

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Radosława Jadczaka pt.:
„Rola Skali Całościowej Oceny Geriatrycznej oraz ich modyfikacji w procesie
podejmowania decyzji terapeutycznej dotyczącej pacjentów onkologicznych 65+”

Leczenie chorych na nowotwory w wieku podeszłym staje się zauważalnym i istotnym problemem w dobie obserwowanej obecnie tendencji starzenia się społeczeństwa. Podejmowanie decyzji terapeutycznych w onkologii geriatrycznej jest często trudne – uwzględnia między innymi rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu, stan chorego, choroby współistniejące, określenie przypuszczalnej tolerancji leczenia, określenie przypuszczalnej długości i jakości życia po wyborze optymalnego leczenia. Narzędziami pomagającymi w wyborze optymalnego leczenia są Skale Całościowej Oceny Geriatrycznej (COG), które uwzględniają możliwości fizyczne, psychiczne oraz funkcjonalne chorych w wieku podeszłym i pomagają w ustaleniu priorytetów leczenia i rehabilitacji oraz potrzeb i możliwości kontynuacji stosowanego leczenia. COG obejmuje ocenę stanu zdrowia, stanu umysłowego, stanu czynnościowego, chorób współistniejących, oraz ocenę socjalno-środowiskową chorego. Całościowa Ocena Geriatryczna, ze względu na złożoność i czasochłonność wykonywania procedur, jest często pomijanym etapem badania u chorego. Opracowanie zmodyfikowanej, „skrótowej” COG może być pomocnym narzędziem wykorzystywanym w geriatric onkologicznej.

W związku z tym **wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.**

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie praca lek. Radosława Jadczaka pt.: „Rola Skali Całościowej Oceny Geriatrycznej oraz ich modyfikacji w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej dotyczącej pacjentów onkologicznych 65+” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w Warszawie w 2022 roku. Praca liczy 107 stron, zawiera 54 ryciny i 29 tabel. Doktorant zamieszcza w pracy 109 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest następujący: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki (przedstawione w 4 rozdziałach), dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, indeks skrótów, spis tabel, rycin i załączników.

Wstęp rozprawy został napisany ciekawie i stanowi wyczerpujące wprowadzenie do rozważanych w dysertacji tematów. Autor przedstawia strukturę wiekową społeczeństwa, zachorowania i zgony na najczęstsze nowotwory w populacji generalnej i w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia, problemy leczenia nowotworów u chorych w wieku podeszłym, zasadność oceny geriatrycznej i skale do oceny stanu zdrowia fizycznego, sprawności umysłowej, stanu czynnościowego pacjenta, chorób współistniejących i ocenę socjalno-środowiskową.

Założenia i cel pracy są sformułowane jasno.

Kwalifikacja chorych w wieku starszym do leczenia onkologicznego opiera się na rozpoznaniu nowotworu, ocenie stopnia jego zaawansowania, zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, całościowej ocenie geriatrycznej oraz doświadczeniu lekarzy. Dotychczas nie opracowano prostej skali całościowej oceny geriatrycznej pozwalającej szybko kwalifikować chorego do leczenia lub od leczenia odstąpić. Doktorant postanowił „opracować krótką, **zmodyfikowaną** skalę 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”.

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Badanie przeprowadzono w 2017 roku w Centrum Onkologii- Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie - w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej oraz w Klinice Nowotworów Układu Moczowego. Do badania włączono 206 kobiet leczonych z powodu raka piersi i 121 mężczyzn leczonych z powodu raka prostaty; wszyscy chorzy ukończyli 64 lata. Wsparcie merytoryczne podczas badania udzieliło 7 onkologów klinicznych i dwie pielęgniarki. W pierwszym etapie opracowano zmodyfikowaną skalę Całościowej Oceny Geriatrycznej (zCOG); w drugim etapie pracy zebrano materiał i przeprowadzono jego analizę; w trzecim etapie pracy określono wpływ otrzymanych wyników w skali zCOG na prognozowane przeżycia chorych na raka piersi i chorych na raka prostaty; czwarty etap obejmował opracowanie prostej skali (nomogramu) pozwalającej na szybką ocenę, w warunkach ambulatorium, wyników dotychczasowej terapii i podjęcia decyzji o kontynuowaniu lub zmianie dotychczasowego leczenia. W analizie statystycznej wykorzystano metody: przeżycia całkowite w poszczególnych grupach szacowano metodą Kaplana-Meiera, do analizy wieloczynnikowej zmiennych związanych z przeżyciem całkowitym wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Cox'a, do oceny modeli zastosowano kryteria informacyjne AIC (kryteria informacyjne Akaikego) i BIC (Bayesowskie

kryterium informacyjne Schwartz), formę funkcyjną zmiennych numerycznych analizowano metodą reszt martynałowych, do analiz czasu przeżycia wykorzystano oprogramowanie STATA.

