

Katowice, 2024-06-20

### Recenzja rozprawy

na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Marty Fudalej pt.

„Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki”

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 15.05.2024 roku o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy, mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej pt. „Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki” jest cyklem 4 prac opublikowanych na łamach prestiżowych czasopism: Cancers, Oncology in Clinical Practice oraz Nowotwory. Dodatkowo jest przedstawiony rozdział w monografii: „Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego w tym raka trzustki” autorstwa Doktorantki. Analizowane czynniki obejmowały między innymi: otyłość, modyfikacje szlaku sygnałowego insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz przewlekły stan zapalny. Publikacja ma charakter pracy pogładowej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy dla prac prezentujących cykl już opublikowanych doniesień, składa się ze 120 stron, na które przypada spis publikacji wchodzących w skład cyklu, odbitki tych publikacji, ale również wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie oraz wnioski. Dodatkowo zamieszczono dwujęzyczne streszczenie oraz spis 27 pozycji piśmiennictwa potrzebnych przy omawianiu wyników wcześniej opublikowanych doniesień.

We wstępie Doktorantka uzasadnia połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl. Rak trzustki, według polskich danych statystycznych z 2021 roku, stanowi szóstą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych, cechuje go niski 5-letni współczynnik przeżycia nieprzekraczający 10%. Złe rokowanie jest związane z brakiem specyficznych objawów oraz częstą opornością na konwencjonalne leczenie. Dokładne przyczyny i mechanizmy rozwoju raka trzustki nie są w pełni znane, wyodrębniono jednak kilka czynników ryzyka, takich jak: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, dodatni wywiad rodzinny, ale również składowe zespoły metaboliczne: otyłość oraz dwa spośród trzech: podwyższone ciśnienie tętnicze, nieprawidłowy metabolizm glukozy i podwyższone stężenie cholesterolu.

Jednym z ważnych aspektów klinicznych pacjentów z rakiem trzustki jest współwystępowanie innych chorób przewlekłych. Stąd trzy pierwsze cele szczegółowe przedstawionego cyklu prac są poświęcone identyfikacji czynników prognostycznych u

pacjentów z rakiem trzustki i towarzyszącymi: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i wskaźnikiem masy ciała (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  wraz z analizą ich wpływu na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów. Czwarty cel szczegółowy dotyczy pacjentów z rakiem trzustki i dodatnim wywiadem występowania drugiego nowotworu wraz z analizą przeżycia pacjentów z dodatnim i ujemnym wywiadem. Ostatni, piąty cel miał wyodrębnić wskaźnik laboratoryjny, który umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.

Do badania włączono 175 pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka trzustki (w publikacji nr 3 mylnie podana jest liczba 178 pacjentów – strona 69 w rozprawie doktorskiej) leczonych chemioterapią w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową lub paliatywną. Na potrzeby przeprowadzanych analiz pacjenci zostali podzieleni na następujące grupy:

1. Pacjenci chorzy na cukrzycę versus (vs.) pacjenci z prawidłową glikemią
2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym vs. z prawidłowym ciśnieniem tętniczym
3. Pacjenci z BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  vs. pacjenci z BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$
4. Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego vs. pacjenci z wywiadem ujemnym

Badanie miało charakter retrospektywny. Doktorantka analizowała dane demograficzne, kliniczne, patomorfologiczne oraz laboratoryjne oznaczane w trakcie kwalifikacji do chemioterapii, dane dotyczące operacji wraz z powikłaniami i dotyczące przeżycia pacjentów. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w publikacjach nr 2,3 i 4.

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

Wysoko oceniam podsumowanie przez Doktorantkę wyników badań 3 prac opublikowanych w *Cancers, Oncology in Clinical Practice* i *Nowotwory*, w którym skrótowo omawia uzyskane wyniki badań odnosząc je do danych literaturowych. W publikacji „Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables and clinical outcomes” wśród pacjentów z rakiem trzustki cukrzyca występowała u 42,3%. Dłuższy czas przeżycia całkowitego pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych z prawidłową glikemią został potwierdzony w grupie pacjentów leczonych paliatywnie. Przeprowadzone analizy dały jednak niejednoznaczne wyniki dotyczące wpływu cukrzycy na prognozę pacjentów z rakiem trzustki. W grupie badanej 29,7% pacjentów z cukrzycą przyjmowało metforminę, jednak w

