**lek. Marta Fudalej**

**Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów**

**z rozpoznaniem raka trzustki**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych** **i nauk o zdrowiu**

**w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Badowska-Kozakiewicz

Zakład Propedeutyki Onkologicznej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

**Streszczenie w języku polskim**

**Wstęp**

Rak trzustki, według polskich danych statystycznych z 2021 roku, stanowi szóstą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Ten typ nowotworu cechuje niski 5 - letni współczynnik przeżycia nieprzekraczający 10%. Na złe rokowanie ma wpływ kilka czynników, m.in. brak specyficznych objawów oraz często obserwowana oporność na konwencjonalne leczenie. Jedynie około 20% przypadków raka trzustki rozpoznaje się w stadium, w którym możliwe jest przeprowadzenie doszczętnego zabiegu operacyjnego, wiążącego się z możliwością wyleczenia.

Jednym z ważnych aspektów klinicznych pacjenta z rozpoznaniem raka trzustki jest współwystępowanie innych chorób. Stan ogólny pacjenta oraz choroby przewlekłe wpływają nie tylko na dobór odpowiednich strategii leczenia, lecz również mają związek z odpowiedzią na zastosowane leczenie onkologiczne oraz rokowaniem pacjenta.

**Cele rozprawy doktorskiej**

Główny cel naukowy:

Identyfikacja czynników związanych z chorobami towarzyszącymi, które wpływają na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Cele szczegółowe przedstawionego cyklu publikacji:

1. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i cukrzycą wraz z analizą wpływu cukrzycy na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
2. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i nadciśnieniem tętniczym wraz z analizą wpływu nadciśnienia tętniczego na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
3. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 25 kg/m2 wraz z analizą wpływu nadwagi/otyłości na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
4. Charakterystyka pacjentów z rakiem trzustki i dodatnim wywiadem medycznym w kierunku występowania drugiego nowotworu wraz z analizą przeżycia grup z dodatnim i ujemnym wywiadem.
5. Wyodrębnienie wskaźnika laboratoryjnego, który umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.

**Materiał i metody**

Do badania włączono 175 pacjentów z rozpoznaniem gruczolakoraka trzustki, którzy byli leczeni chemioterapią o założeniu adjuwantowym lub paliatywnym i otrzymali więcej niż 1 kurs chemioterapii. Następnie na potrzeby przeprowadzanych analiz pacjenci zostali podzieleni na następujące grupy:

1. Pacjenci chorzy na cukrzycę *versus (vs.)* pacjenci z prawidłową glikemią.
2. Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze *vs.* pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.
3. Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m2 *vs.* pacjenci z BMI < 25 kg/m2.
4. Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego *vs.*pacjenci z wywiadem ujemnym.

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizowane informacje obejmowały dane: demograficzne, kliniczne, patomorfologiczne oraz laboratoryjne oznaczane w trakcie kwalifikacji do chemioterapii. Ponadto przeanalizowane zostały dane dotyczące operacji wraz z powikłaniami, dane dotyczące chemioterapii wraz z jej skutkami ubocznymi oraz dane dotyczące przeżycia pacjentów.

Przy użyciu krzywej pokazującej zależności wskaźników TPR (True Positive Rate) oraz FPR (False Positive Rate) (krzywa ROC), wyodrębniliśmy wskaźnik laboratoryjny, który może umożliwić ocenę rokowania pacjentów – stosunek stężenia białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów (CLR).

Przy użyciu odpowiednich testów statystycznych przeprowadzone zostały analizy statystyczne. Przyjęty poziom istotności wynosił p ≤ 0,05.

**Wyniki**

Badanie 1: Pacjenci chorzy na cukrzycę *vs.* pacjenci z prawidłową glikemią.

Pacjenci chorzy na cukrzycę stanowili 42,3% grupy badanej. Cechował ich istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego (22 miesiące *vs.* 18 miesięcy; p < 0,050). Po dalszym podziale pacjentów na leczonych chemioterapią adjuwantową i paliatywną, obserwacja została potwierdzona jedynie w grupie leczonej paliatywnie (18 miesięcy *vs.* 13 miesięcy; p < 0,034). Pacjenci chorzy na cukrzycę istotnie częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze (p < 0,024), mieli niższy wskaźnik CLR w trakcie kwalifikacji do chemioterapii (p < 0,050) oraz rzadziej doświadczali neutropenii jako działania niepożądanego chemioterapii adjuwantowej (p < 0,034). Do korzystnych czynników rokowniczych związanych z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów należały: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki (p = 0,050), brak przerzutów w węzłach chłonnych (p = 0,020), stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) ≤ 5 ng/mL (p = 0,019), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ≤ 5 mg/L (p < 0,001) oraz wskaźnik CLR ≤ 1,8 (p = 0,001). W analizie wieloczynnikowej jako najsilniejszy czynnik prognostyczny zostało wyodrębnione stężenie CRP ≤ 5 mg/L (p < 0,001).