Opis **Materiału oraz Metodyki** przeprowadzonego badania przedstawiony jest poprawnie.

Wyniki zostały przedstawione przejrzysto.

W pierwszej części Autor przedstawia opracowaną na potrzeby badania zmodyfikowaną Skalę Oceny Geriatrycznej (zCOG), która składa się z trzech elementów: Karty Badania Pacjenta, skali chorób współistniejących (COG1), skali oceny czynnościowej pacjenta (COG2), skali samooceny geriatrycznej pacjenta (COG3). Żaden z powyższych parametrów nie zawiera oceny stopnia zaawansowania nowotworu, który jest wyjściowym i podstawowym parametrem decydującym o wyborze leczenia.

Karta badania pacjenta zawiera elementy oceniane: wiek, masę ciała, wzrost, wskaźnik BMI, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), poziom hemoglobiny oraz kreatyniny w krwi; zakres punktowy 1-7. Skala COG1 stanowi Indeks Chorób Współistniejących, który została zaadoptowany do zmodyfikowanej Całościowej Oceny Geriatrycznej – obejmuje 19 chorób współistniejących; zakres punktowy 0-37.

Skala COG2 została opracowana na potrzeby badania w oparciu o najczęściej rekomendowane skale czynnościowe. Skala COG2 obejmuje umiejętności takie jak: korzystanie z telefonu, zakupy codzienne, przygotowanie posiłków, codzienne porządki, pranie., przemieszczanie się, zażywanie własnych leków, rozporządzanie swoimi pieniędzmi; zakres punktowy 1-8.

Skala COG3 jest zmodyfikowaną na potrzeby badania skryningową skalą G8, która jest rekomendowana dla oceny pacjentów onkologicznych powyżej 65 roku życia. Skala COG3 w porównaniu do skali G8 nie zawiera danych dotyczących wieku, BMI oceny stanu psychologicznego pacjenta; zakres punktowy 0-10.

W skali zCOG nie uwzględniono skal oceny zdrowia fizycznego i stanu umysłowego pacjenta.

Ze względu na to, że punkty w poszczególnych składowych skalach nie są równoważne, każdy z elementów zCOG był porównywany i oceniany oddzielnie.

Podsumowując, opracowana skala zCOG zawiera dane medyczne, indeks chorób współistniejących, ocenę stanu czynnościowego pacjenta, zbudowaną na podstawie najczęstszych pytań w najbardziej popularnych skalach czynnościowych oraz zmodyfikowaną skalę samooceny geriatrycznej opartą na skryningowej skali G8.

Opracowana skala jest zbliżona do pełnej całościowej oceny geriatrycznej jednocześnie nie wymaga długiego czasu do jej przeprowadzenia.

W drugiej części Autor analizuje grupy pacjentów włączonych do badania i wyniki zCOG. Grupa badana pod względem wiekowym i płci była zgodna ze strukturą płci dla Polski w grupie wiekowej osób 65+ i nie odbiegała w sposób znaczący od struktury wiekowej osób starszych w Polsce. W badanej grupie wśród kobiet dominowały chore w przedziale wiekowym 65-74 lata (74%), wśród mężczyzn przeważali chorzy 75+(63%). W grupie chorych na raka piersi największą podgrupę stanowiły chore w I-II stopniu klinicznego zaawansowania choroby (59%), a w grupie chorych na raka prostaty w III-IV stopniu (67%). U kobiet stwierdzono korelację pomiędzy wiekiem a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu – I-II st. występował u kobiet młodszych (70 lat vs 72 lata w st. III-IV, $p=0,0231$). W grupie badanej:

