadku bardziej właściwe.

W kilku miejscach (np. na stronie 50 czy 57) pojawia się sformułowanie „mediana przeżyć 4-letnich” czy „5-letnich”, a jej wartość wyrażona jest w procentach. Recenzentka domyśla się, że chodzi o odsetki przeżyć 4- czy 5-letnich. Mediana (notabene, umieszczona w tabeli i wyrażona w miesiącach) wydaje się tutaj być chochlikowym wtrąceniem, aczkolwiek pojawia się kilkakrotnie w takim kontekście.

Doł

Odnotowano drobne niedociągnięcia edytorskie. W niektórych miejscach pojawiają się nadliczbowe odstępki pomiędzy słowami czy przed znakami interpunkcyjnymi. Stosowanie akapitu i jego szerokość także cechuje znaczna dowolność (np. strona 10, 11, 22, 25, 30, 31 itd.), podobnie jak sposób wyrównania tekstu (np. strona 8, 60, 76). Recenzentka dostrzegła również niejednorodny sposób wprowadzania i rozwijania skrótów (np. zCOG jest rozwinięte w tekście kilka razy).

Uwagi językowe i edytorskie często odbierane są jako niepotrzebne i nadmierne, jednak pracę doktorską powinna cechować szczególna staranność.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarza Radosława Jadczaaka dotyczy ważnego zagadnienia. Przedmiotem rozprawy jest analiza istotnego problemu naukowego, a indywidualny wkład Doktoranta w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany. Doktorant wykazał się umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie i potwierdził swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Końcowa całościowa ocena dysertacji jest pozytywna.

W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarza Radosława Jadczaaka, pt. „Rola skal całościowej oceny geriatrycznej oraz ich modyfikacji w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej dotyczącej pacjentów onkologicznych 65+” wykonana w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, pod opieką promotora - **prof. dr hab. med. Zbigniewa I. Noweckiego** i promotora pomocniczego – **dr. n. med. Agnieszki Jagiello-Gruszfeld** spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Radosława Jadczaaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

