

Akceptuję
[signature]

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej

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

Wprowadzenie do recenzji

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy szczególnego problemu onkologicznego, jakim jest rozpoznawanie i leczenie pacjentów z rakiem trzustki. Wyjątkowość i znaczenie tego tematu wynika z wielu względów, obejmujących m.in.:

- zwiększającą się systematycznie zachorowalność na raka trzustki,
- wysokie wskaźniki śmiertelności z powodu tego nowotworu,
- rozpoznawanie nowotworu u większości chorych w fazie choroby zaawansowanej, m.in. z uwagi na bezobjawowy przebieg wczesnego raka trzustki,
- istotny negatywny wpływ raka trzustki na jakość życia pacjentów, często już w momencie rozpoznania choroby,
- krótki czas przeżycia, nieprzekraczający roku w stadium miejscowego zaawansowania, a w przypadkach uogólnionych wynoszący 3-6 miesięcy,
- niewielki odsetek chorych kwalifikujących się do pierwotnego zabiegu operacyjnego, z wysokim odsetkiem (80%) nawrotów w ciągu 2 lat,
- ograniczoną skuteczność standardowej chemioterapii, w tym także schematów wielolekowych,
- brak ustalonych i zwalidowanych modeli prognostycznych, umożliwiających precyzyjne określenie rokowania i kwalifikacje do poszczególnych metod leczenia.

[signature]


Głównym celem przedstawionej do recenzji rozprawy jest identyfikacja czynników związanych z chorobami towarzyszącymi, które wpływają na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Cele szczegółowe rozprawy obejmują:

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.

Omówienie rozprawy

Przedstawioną do oceny rozprawę przygotowano jako zbiór prac obejmujący rozdział w monografii i 4 publikacje o łącznym IF wynoszącym 10,9 (540 punktów MEiN). Doktorantka jest pierwszą autorką rozdziału w monografii i 3 spośród 4 publikacji, w 4. publikacji jest drugą autorką. Wszystkie prace stanowią integralną część rozprawy.



We wstępie i założeniach pracy Doktorantka przedstawiła charakterystykę epidemiologiczną, kliniczną, patomorfologiczną i genetyczną raka trzustki. Uzasadniła również uwzględnienie w przedstawionych analizach zespołu metabolicznego oraz jego poszczególnych składowych jako potencjalnych czynników rokowniczych u chorych na raka trzustki.

Wśród potencjalnych laboratoryjnych czynników rokowniczych Doktorantka uwzględniła w przedstawionych analizach stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz stosunek stężenia białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów (CLR). Rzeczywiście, coraz więcej danych wskazuje na związek stanu zapalnego z kancerogenezą i progresją nowotworów, również raka trzustki. W tym kontekście wydaje się, że warto też wspomnieć o innych markerach/mediatorach stanu zapalnego i opartych na nich indeksach rokowniczych, takich jak stosunek liczby neutrofilów do limfocytów (NLR), stosunek liczby płytek do limfocytów (PLR), stosunek stężenia białka C-reaktywnego do albuminy (CRP/Alb), czy stosunkowo nowy wskaźnik ogólnoustrojowej reakcji immunologiczno-zapalnej (SII), obliczany w oparciu o liczbę płytek krwi, neutrofilów i limfocytów.

W kolejnej części Doktorantka przedstawiła cel główny i cele szczegółowe rozprawy, którym odpowiadały szczegółowe cele wszystkich 5 publikacji.


W rozdziale monografii pt. Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego Doktorantka przedstawiła wybrane aspekty etiologii raka trzustki. Niestety, nie uwzględniono w tej publikacji wszystkich czynników omawianych w dalszych publikacjach.

W publikacji pt. New treatment options in metastatic pancreatic cancer Doktorantka bardzo obszernie przedstawiła aktualne sposoby

leczenia pacjentów z rakiem trzustki, uwzględniając także zarejestrowane terapie ukierunkowane molekularnie oraz prowadzone badania kliniczne. Bardzo interesującym aspektem tej pracy jest przedstawienie zaburzeń molekularnych występujących u chorych a raka trzustki.

