



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Janusz Trzebicki

02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4

tel. +48 22 5021721; fax. +48 22 5022103

e-mail: klinanest1@wum.edu.pl; <http://anestezjologia1.wum.edu.pl>

Warszawa 16.03.2020 r.

dr hab. n. med. Janusz Trzebicki

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Ireny Kruczyk
pt. „Retrospektywna analiza oceny przydatności skal stosowanych
u chorych hospitalizowanych w Klinikach narządowych Centrum Onkologii-Instytutu
oraz Oddziale Intensywnej Terapii Centrum Onkologii-Instytutu jako czynników
mających wpływ na podjęcie decyzji
o niestosowaniu daremnej terapii”.**

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowy
Instytut Badawczy

W dziedzinie intensywnej terapii od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku obserwuje się rozwój badań nad opracowaniem odpowiednich skal do precyzyjnej oceny ciężkości stanu chorych oraz do prognozowania wyników leczenia. Analiza wyników tych opracowań pozwoliła na wyciągnięcie wniosków, że nie u każdego pacjenta, u którego dochodzi do istotnego pogorszenia stanu zdrowia, wdrożenie intensywnej terapii przyczynia się do poprawy stanu ogólnego i ograniczenia śmiertelności. Chorzy, u których występują nieodwracalne zmiany w funkcjonowaniu poszczególnych narządów czy układów i tylko zastosowanie zaawansowanych technik podtrzymujących ich czynność pozwala na utrzymanie pacjenta przy życiu, bez możliwości dalszego skutecznego leczenia przyczynowego, nie powinni mieć kontynuowanej intensywnej terapii, a w szczególności

nie należy dążyć do jej eskalowania. W przeciwnym wypadku dalsze intensywne leczenie będzie terapią daremną, która nie przyniesie żadnych korzyści choremu, a jedynie przyczyni się do jego cierpienia. Jeżeli stan pacjenta i postęp choroby podstawowej, według najlepszej wiedzy lekarskiej i indywidualnej oceny klinicznej, nie rokuje wyzdrowienia, a życie chorego jest uzależnione od sztucznego podtrzymywania czynności poszczególnych układów, to należy uznać, że dalsze intensywne leczenie jest daremne i należy objąć pacjenta opieką paliatywną. Z tych względów do oddziałów intensywnej terapii powinni być przyjmowani jedynie chorzy, którzy spełniają kryteria kwalifikacyjne. W Polsce w lutym 2012 r. zostały opracowane w tym zakresie wytyczne Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Dotyczą chorych, którzy zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą odnieść korzyść z zastosowania u nich intensywnej terapii. Określono cztery priorytety przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Pierwszy, to chorzy wcześniej zdrowi, u których doszło do bezpośredniego zagrożenia życia wynikającego przede wszystkim z zaburzeń w układzie krążenia i/lub oddychania. Drugi priorytet, to pacjenci wymagający intensywnego monitorowania w systemie wzmożonego nadzoru, u których w każdej chwili może zaistnieć konieczność wdrożenia inwazyjnych technik leczenia, zarezerwowanych wyłącznie dla intensywnej terapii. Trzeci priorytet obejmuje krytycznie chorych, których stan zdrowia poprzedzający wystąpienie stanu zagrożenia życia, jak też zaawansowanie aktualnie toczącego się procesu chorobowego ograniczają w znacznym stopniu szanse na wyzdrowienie i tym samym osiągnięcie korzyści z przyjęcia do oddziału anestezjologii i intensywnej terapii. Ostatni czwarty priorytet dotyczy pacjentów, których przyjęcie do oddziału anestezjologii i intensywnej terapii jest zasadniczo nieuzasadnione. Do tej grupy zalicza się chorych z nieuleczalną chorobą terminalną, którzy stoją w obliczu zagrażającej śmierci i hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii nie może wpłynąć na zmianę niepomyślnego rokowania. Są to m.in. pacjenci z ciężkim, nieodwracalnym uszkodzeniem mózgu, nieodwracalną niewydolnością wielonarządową, przerzutami nowotworowymi niepoddającymi się chemio- i radioterapii.

Najtrudniejszym zadaniem dla lekarzy jest obiektywna ocena rokowania pacjenta z daną jednostką chorobową, u którego dochodzi do niewydolności wielonarządowej w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu intensywnej terapii lub opieki paliatywnej. Z tych względów wykorzystuje się analizy wyników różnych skal, które pozwalają na obiektywizację oceny stanu ogólnego oraz precyzyjniejsze prognozowanie śmiertelności, co w codziennej praktyce klinicznej może wspomagać podejmowanie decyzji terapeutycznych. Użyteczność kliniczna

czy naukowa każdej ze skal rokowniczych jest oceniana na podstawie kolejnych badań, które w różnych populacjach pacjentów testują opracowany model predykcyjny w zakresie wiarygodności uzyskanych wyników i ich przydatności w prognozowaniu wyników leczenia.

W przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej lek. Irena Kruczyk opisała autorskie badanie retrospektywne, obejmujące dokumentację medyczną 136 chorych z chorobą nowotworową, którzy z powodu wystąpienia niewydolności jednego lub wielu narządów wymagali leczenia w oddziale intensywnej terapii. Wszyscy pacjenci objęci badaniem byli hospitalizowani, bezpośrednio przed przyjęciem do oddziału intensywnej terapii, w klinikach Centrum Onkologii-Instytutu.

Celem badania była próba oceny, czy skala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) określana w momencie przyjęcia chorego do szpitala oraz skale APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) i SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) stosowane w ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, w korelacji z innymi parametrami jak płeć, wiek, typ nowotworu, stopień jego zaawansowania i aktywne lub podstawowe leczenie onkologiczne korelują z ryzykiem zgonu chorego. Jednocześnie Doktorantka analizowała, czy wyniki tych korelacji mogą wskazywać na daremność wdrożonej intensywnej terapii i sugerować włączenie leczenia paliatywnego jako optymalnego leczenia u pacjentów w tym stadium choroby nowotworowej.

Dysertacja zawiera 114 stron i ma układ typowy dla tego typu opracowań, jednak spisu treści nie obejmuje rozdziału Wstęp, jak również nie ma odnośników do numerów stron przy poszczególnych rozdziałach i podrozdziałach. Składa się z 11 rozdziałów. Całość pracy jest napisana poprawnie.

We wstępie Doktorantka omówiła w sposób zwięzły zagadnienia związane z epidemiologią nowotworów, wskazaniem do hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii dla pacjentów z chorobą nowotworową i kryteriami kwalifikacji, zastosowaniem skali predykcyjnych dla oceny stanu ogólnego i nakładem pracy w tych oddziałach. Opisała poszczególne skale, które zostały wykorzystane w dysertacji doktorskiej oraz zdefiniowała pojęcia stosowane przy omawianiu zagadnień związanych z pojęciem daremna terapia.

Następnie opisała założenia i cel pracy, co przedstawiono powyżej.

W rozdziale Metody badawcze Doktorantka podała, jakie skale zostały wykorzystane w badaniu, oraz które z parametrów demograficznych i klinicznych zwartych w dokumentacji

medycznej chorych zostały wraz z wynikami skali ECOG, SAPS II, APACHE II, SOFA objęte analizą statystyczną. Zastosowane testy statystyczne nie budzą zastrzeżeń.

W kolejnym rozdziale Doktorantka opisała charakterystykę grupy badanej, którą stanowiło 136 pacjentów, z czego 11 miało wyliczoną tylko skalę ECOG (brak SAPS II, APACHE II, SOFA). Pełną analizę statystyczną w zakresie wartości wyliczonych skali przeprowadzono u 125 badanych. Wartości poszczególnych parametrów klinicznych i demograficznych chorych objętych badaniem zostały przedstawione w tekście, w 10 tabelach i na 9 rycinach. Badanych podzielono na dwie grupy ze względu na typ nowotworu: hematologiczny i lity, a następnie na 4 podgrupy w zależności od zaawansowania choroby nowotworowej. Kolejny podział grupy badanej przy zachowaniu podziału ze względu na typ nowotworu (hematologiczny, lity) przeprowadzono na podstawie różnych typów podstawowego i aktywnego leczenia onkologicznego: brak leczenia, chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia i chemioradioterapia. Przedstawiono przyczyny przyjęcia do oddziału intensywnej terapii i liczbę zgonów w podziale na 2 przyczyny (progresja choroby i niewydolność narządowa), zachowując podział na dwie grupy ze względu na typ choroby nowotworowej.