- dominowały osoby z BMI powyżej normy – u kobiet 69%, u mężczyzn 63%; niedowagę miało 2% kobiet i 1% mężczyzn.
- prawidłowe wartości hemoglobiny stwierdzono u 70% kobiet i 48% mężczyzn; chorzy w różnym stopniu zaawansowania nowotworu nie różnili się w sposób statystycznie istotny względem nieprawidłowego poziomu hemoglobiny
- wyniki GFR mniejsze niż 60 ml/min stwierdzono u 32% chorych na raka prostaty i u 24% chorych na raka piersi; w grupie kobiet istotnie statystycznie korelował wzrost poziomu kreatyniny ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu ($p=0,001$).
- średnia wartość punktowa w Karcie Badania Pacjenta w grupie badanej była niska (0,71-0,84 dla kobiet, 0,78-0,81 dla mężczyzn). Analiza średniej wartości punktów w stosunku do stopnia zaawansowania nowotworu nie wykazała znamienności statystycznej.
- odnotowano małą ilość chorób współistniejących – u kobiet liczba chorób współistniejących wyniosła maksymalnie 4 a u mężczyzn maksymalnie 5. Wg skali COG1 61% kobiet i 41% mężczyzn uzyskała punktację na poziomie 0-1, a powyżej 4 punktów 12% kobiet i 17% mężczyzn. Analiza średniej wartości punktowej w skali COG1 w stosunku do stopnia zaawansowania nowotworu nie wykazała istotności statystycznej. Najczęściej rozpoznawana (26% grupy badanej) była „choroba naczyń obwodowych”, u 50% mężczyzn stwierdzono występowanie „choroby naczyń obwodowych”, u kobiet stwierdzono najczęściej występowanie (22%) „zastoinową niewydolność serca”.
- uzyskana punktacja skali COG1 nie wykazała istotnej statystycznie korelacji z całkowitym czasem przeżycia.
- analiza danych w skali COG2 (zmodyfikowana skala oceny czynnościowej pacjenta – określająca funkcjonowanie pacjenta w życiu codziennym przez ocenę zdolności do wykonywania typowych codziennych czynności życiowych) wykazała, że umiejętność wykonywania wszystkich analizowanych czynności deklarowało 62% kobiet i 50% mężczyzn, maksymalna liczba uzyskanych punktów dla kobiet wyniosła 7, dla mężczyzn -8. Rozkład

średniej liczby punktów uzyskanych w skali COG2 wykazał istotną statystycznie różnicę w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu u kobiet (043-058 pkt. dla I-II stopnia vs 1,74-176 punktu dla III i IV stopnia, $p = 0,0006$)

- analizę COG 3 (skala samooceny geriatrycznej – ograniczenia w przyjmowaniu pokarmów, utrata masy ciała, aktywność ruchowa, przyjmowanie leków, możliwość samooceny stanu zdrowia) przeprowadzono osobno dla kobiet i mężczyzn oraz dla osób do 70 roku życia i dla grupy w wieku 71+. W grupie badanej 71% kobiet i 85% mężczyzn nie zgłaszało ograniczeń w spożywaniu pokarmu: najczęściej występowały one u kobiet w grupie wiekowej powyżej 70 lat (37%); 93% badanych nie miało żadnych problemów związanych z codzienną, domową aktywnością ruchową, mężczyźni istotnie częściej przyjmowali więcej niż 3 leków dziennie. -czas przeprowadzenia badania wg ZCOG wahał się od 3 do 20 minut.

Podsumowując: poszczególne elementy skali zCOG rozpatrywane osobno uzyskały pewną wartość predykcyjną, natomiast brak określenia korelacji wagi poszczególnych punktów skal składowych uniemożliwia ocenę pełnej punktacji całej zCOG.