analizie statystycznej nie było to czynnikiem prognostycznym związanym z dłuższym przeżyciem całkowitym. Natomiast statystycznie istotnymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z cukrzycą były: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA)  $\leq 5$  ng/mL, stężenie białka C-reaktywnego (CRP)  $\leq 5$  mg/L oraz wartość wskaźnika laboratoryjnego CLR  $\leq 1,8$ , który stanowi stosunek białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów. Jego podwyższony poziom, świadczący o rozleglejszym stanie zapalnym i słabszej odpowiedzi immunologicznej, związany był z gorszym rokowaniem pacjentów. Ważnym stwierdzeniem jest, że samo podwyższone stężenie CRP wiązało się z krótszym czasem przeżycia całkowitego i było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wyłonionym w analizie statystycznej.

W publikacji nr 3: „The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer.” w grupie badanej czynnikami prognostycznymi związanymi z lepszym rokowaniem były: wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy, wartość CLR  $\leq 1,8$  oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny / antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB). Stosowanie tych leków było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej. Aktualne badania przedkliniczne potwierdzają rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji wzrostu guza w przypadku wielu nowotworów, w tym raka trzustki. W całej badanej grupie pacjentów z rakiem trzustki osoby z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> stanowiły 32%. Analizując tę grupę, wyższe BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym dłuższego czasu przeżycia pacjentów. Doktorantka wskazuje, że rak trzustki związany jest z najwyższym odsetkiem kacheksji, która negatywnie wpływa na odpowiedź na leczenie, a tym samym na rokowanie pacjentów.

W publikacji nr 4: „Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience” wśród 175 pacjentów z rakiem trzustki, 15 miało inny nowotwór pierwotny. Nie wykazano istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego między dwoma grupami.

Uzyskane wyniki badań przedstawione w trzech publikacjach i omówione powyżej przez Doktorantkę są punktem wyjścia do sformułowania na str. 89-90 pięciu wniosków, które niewątpliwie poszerzają naszą wiedzę na temat prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych u pacjentów z rakiem trzustki.

Kolejną publikację cyklu stanowi omówienie nowych metod leczenia rozlanego raka trzustki w pracy pogładowej „New treatment options in metastatic pancreatic cancer”. Pragnę przytoczyć kilka ważnych kierunków leczenia rozlanego raka trzustki przedstawionych przez doktorantkę:

1. W związku z odkrytym w ostatnich latach złożonym mechanizmem oporności raka trzustki na immunoterapię należy dążyć do wprowadzenia nowych metod leczenia, które by tę oporność przełamały. Pomimo tego, że wielopłaszczyznowy wpływ stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej organizmu na rozwój nowotworu i jego progresję jest niezaprzeczalny, nadal nie został opracowany konkretny parametr zapalny umożliwiający rzetelną ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.
2. Niska jest również wrażliwość komórek raka trzustki na leczenie anty-angiogenne. Może to mieć związek z opisywanymi w przypadku raka trzustki takimi zjawiskami, jak: kooptacja naczyń, mimikra naczyniowa oraz waskulogeneza. Niektóre więc badania próbują doprowadzać do normalizacji sieci naczyń w obrębie nowotworu celem lepszego dostarczania leków, a tym samym poprawy skuteczności konwencjonalnego leczenia.

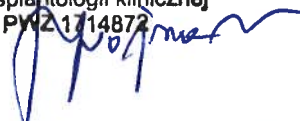
### **Wniosek końcowy**

W posumowaniu stwierdzam, że pozytywnie oceniam wartość naukową rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej pt. „Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki”. Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się więc do Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Marty Fudalej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pragnę również wystąpić o wyróżnienie pracy. Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej jest cyklem 4 prac opublikowanych na łamach prestiżowych czasopism o łącznej punktacji IF 10,9 i MEiN 540. Trzy z nich są indeksowane na liście filadelfijskiej, nie trzeba już udowadniać nowatorskiego charakteru opisanych obserwacji i uzyskanych wyników. W trzech pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w jednej drugim. Doktorantka dowiodła, że posiada umiejętność samodzielnego planowania i realizacji zadania naukowego, a także interpretacji wyników w oparciu o właściwe wykorzystanie piśmiennictwa.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar  
specjalista chorób wewnętrznych  
i transplantologii klinicznej  
PWZ 1714872



Katowice, 2024-06-20

### Recenzja rozprawy

na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Marty Fudalej pt.

„Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki”

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 15.05.2024 roku o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy, mam zaszczyt przedstawić swoją opinię. Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej pt. „Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki” jest cyklem 4 prac opublikowanych na łamach prestiżowych czasopism: Cancers, Oncology in Clinical Practice, Nowotwory. Dodatkowo jest przedstawiony rozdział w monografii: „Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego w tym raka trzustki” autorstwa Doktorantki. Analizowane czynniki obejmowały między innymi: otyłość, modyfikacje szlaku sygnałowego insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz przewlekły stan zapalny. Publikacja ma charakter pracy poglądowej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy dla prac prezentujących cykl już opublikowanych doniesień, składa się ze 120 stron, na które przypada spis publikacji wchodzących w skład cyklu, odbitki tych publikacji, ale również wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie oraz wnioski. Dodatkowo zamieszczono dwujęzyczne streszczenie oraz spis 27 pozycji piśmiennictwa potrzebnych przy omawianiu wyników wcześniej opublikowanych doniesień.

We wstępie Doktorantka uzasadnia połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl. Rak trzustki, według polskich danych statystycznych z 2021 roku, stanowi szóstą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych, cechuje go niski 5-letni współczynnik przeżycia nieprzekraczający 10%. Złe rokowanie jest związane z brakiem specyficznych objawów oraz częstą opornością na konwencjonalne leczenie. Dokładne przyczyny i mechanizmy rozwoju raka trzustki nie są w pełni znane, wyodrębniono jednak kilka czynników ryzyka, takich jak: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, dodatni wywiad rodzinny, ale również składowe zespołu metabolicznego: otyłość oraz dwa spośród trzech: podwyższone ciśnienie tętnicze, nieprawidłowy metabolizm glukozy i podwyższone stężenie cholesterolu. Jednym z ważnych aspektów klinicznych pacjentów z rakiem trzustki jest współwystępowanie innych chorób przewlekłych. Stąd trzy pierwsze cele szczegółowe przedstawionego cyklu prac są poświęcone identyfikacji czynników prognostycznych u

pacjentów z rakiem trzustki i towarzyszącymi: cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i wskaźnikiem masy ciała (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  wraz z analizą ich wpływu na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów. Czwarty cel szczegółowy dotyczy pacjentów z rakiem trzustki i dodatnim wywiadem występowania drugiego nowotworu wraz z analizą przeżycia pacjentów z dodatnim i ujemnym wywiadem. Ostatni, piąty cel miał wyodrębnić wskaźnik laboratoryjny, który umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.

Do badania włączono 175 pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka trzustki (w publikacji nr 3 mylnie podana jest liczba 178 pacjentów – strona 69 w rozprawie doktorskiej) leczonych chemioterapią w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową lub paliatywną. Na potrzeby przeprowadzanych analiz pacjenci zostali podzieleni na następujące grupy:

1. Pacjenci chorzy na cukrzycę versus (vs.) pacjenci z prawidłową glikemią
2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym vs. z prawidłowym ciśnieniem tętniczym
3. Pacjenci z BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  vs. pacjenci z BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$
4. Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego vs. pacjenci z wywiadem ujemnym

Badanie miało charakter retrospektywny. Doktorantka analizowała dane demograficzne, kliniczne, patomorfologiczne oraz laboratoryjne oznaczane w trakcie kwalifikacji do chemioterapii, dane dotyczące operacji wraz z powikłaniami i dotyczące przeżycia pacjentów. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w publikacjach nr 2,3 i 4.

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

Wysoko oceniam podsumowanie przez Doktorantkę wyników badań 3 prac opublikowanych w *Cancers, Oncology in Clinical Practice* i *Nowotwory*, w którym skrótowo omawia uzyskane wyniki badań odnosząc je do danych literaturowych. W publikacji „Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables and clinical outcomes” wśród pacjentów z rakiem trzustki cukrzyca występowała u 42,3%. Dłuższy czas przeżycia całkowitego pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych z prawidłową glikemią został potwierdzony w grupie pacjentów leczonych paliatywnie. Przeprowadzone analizy dały jednak niejednoznaczne wyniki dotyczące wpływu cukrzycy na prognozę pacjentów z rakiem trzustki. W grupie badanej 29,7% pacjentów z cukrzycą przyjmowało metforminę, jednak w

