

Warszawa 12.04.2023 r.

Dr hab. n. med. Adam Płużański
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

Sz. Pan
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Nowecki
Rada Naukowa Narodowego Instytutu Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowego Instytutu Badawczego

RECENZJA

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Joanna Hudala-Klecha
zatytułowanej: „ Rak piersi u chorych w wieku ≥ 80 lat. Charakterystyka populacji
chorych i biologii choroby oraz ocena zgodności postępowania terapeutycznego z
obowiązującym standardem”**

Promotor: dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym

Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

Instytut Nauk Medycznych, Wydział Lekarski

Uniwersytet Opolski w Opolu

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet. W 2019 roku zanotowano ponad 19 tys. nowych zachorowań, a niemal 7 tys. kobiet zmarło. W wielu krajach rozwiniętych obserwuje się spadek umieralności co jest wynikiem postępu w zakresie wczesnego wykrywania i poprawy skuteczności leczenia tego nowotworu. Jednak w ostatnich latach w Polsce, odmiennie od większości krajów europejskich, umieralność z powodu raka piersi stopniowo wzrasta. Zachorowalność na raka piersi wzrasta, także w populacji osób starszych. Wzrostowi zachorowalności w populacji kobiet powyżej 65 roku życia towarzyszy wzrost umieralności.

Może to sugerować, że chore w podeszłym wieku nie odnoszą oczekiwanej korzyści z postępu medycyny w obszarze raka piersi, który obserwuje się w ogólnej populacji. Przyczyny nie są do końca poznane. Może to być między innymi związane z brakiem standardowego programu wczesnego wykrywania raka piersi u kobiet w wieku podeszłym, niedostatecznym dostępem do nowoczesnych metod terapeutycznych lub innymi przyczynami. Jest to o tyle niepokojące, że sam wiek metrykalny nie powinien być podstawą podejmowania decyzji terapeutycznych. Ryzyko zgonu z powodu nowotworu u osoby starszej znacząco przewyższa ryzyko zgonu z innej przyczyny zwłaszcza, że przeciętne dalsze trwanie życia 80-latków w Polsce prognozowane w 2020 roku wynosiło dla kobiety około 9 lat, a dla mężczyzny – około 7 lat. Zagadnienia dotyczące osób w wieku podeszłym są istotne w obliczu postępującego starzenia się społeczeństwa.

Populacja Polski należy do najszybciej starzejącej się populacji wśród krajów europejskich. Wydłużenie życia ludzkiego w połączeniu ze zmniejszeniem dzietności skutkuje zmianą struktury demograficznej. Szacuje się, że w 2030 roku w Polsce będzie 2,2 mln osób w wieku powyżej 80 roku życia a osoby po 65 roku życia w 2050 roku będą stanowiły 31% społeczeństwa z istotną przewagą kobiet. Należy przypuszczać, że w najbliższych latach istotnie zwiększy się liczba nowotworów piersi wykrywanych w tej grupie wiekowej.

Obserwacje kliniczne w tej grupie wiekowej są ograniczone. W 2019 roku chore powyżej 80 lat stanowiły około 10% chorych na raka piersi. Z drugiej strony zgony w tej grupie wiekowej stanowiły niemal jedną trzecią wszystkich zgonów z powodu tego nowotworu. Do większości badań klinicznych rekrutuje się młodszych chorych, co istotnie ogranicza uzyskanie wiarygodnych danych pozwalających na opracowanie standardów postępowania u osób w wieku podeszłym.

Niedostatki aktualnego stanu wiedzy w pełni uzasadniają podjęcie przez lek. Joannę Hudała-Klecha tematu pracy doktorskiej analizującej charakterystykę populacji chorych na raka piersi po 80. roku życia oraz ocenę zgodności podejmowanych decyzji terapeutycznych z obowiązującym standardem i analizę czynników wpływających na ewentualne wybory nieoptymalnego postępowania terapeutycznego w codziennej praktyce klinicznej.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 109 stron i ma typowy dla pracy doktorskiej układ.

Zawiera łącznie 6 rozdziałów, uzupełnionych piśmiennictwem, 15 tabelami i 32 czytelnymi rycinami. We wstępie doktorantka szczegółowo opisała epidemiologię raka piersi z uwzględnieniem wieku jako jednego z czynników ryzyka wystąpienia nowotworu. Następnie zwraca uwagę na bardzo ważny aspekt badań przesiewowych i braku ich rutynowego wykonywania wśród kobiet po 70 roku życia. Istotną część tej części pracy doktorantka poświęciła wyzwaniom związanym z leczeniem onkologicznym w wieku podeszłym. Przedstawia metody kwalifikacji chorych do leczenia z uwzględnieniem zalecanych narzędzi oceny geriatrycznej, które niestety nie są rutynowo wykorzystywane w większości ośrodków onkologicznych w Polsce. W części dotyczącej biologii raka piersi u osób starszych i aspektom dotyczącym leczenia autorka mogła nieco bardziej przybliżyć różnice dotyczące zmian zachodzących w organizmie w czasie starzenia i jaki jest ich potencjalny wpływ na możliwości terapeutyczne (np. zmiany naczyniowe, zaburzenia czynności nerek, interakcje lekowe itp). Należy jednak zauważyć, że doktorantka bardzo sprawnie posługuje się piśmiennictwem, przytacza istotne i wyselekcjonowane pod względem merytorycznym doniesienia z zakresu diagnostyki, epidemiologii i leczenia chorych na raka piersi w wieku podeszłym a także uwzględnia doniesienia z zakresu onkologii geriatrycznej. Uzasadnienie wyboru tematu jest jednoznaczne. Szczególnie wartościowe jest przeprowadzenie analizy w grupie chorych po 80 roku życia która stanowi szczególnie wrażliwą populację a dane dostępne z piśmiennictwa są niekompletne.