Badanie 2: Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze *vs.* pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze stanowili 52,6% grupy badanej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego, porównując grupę pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze z grupą pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechował starszy wiek w momencie postawienia diagnozy raka trzustki (66,3 lat *vs.* 61,0 lat; p < 0,001), częstsze rozpoznanie nowotworu bez przerzutów odległych (p = 0,005) oraz częstsze współwystępowanie cukrzycy (p = 0,033). Do korzystnych czynników prognostycznych związanych z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rakiem trzustki należały: wyższe BMI (p = 0,002), współwystępowanie cukrzycy (p = 0,003), stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB) (p = 0,003) oraz CLR ≤ 1,8 (p = 0,013). Stosowanie ACE-i/ARB było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej (p = 0,034).

Badanie 3: Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m2 *vs.* pacjenci z BMI < 25 kg/m2.

Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m2 stanowili 32,0% grupy badanej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego, porównując grupę pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m2 z grupą pacjentów z prawidłową masą ciała. Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m2 istotnie częściej mieli diagnozowaną chorobę z autoimmunizacji, głównie przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (p = 0,020). W aspekcie raka trzustki częściej mieli stwierdzane przerzuty w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych (N2) (p = 0,041), rozmiar guza 2 – 4 cm (T2) (p = 0,022) oraz doświadczali neutropenii jako działania niepożądanego chemioterapii paliatywnej (p = 0,014). W grupie pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m2 wyższe BMI było związane z dłuższym przeżyciem całkowitym (p = 0,021), podczas gdy stężenie CRP > 5 mg/L z krótszym przeżyciem całkowitym (p = 0,025). BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej (p = 0,021).

Badanie 4: Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego *vs.*pacjenci z wywiadem ujemnym.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego stanowili 5,3% grupy badanej (15 przypadków). Do innych nowotworów pierwotnych należały: rak piersi (5 przypadków), rak jajnika (3), rak jelita grubego (3), rak prostaty (2), rak wątrobowokomórkowy (1) oraz grasiczak (1). W przypadku pierwszego nowotworu pierwotnego w większości przypadków uzyskano całkowite wyleczenie lub remisję. Średni czas przeżycia całkowitego od diagnozy pierwszego nowotworu wynosił 75 miesięcy, natomiast od diagnozy drugiego nowotworu pierwotnego 14 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w czasie wolnym od progresji (p = 0,440) oraz w czasie przeżycia całkowitego (p = 0,280) pomiędzy badanymi grupami.

**Wnioski**

1. Cukrzyca jest częstym schorzeniem pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki i wiąże się z lepszą prognozą, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą w stadium rozsiewu. Dalsze badania są konieczne, aby ustalić dokładny mechanizm związany z tym zjawiskiem. Czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów są: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenie CEA ≤ 5 ng/mL, stężenie CRP ≤ 5 mg/L oraz wskaźnik CLR ≤ 1.8.
2. Stosowanie ACE-i/ARB istotnie wpływa na lepsze rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rakiem trzustki. Innymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów jest wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy oraz wskaźnik CLR ≤ 1.8. Samo współwystępowanie nadciśnienia tętniczego nie jest istotne rokowniczo.
3. Wyższe BMI jest najsilniejszym korzystnym rokowniczo czynnikiem prognostycznym w grupie pacjentów z rakiem trzustki i BMI ≥ 25 kg/m2. Może mieć to związek z wolniejszym rozwojem kacheksji nowotworowej, a tym samym lepszej tolerancji i odpowiedzi na leczenie.
4. Dodatni wywiad medyczny w kierunku występowania drugiego nowotworu nie wpływa na czas przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.
5. Stosunek CRP do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów może być dobrym, tanim i łatwo dostępnym czynnikiem prognostycznym.