analizie statystycznej nie było to czynnikiem prognostycznym związanym z dłuższym przeżyciem całkowitym. Natomiast statystycznie istotnymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z cukrzycą były: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA)  $\leq 5$  ng/mL, stężenie białka C-reaktywnego (CRP)  $\leq 5$  mg/L oraz wartość wskaźnika laboratoryjnego CLR  $\leq 1,8$ , który stanowi stosunek białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów. Jego podwyższony poziom, świadczący o rozleglejszym stanie zapalnym i słabszej odpowiedzi immunologicznej, związany był z gorszym rokowaniem pacjentów. Ważnym stwierdzeniem jest, że samo podwyższone stężenie CRP wiązało się z krótszym czasem przeżycia całkowitego i było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wyłonionym w analizie statystycznej.

W publikacji nr 3: „The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer.” w grupie badanej czynnikami prognostycznymi związanymi z lepszym rokowaniem były: wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy, wartość CLR  $\leq 1,8$  oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny / antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB). Stosowanie tych leków było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej. Aktualne badania przedkliniczne potwierdzają rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji wzrostu guza w przypadku wielu nowotworów, w tym raka trzustki. W całej badanej grupie pacjentów z rakiem trzustki osoby z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> stanowiły 32%. Analizując tę grupę, wyższe BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym dłuższego czasu przeżycia pacjentów. Doktorantka wskazuje, że rak trzustki związany jest z najwyższym odsetkiem kacheksji, która negatywnie wpływa na odpowiedź na leczenie, a tym samym na rokowanie pacjentów.

W publikacji nr 4: „Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience” wśród 175 pacjentów z rakiem trzustki, 15 miało inny nowotwór pierwotny. Nie wykazano istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego między dwoma grupami.

Uzyskane wyniki badań przedstawione w trzech publikacjach i omówione powyżej przez Doktorantkę są punktem wyjścia do sformułowania na str. 89-90 pięciu wniosków, które niewątpliwie poszerzają naszą wiedzę na temat prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych u pacjentów z rakiem trzustki.

Kolejną publikację cyklu stanowi omówienie nowych metod leczenia rozlanego raka trzustki w pracy poglądowej „New treatment options in metastatic pancreatic cancer”. Pragnę przytoczyć kilka ważnych kierunków leczenia rozlanego raka trzustki przedstawionych przez doktorantkę:



1. W związku z odkrytym w ostatnich latach złożonym mechanizmem oporności raka trzustki na immunoterapię należy dążyć do wprowadzenia nowych metod leczenia, które by tę oporność przełamały. Pomimo tego, że wielopłaszczyznowy wpływ stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej organizmu na rozwój nowotworu i jego progresję jest niezaprzeczalny, nadal nie został opracowany konkretny parametr zapalny umożliwiający rzetelną ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.
2. Niska jest również wrażliwość komórek raka trzustki na leczenie anti-angiogenne. Może to mieć związek z opisywanymi w przypadku raka trzustki takimi zjawiskami, jak: kooptacja naczyń, mimikra naczyńniowa oraz waskulogeneza. Niektóre więc badania próbują doprowadzać do normalizacji sieci naczyń w obrębie nowotworu celem lepszego dostarczania leków, a tym samym poprawy skuteczności konwencjonalnego leczenia.

### **Wniosek końcowy**

W posumowaniu stwierdzam, że pozytywnie oceniam wartość naukową rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej pt. „Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki”. Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się więc do Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Marty Fudalej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pragnę również wystąpić o wyróżnienie pracy. Rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej jest cyklem 4 prac opublikowanych na łamach prestiżowych czasopism o łącznej punktacji IF 10,9 i MEiN 540. Trzy z nich są indeksowane na liście filadelfijskiej, nie trzeba już udowadniać nowatorskiego charakteru opisanych obserwacji i uzyskanych wyników. W trzech pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w jednej drugim. Doktorantka dowiodła, że posiada umiejętność samodzielnego planowania i realizacji zadania naukowego, a także interpretacji wyników w oparciu o właściwe wykorzystanie piśmiennictwa.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar  
specjalista chorób wewnętrznych  
i transplantologii klinicznej  
PWZ 1714872