Doktorantka formułuje cel ogólny pracy, którym była retrospektywna analiza losów chorych raka piersi w wieku ≥ 80 lat, diagnozowanych i leczonych w Opolskim Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu w aspekcie charakterystyki populacji, biologii choroby oraz zgodności podejmowanych decyzji terapeutycznych z obowiązującym standardem. Dla realizacji tego zadania zdefiniowano pięć celów szczegółowych obejmujących zarówno charakterystykę kliniczną, patomorfologiczną chorych na raka piersi i analizę przyjętego sposobu leczenia w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiły chore w wieku poniżej 80 lat diagnozowane w 2019 roku. Na szczególną uwagę zasługuje krytyczna ocena

zgodności podejmowanych decyzji terapeutycznych z przyjętymi standardami a także analiza częstości powikłań leczenia chirurgicznego.

Materiał stanowiła grupa badana 232 chorych w wieku ≥ 80 , u których rozpoznanie postawiono w latach 2016–2020 i grupa kontrolna – 291 chorych w wieku poniżej 80 lat, u których rozpoznanie postawiono w 2019 roku. Wszystkie chore były leczone w obrębie jednego Ośrodka Diagnostyki i Leczenia Raka Piersi (Breast Cancer Unit) a decyzje były podejmowane na podstawie wielodyscyplinarnego konsylium. Pomimo retrospektywnego charakteru pracy włączenie do analizy wszystkich kolejnych chorych umożliwia uzyskanie jednolitej odpowiadającej rzeczywistej praktyce klinicznej grupy chorych. W kolejnych częściach autorka opisuje konstrukcję bazy danych i proces podejmowania decyzji terapeutycznych oraz szczegółowo metodologię przeprowadzonych analiz. Informacje zawarte w opisie materiału są podane wyczerpująco. Doktorantka zwraca uwagę na niekompletność danych w dokumentacji medycznej umożliwiających ocenę stopnia sprawności ogólnej według skali ECOG i stosuje dla potrzeb pracy substytut w postaci podziału stanu ogólnego jako „dobry, średni, zły”. Brakuje mi jednak w pracy zdefiniowania dystraktorów dla tego podziału. Jest to prawdopodobnie oparte o subiektywną ocenę stanu ogólnego bądź przez lekarza prowadzącego bądź przez doktorantkę na podstawie posiadanej dokumentacji medycznej. W części dotyczącej oceny zgodności leczenia z przyjętym standardem postępowania wymienione są zalecenia towarzystw naukowych dotyczące leczenia raka piersi i leczenia osób w wieku podeszłym z lat 2007 do 2018. W tekście pracy warto zwrócić uwagę, że standardy postępowania z 2019 roku, który obejmuje grupę kontrolną badania nie były znacząco odmienne od przytoczonych w tabeli 1 i 2. Przyjęte metody analizy statystycznej są prawidłowe. W przypadku występowania dużej znamienności statystycznej (np. na str. 51 zapis $p = 6,496e-06$) można było dla lepszej czytelności przyjąć zapis $p < 0,001$.

W rozdziale czwartym doktorantka przedstawia szczegółowo wyniki przeprowadzonych analiz. Tabele i wykresy są czytelne i dokładnie ilustrują zależności pomiędzy badanymi parametrami. Oceniona kilkusetosobowa grupa chorych po 80 roku życia, szczegółowe analizy dotyczące zastosowanego leczenia, uwzględnienie chorób współwystępujących i ocena zgodności ze standardami postępowania świadczą o dużej dojrzałości naukowej doktorantki i trafnym przeprowadzaniu analiz badawczych. Z porównania z grupą chorych młodszych jednoznacznie wynika, że u chorych po 80 roku życia częściej rozpoznawany jest rak piersi w stadium zaawansowanym. Chore są leczone suboptymalnie, częściej odstępuje się od leczenia radykalnego a leczenie okołoooperacyjne nie jest prowadzone prawidłowo (np. brak