Rozdział Wyniki obejmuje 45 stron z 37 rycinami i 43 tabelami. Większość wyników przedstawionych jest zarówno w postaci tabeli, jak i ryciny. Przedstawione wyniki analizy statystyczne nie wykazały, aby wiek, płeć, typ nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego nowotworu istotnie korelował z uzyskanymi wartościami wyników skali użytych do oceny chorych. Natomiast wykazano istotną współzależność wartości skali ECOG a stosowaniem u pacjentów podstawowego leczenia onkologicznego, a także gdy porównywano grupę leczoną aktywnie onkologicznie do grupy nieleczonej. Wysokie wartości uzyskane w skali SAPS II, APACHE II, SOFA istotnie korelowały dodatnio ze śmiertelnością, czego nie udowodniono dla skali ECOG. Doktorantka przeprowadziła również analizę regresji jedno- i wieloczynnikowej dla skali SAPS II, APACHE II, SOFA, oceniając ryzyko zgonu po włączeniu do analizy statystycznej badanych wyników parametrów demograficznych i klinicznych. Wyniki potwierdziły, że wysokie wartości tych skal istotnie korelują z wysokim ryzykiem zgonu. Dodatkowo w analizie wieloczynnikowej wykazano, że przy ocenie w skali SAPS II istotny wpływ na ryzyko zgonu ma aktywne leczenie nowotworowe. Natomiast nie wykazano zależności istotnych statystycznie pomiędzy wartościami wyników uzyskanych na podstawie omawianych skal a śmiertelnością w okresie 30 dni od wypisu z oddziału intensywnej terapii. Wyjątek stanowi skala ECOG przy podziale

na dwie grupy (poniżej równe 2 oraz 3 i powyżej). W grupie 3 i powyżej w skali ECOG śmiertelność w okresie 30 dni od wypisu była istotnie wyższa.

Ogromna liczba danych wykazanych jako wyniki, wśród których znacząca część nie wykazuje istotnej statystycznie znamienności, jest wyzwaniem dla czytającego. Recenzent docenia ogrom pracy Doktorantki i chęć przedstawienia wszystkich uzyskanych wyników oraz ich zobrazowanie na rycinach. Jednak wydaje się, że bardziej przejrzysty przekaz można by uzyskać, umieszczając część tabel i wykresów w aneksie i podając jedynie najważniejsze wyniki, które mają wpływ na sformułowanie wniosków z komentarzem, że pozostałe analizy nie wykazały istotności statystycznej.

W Dyskusji Doktorantka przedstawiła swoje wyniki w świetle badań innych autorów i są one w dużym zakresie zbieżne, w szczególności w zakresie wyników uzyskanych przy ocenie ryzyka zgonu, wykorzystując wartości predykcyjne skali SAPS II, APACHE II, SOFA. Natomiast skala ECOG, jak wykazały badania autorki, jak i innych autorów, nie jest dobrym narzędziem w ocenie tego ryzyka u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii.

Siedem wniosków przedstawionych przez Doktorantkę stanowi podsumowanie przeprowadzonych analiz.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 146 pozycji i obejmuje większość poważnych publikacji z ostatnich lat z zakresu omawianej tematyki. Zostały one prawidłowo dobrane i wykorzystane w tekście.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka uwag, które wymagają wyjaśnienia lub dopracowania.

W Spisie treści nie ujęto rozdziału Wstęp. Brakuje również numerów stron w odniesieniu do poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów.

W tabeli 7. w kolumnie „razem” po dodaniu liczb 28 i 60 powinno być 88, a nie 48. W tabeli 13. zamieniono liczby z kolumny 2 i 3 w wierszu „Razem”.

Na rycinie 13. i w tabeli 14., 15., 21., 22., 23., 25. liczba badanych, u których wyliczono skalę SOFA, wynosi 129, co nie jest zgodne z danym przedstawionymi w rozdziale: Charakterystyka badanych chorych. Na stronie 40. i 41. występuje rycina 17., a po tabeli 15. ze strony 41. zamieszczona jest tabela 21. na stronie 34. Ten błąd techniczny byłby do uniknięcia, gdyby w dysertacji umieszczono spis rycin i tabel. Spis skrótów powinien być ułożony alfabetycznie.

Powyżej przedstawione uwagi nie umniejszają pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej lek. Ireny Kruczek. Projekt badania i jego wykonanie oceniam jako zadowalające.

Autorka udowodniła, że posiada przygotowanie do samodzielnego prowadzenia prac badawczych.

Jej praca zwraca uwagę na szczególnie ważną problematykę związaną z kwalifikacją chorych onkologicznych do intensywnego leczenia w oddziałach intensywnej terapii. Jest to ważne w dobie ciągłego wzrostu zachorowań na nowotwory i coraz to większych możliwości leczenia onkologicznego u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, a także u chorych w podeszłym wieku i z licznymi współwystępującymi schorzeniami.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Ireny Kruczyk spełnia warunki określone w art. 13. ust. 1. ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014 r. - Dz. U. poz. 1852).

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Ireny Kruczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Janusz Trzebicki