W kolejnej publikacji pt. Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables, and clinical outcomes Doktorantka analizuje wpływ cukrzycy na rokowanie i wyniki leczenia u chorych na raka trzustki. Stwierdziła statystycznie istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem trzustki i ze współistniejącą cukrzycą. Doktorantka zidentyfikowała też korzystne czynniki rokownicze, do których należały: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, brak przerzutów w węzłach chłonnych, stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) ≤ 5 ng/ml, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ≤ 5 mg/l oraz wskaźnik CLR $\leq 1,8$. W analizie wieloczynnikowej wykazała, że najsilniejszym z tych czynników było stężenie CRP ≤ 5 mg/l.

W kolejnej publikacji pt. The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer Doktorantka wykazała, że do korzystnych czynników prognostycznych u pacjentów z rakiem trzustki i nadciśnieniem tętniczym należały: wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB) oraz CLR $\leq 1,8$, przy czym najsilniejszym czynnikiem prognostycznym było stosowanie ACE-i/ARB. Z kolei u pacjentów z otyłością częściej stwierdzano przerzuty w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych, rozmiar guza 2 – 4 cm oraz występowanie neutropenii w trakcie chemioterapii paliatywnej. U pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m² wyższe wartości BMI wiązały się z dłuższym przeżyciem całkowitym, a stężenie CRP > 5 mg/l z krótszym przeżyciem. BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie.



W ostatniej pracy pt. *Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience* Doktorantka nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w zakresie czasu wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami z rakiem trzustki jako jedynym nowotworem, a pacjentami z innymi nowotworami.

W części dotyczącej wyników Doktorant przedstawił wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach.

Na zakończenie Doktorantka sformułowała 5 wniosków, odpowiadających celom przedstawionej rozprawy.

Doktorantka załączyła wszystkie publikacje wraz z krótkim podsumowaniem każdej z nich.

W podsumowaniu Doktorantka ustosunkowuje się do uzyskanych wyników i wniosków sformułowanych na ich podstawie.

Pewne wątpliwości może budzić fakt włączenia do analizowanych grup chorych z różnymi stadiami zaawansowania raka trzustki oraz w różnych stopniach stanu sprawności. Pewnym uzasadnieniem może być brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie charakterystyki klinicznej.

Analiza wpływu zespołu metabolicznego oraz jego poszczególnych składowych na rokowanie i wyniki leczenia pacjentów z rakiem trzustki jest ciekawym podejściem analitycznym. Zespół metaboliczny jest znanym czynnikiem zwiększonej śmiertelności, zwłaszcza z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, aczkolwiek jest też potwierdzonym czynnikiem rozwoju nowotworów. Interesującym dopełnieniem przeprowadzonych analiz byłoby podjęcie próby wydzielenia wpływu samego zespołu metabolicznego na śmiertelność pacjentów z rakiem trzustki, choć ze zrozumiałych względów może to być trudne.

Ar

Podsumowując, przedstawiona rozprawa doktorska w postaci zbioru 5 publikacji wskazuje na doskonały warsztat naukowy i konsekwencję badawczą Doktorantki. Prace opublikowano w recenzowanych czasopismach, co potwierdza ich wysoką wartości merytoryczną, poznawczą i warsztatową. Opisy przygotowane przez Doktoranta wskazują na zdolność do syntezy i wnioskowania, a także do planowania i przeprowadzenia procesu badawczego. Drobne niedociągnięcia redakcyjne i edytorskie nie umniejszają wartości rozprawy.

Wniosek końcowy

Przedstawiona dysertacja podnosi niezwykle ważne zagadnienie, zarówno z punktu widzenia badawczego jak i z perspektywy klinicznej i praktycznej. Potwierdza dojrzałość naukową oraz rozległą wiedzę, a także postawę etyczną Doktoranta w odniesieniu do analizowanego tematu.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty Fudalej pt. „Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych w grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki” Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 166”

W związku z powyższym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Marty Fudalej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Wojciech Rogowski prof.UP