hormonoterapii okołooperacyjnej lub leczenia anty HER2). W rozdziale 4.6 autorka analizuje przyczyny niezgodności postępowania u chorych starszych z przyjętymi standardami. Przytacza, że leczenie niezgodne ze standardem zaproponowano podczas konsylium u 42% chorych. W ponad połowie przypadków decyzje konsylium były spowodowane złym stanem ogólnym chorych, rzadziej uzasadnione były chorobami współistniejącymi i wiekiem. Ponieważ rolą konsylium wielodyscyplinarnego jest m.in. indywidualizacja postępowania, zwłaszcza u osób z grup ryzyka nie kwalifikowałbym przyczyn związanych z chorobami współwystępującymi i stanem ogólnym chorych jako niezgodnych ze standardami. W przeciwieństwie do sytuacji, w której decyzja o niezgodności była podyktowana wiekiem metrykalnym, czy decyzją chorego o odstępieniu od zaproponowanej metody leczenia. Trochę żałuję, że w pracy zabrakło analizy wpływu zgodności podjętej decyzji z czasem przeżycia chorych. Patrząc na liczebność grup wydaje się, że taka analiza byłaby możliwa do przeprowadzenia. Sugeruję, żeby taką analizę uwzględnić w przyszłej publikacji. Analiza czasu hospitalizacji i powikłań leczenia chirurgicznego stanowią kolejny mocny punkt pracy. Brak większej częstości powikłań leczenia operacyjnego u osób starszych świadczy o dobrej kwalifikacji chorych. W pracy brakuje natomiast analizy dotyczącej częstości powikłań leczenia systemowego zwłaszcza, że doktorantka podaje, że łącznie działania niepożądane lub pogorszenie stanu ogólnego były przyczyną przerwania leczenia nawet u 64% chorych. W części poświęconej dyskusji można odnaleźć fragmenty opisujące działania niepożądane leczenia systemowego w tej grupie chorych jednak bez przedstawienia ich w wynikach. W analizie przeżycia autorka wskazuje, że cel terapii koreluje z czasem przeżycia całkowitego. Analiza przeżycia była przeprowadzona w grupie chorych starszych i zgodnie z założeniami projektu nie było bezpośredniego porównania z grupą przed 80 rokiem życia co jednak nie umniejsza wartości tej analizy. Dodatkowym atutem pracy byłoby przeprowadzenie analizy przeżycia zależnego od choroby, ponieważ z rozdziału dotyczącego przeżycia nie wynika jaka część chorych po 80 roku życia zmarła z powodów innych niż rak piersi. Na podstawie analizy wieloczynnikowej doktorantka przedstawia model, w którym wyodrębnia niekorzystne czynniki rokownicze: występowanie objawów choroby, stopień zaawansowania klinicznego, wielochorobowość według indeksu Charlsona i podtypy o niekorzystnym rokowaniu.

W rozdziale piątym w dyskusji jest przedstawiona interpretacja wyników rozprawy doktorskiej w odniesieniu do danych dostępnych w piśmiennictwie. W części tej doktorantka umiejętnie polemizuje zestawiając uzyskane w rozprawie wyniki z danymi z innych ośrodków. Wskazuje na rosnącą potrzebę kompleksowego podejścia do diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory

po 80 roku życia. Autorka zwraca uwagę, że pomimo zaleceń ekspertów z dziedziny onkologii geriatrycznej kompleksowa ocena geriatryczna nie jest stosowana przez onkologów w codziennej praktyce klinicznej co skutkowało brakiem możliwości przeprowadzenia takiej analizy w przedstawionej do recenzji pracy. Wnioskiem z tej obserwacji mogłaby być sugestia implementacji skróconej oceny geriatrycznej np. kwestionariusze G8 do codziennej praktyki klinicznej w grupie chorych 80+. Suboptymalne leczenie chorych po 80 roku życia jest obserwowane także w doświadczeniach innych ośrodków, na które autorka powołuje się w dyskusji. Sposób napisania dyskusji świadczy o umiejętnym i dojrzałym posługiwaniu się piśmiennictwem. Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie sześciu wniosków, które zostały przedstawione w sposób opisowy i odpowiadają celom postawionym w pracy.

Piśmiennictwo jest obszerne i zawiera 180 pozycji. Jest właściwie dobrane i odpowiada aktualnej wiedzy w badanym temacie. Kilka błędów literowych i nomenklaturowych (np. sformułowanie badanie z randomizacją zamiast badanie randomizowane) w najmniejszym stopniu nie umniejsza estetycznemu zredagowaniu pracy.

Wnioski końcowe

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Joanny Hudała-Klecha jest prawdopodobnie jednym jeśli nie największym opracowaniem tak szczegółowo poruszającym leczenie chorych, u których rozpoznano raka piersi po 80 roku życia w Polsce. Doktorantka porusza ważne klinicznie aspekty opieki onkologicznej nad osobami w wieku podeszłym. Zwraca uwagę na konieczność poprawy dostępności do badań przesiewowych w tej grupie chorych i prawidłowy dobór metod terapeutycznych niezależnie od wieku metrykalnego. Wyniki przeprowadzonej obserwacji wskazują, że także w tej grupie chorych rak piersi prowadzi do skrócenia czasu przeżycia a umiejętne podejmowane decyzje terapeutyczne mogą przyczynić się do poprawy rokowania. Przedstawiona praca ma wysoką wartość naukową i zasługuje na wyróżnienie. Stwierdzam, że spełnia ona wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Adam Płużański