W trzeciej części Autor przeprowadził analizę uzyskanych wyników (punktacji poszczególnych składowych zCOG) z wykorzystaniem modelu Cox'a dla przeżyć całkowitych uwzględniając stopień zaawansowania nowotworu w momencie przeprowadzania oceny geriatrycznej. W grupie chorych na raka piersi ryzyko zgonu wzrasta liniowo wraz ze wzrostem punktacji w skalach COG1, COG2 i COG3. Najsilniejsze korelacje pomiędzy uzyskaną punktacją skal a długością całkowitą przeżycia zaobserwowano wyłącznie w grupie z IV stopniem zaawansowania nowotworu. W grupie chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania, najwyraźniejszy punkt odcięcia został znaleziony dla skali COG3, dla wyniku „3”, pozostałe skale (KPB, COG1, COG2, ZCOG) nie wykazały tak silnych korelacji. Przeanalizowano model zawierający skalę COG3 oceniając, że każdy dodatkowy punkt zwiększa ryzyko zgonu o 33%, pozwoliło to na przygotowanie nomogramu dla czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania choroby. Również u chorych na raka prostaty w IV stopniu zaawansowania choroby potwierdzono liniową zależność ryzyka zgonu od wyniku uzyskanego w skalach zCOG, najsilniejsza korelacja występuje w obrębie punktacji COG3, punkt odcięcia wynosi „3”. Na podstawie analizy modelu stwierdzono, że każdy dodatkowy punkt w skali COG3 zwiększa ryzyko zgonu o 60%.; analizy pozwoliły na przygotowanie nomogramu dla czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych na raka prostaty w IV stopniu zaawansowania choroby. W całej grupie badanej zauważalna jest znacząca różnica w medianie czasu przeżycia chorych z 3 i więcej punktami wg skali COG3.

W czwartej części Autor określa korelację wyników skali COG3 z wynikami ECOG u chorych w IV stopniu zaawansowania nowotworu – współczynnik korelacji wyniósł dla raka prostaty 0,3639 ($p=0,0152$), dla raka piersi – 0,3360 ($p=0,0106$). W grupie chorych, którzy uzyskali w skali COG3 powyżej 3 punktów wzrasta uzyskany wynik ECOG do >1 .

Dyskusja jest napisana ciekawie, wyczerpująco i 'bardzo dojrzałe'. W rozdziale tym Doktorant odnosi się do uzyskanych wyników, omawia je i porównuje z wynikami uzyskanymi w innych badaniach.

Wnioski wynikają z przeprowadzonego badania, są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracy. Autor stwierdza, iż opracowana, autorska, „zmodyfikowana skala Całościowej Oceny Geriatrycznej (zCOG), jako całe, kompleksowe badanie wykonane podczas wizyty w ambulatorium, nie pozwala w wiarygodny sposób na podjęcie decyzji terapeutycznej u badanych pacjentów”. „Skala Samooceny Geriatrycznej (COG3), szczególnie w połączeniu z oceną ECOG” (skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group), wykonaną przez onkologa podczas wizyty ambulatoryjnej, „pozwala u starszych pacjentów w IV stopniu zaawansowania klinicznego z rozpoznaniem rakiem piersi lub rakiem prostaty na podjęcie miarodajnej i odpowiedzialnej decyzji o kontynuowaniu lub zaniechaniu aktualnie stosowanej terapii”

Piśmiennictwo obejmuje 109. Jest prawidłowo dobrane i zamieszczone w kolejności cytowania.

Praca jest napisana starannie i jest dobrze zredagowana.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać drobne nieścisłości jakie wkradły się w tekst rozprawy, np.: 1) na stronie 13 Autor używa określenia Całościowa Opieka Geriatryczna zamiast Całościowa Ocena Geriatryczna; 2) na stronie 32 Autor podaje, iż „analizę wartości punktowej uzyskaną przez pacjentów w Karcie Badania Pacjenta przedstawiono na Rycinie 20.”, na stronie 36 „rozkład średnich wartości punktów w skali COG1 uzyskanych przez pacjentów przedstawiono na Rycinie 20.”. Rycina 20 znajduje się na stronie 36 z opisem „średnia liczba uzyskanych punktów uzyskanych w skali COG1, a płeć i stopień nowotworu zdiagnozowany u pacjenta.” – rozumiem, że chodzi o płeć chorych oraz stopień zaawansowania nowotworu; wpis ze strony 32 odnosi się do Ryciny 16 ; 3) na stronie 81 i 85 Autor używa określenia „zmodyfikowana Całościowa Skala Geriatryczna” zamiast zmodyfikowana skala Całościowej Oceny Geriatrycznej.

Poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej **pozytywnej ocenie** recenzowanej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Rola Skali Całościowej Oceny Geriatrycznej oraz ich modyfikacji w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej dotyczącej pacjentów onkologicznych 65+” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysockiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie lek. Radosława Jadczaka do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Łódź 20.06.2022

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc

