

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
tel. (+48 42) 271-11-07
Klinika Onkologii
Kierownik Kliniki dr hab. n. med. Ewa Kalinka



Łódź, 14 kwietnia 2024 r.

Do

Rady Naukowej

Państwowego Instytutu Badawczego

Narodowego Instytutu Onkologii

im. M. Skłodowskiej-Curie

w Warszawie

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Ireneusza Raczyńskiego

Na wstępie, chciałabym podziękować za zaufanie i powierzenie mi zaszczytu pełnienia roli recenzenta w niniejszym postępowaniu.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa nosi tytuł „Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka trzustki, w kontekście polskiej praktyki klinicznej” i porusza obszar

wymagający pilnej poprawy na całym świecie. Rak trzustki jest diagnozowany u około 3500 Polaków rocznie i w absolutnej większości przypadków prowadzi do zgonu. Wczesne postaci raka trzustki przebiegają najczęściej bezobjawowo, dlatego u większości chorych choroba ta jest rozpoznawana w stadium pozwalającym jedynie na leczenie paliatywne, pozbawione szansy trwałego wyleczenia. Co więcej, zachorowalność na gruczolowego raka trzustki jest z roku na rok coraz wyższa, co plasuje problem paliatywnego postępowania w tej grupie chorych na wysokim miejscu w systemie ochrony zdrowia. Wszystkie powyższe fakty w pełni uzasadniają podjęty przez Doktoranta temat badawczy. W Polsce mamy od lat dostępne 3 podstawowe schematy leczenia paliatywnego – gemcytabinę w monoterapii, gemcytabinę z paklitakselem i najbardziej intensywny schemat FOLFIRINOX. Doktorant postawił sobie za cel ocenę 2 pierwszych z nich wraz określeniem czynników predykcyjnych i prognostycznych dla długotrwałych odpowiedzi na leczenie.

Rozprawa oparta jest na cyklu pięciu publikacji oryginalnych, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Na uwagę zasługuje fakt, że część prac powstała na bazie współpracy wielośrodkowej w Polsce, co wykazuje (przekraczające wymagania w obecnym postępowaniu) zdolności Doktoranta do planowania i przeprowadzania prac naukowych w zespołach badawczych, a także jest dowodem uznania Jego kompetencji w zakresie leczenia chorych na raka trzustki przez środowisko polskich onkologów. Co więcej, wszystkie prace zostały opublikowane na łamach „Onkologii w Praktyce Klinicznej”- czasopisma Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, co w dobie pogoni motywowanej „punktozą” w nauce zasługuje na szczególne uznanie dla Doktoranta i Promotora. Cele główne i szczegółowe zostały sformułowane prawidłowo, populacja badana została określona w sposób pozwalający na realizację celów, a przyjęte metody badawcze pozwoliły na przeprowadzenie badań zgodnie z założonymi celami.

Pierwsza z prac **“Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer”** (tł. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka trzustki) ma charakter przeglądowy. W obrazie klinicznym raka trzustki w postaci miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej dominuje ból oraz postępujące wyniszczenie, zmęczenie i bezsenność. Objawy te mają istotny wpływ na jakość życia (QoL) chorych. Jakość życia jest metodą wielowymiarowej oceny samopoczucia i funkcjonowania chorych w różnych obszarach - czynności fizycznych, emocji, pełnionych ról społecznych, zdrowia psychicznego, sytuacji społeczno-ekonomicznej oraz życia seksualnego. Ocena jakości życia stała się w onkologii niezbędnym elementem badań III fazy. W pracy dokonano przeglądu metod stosowanych w badaniach klinicznych do oceny QoL u chorych na raka trzustki, z krytycznym podejściem do starszych prac,

obejmujących niewielkie grupy chorych lub stosujących metody oceny QoL budzące zastrzeżenia metodyczne. Doktorant właściwie dokonuje analizy wartości danych z badań randomizowanych, wykazując istotną rolę tych parametrów w grupie chorych na raka trzustki, ale także ich opiekunów – we wnioskach pracy zwraca także uwagę na konieczność korelacji oceny QoL z parametrami demograficznymi i danymi klinicznymi.

Druga praca zatytułowana **“Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades** (tl. Zaawansowany rak trzustki — ewolucja w zakresie rozpoznawania i leczenia systemowego w ostatnich dziesięcioleciach) ma podobne jak pierwsza także charakter przeglądowy. W pracy przedstawiono dane epidemiologiczne i porównano trendy na świecie z tymi w populacji polskiej i omówiono ewolucję leczenia systemowego.

Trzecia z prac ma charakter oryginalny i jest zatytułowana **“Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: Analysis of National Health Fund data”** (tl. Przeżycie chorych na raka trzustki leczonych nab-paklitakselem (nab-P) w praktyce klinicznej: analiza danych NFZ). Celem pracy była analiza wyników leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w zakresie OS i PFS w warunkach praktyki klinicznej w Polsce na podstawie danych pochodzących z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dane 873 chorych – 447 kobiet (51,2%) i 426 mężczyzn (48,8%), leczonych w latach 2014-2019 w ośrodkach onkologicznych w Polsce. Praca wpisuje się w ogólnoswiatowy trend tzw. danych RWE (*real world evidence*), które weryfikują czy uzyskane w rejestracyjnych badaniach klinicznych wyniki znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej. Badanie przeprowadzono na podstawie danych z NFZ, czyli *de facto* – populacyjnych. To znaczący atut analizy, bowiem pozbawia analizę zarzutu selekcji chorych zgłaszanych do badania. Analiza wykazała, że wyniki PFS i OS są zbliżone do uzyskanych w badaniu klinicznym, ale dokonano także analizy podgrup względem wieku chorych, a także lat kalendarzowych, w których przeprowadzano terapię. Publikacja jest dowodem na to, że Doktorant zna zasady prowadzenia badań, umie dobrać populację i metody, prawidłowo interpretuje uzyskane wyniki, a także stawia adekwatne wnioski.

Czwarta z prac ma charakter oryginalny i nosi tytuł **„Systemic treatment of patients with advanced pancreatic cancer — is there still a place for gemcitabine in the first-line setting? Experience of Polish oncology centers”** (w tłumaczeniu: “Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka trzustki – czy nadal jest miejsce dla gemcytabiny w

pierwszej linii? – doświadczenia polskich ośrodków”) i Doktorant jest jej pierwszym autorem. Celem tej retrospektywnej analizy była ocena wyników leczenia gemcytabiną w monoterapii w warunkach praktyki klinicznej w Polsce oraz próba określenia cech wskazujących na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi pod wpływem tego leczenia. Praca wykazuje jednoznacznie, że Doktorant opanował metody pracy naukowej. W grupie 167 chorych leczonych gemcytabiną w 5 polskich ośrodkach, wyodrębnił 60, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, trwającą co najmniej 6 miesięcy. Następnie, w toku analizy wieloczynnikowej, Doktorant poszukiwał czynników wpływających na uzyskanie tej korzyści leczenia i doprowadził do powstania równania matematycznego, pozwalającego na identyfikację chorych o najwyższych szansach uzyskania długiej odpowiedzi na gemcytabinę. W dzisiejszych czasach gemcytabina w monoterapii nie jest jedyną, ani najbardziej aktywną opcją leczenia paliatywnego chorych na raka trzustki. Jednak, u wielu chorych istnieją względne i bezwzględne przeciwwskazania do intensywnej chemioterapii, a monoterapia gemcytabiną staje się wówczas cenną opcją dla pacjenta. Dlatego uzyskane przez Doktoranta wyniki powyższej pracy pozwalają zidentyfikować chorych, u których taka terapia przyniesie wielomiesięczną korzyść. Być może pomoże to także ocenić u których chorych taka terapia ma dużo mniejsze uzasadnienie, a zaniechanie nieskutecznego leczenia u pacjenta onkologicznego w ostatnich miesiącach życia pozwala zachować jego jakość na najlepszym osiągalnym poziomie.

Piąta praca zatytułowana „**Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune-inflammation index as clinical predictive and prognostic markers in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine monotherapy** (w tłumaczeniu: „NLR, PLR, SII jako kliniczne markery predykcyjne i prognostyczne u chorych na zaawansowanego raka trzustki poddawanych monoterapii gemcytabiną”) ma charakter oryginalny i Doktorant jest jej pierwszym autorem. Celem pracy była ocena znaczenia rokowniczego NLR, PLR i SII u 167 chorych na zaawansowanego raka trzustki leczonych gemcytabiną w monoterapii w pięciu ośrodkach onkologicznych w Polsce w latach 2017–2022. Doktorant wykazał, że istnieje związek wskaźników obliczonych na podstawie parametrów morfologii krwi z wynikami leczenia, co może wskazywać na ich znaczenie predykcyjne i prognostyczne. Mogą one stanowić cenne uzupełnienie kryteriów klinicznych, wchodzących w skład modeli rokowniczych. W mojej ocenie praca dostarcza onkologom narzędzia opartego na prostych, dostępnych danych, które pozwalają na wyodrębnienie chorych odnoszących korzyści z monoterapii gemcytabiną, co przy

stosunkowo dobrej tolerancji takiego postępowania uzasadnia u ich zastosowanie tego schematu, pomimo tego, że badania randomizowane jednoznacznie wskazują na większe korzyści ze skojarzenia z paklitakselem lub leczenia dużo bardziej toksycznym schematem FOLFIRINOX.

Wnioski odpowiadają celom rozprawy doktorskiej w kontekście zawartości merytorycznej, choć w mojej ocenie powinny być przedstawione w analogicznych punktach i podpunktach co cele, a treść wniosków powinna odpowiadać postawionym celom – wniosek 1) powinien odpowiadać celowi 1) itd.

Moją wątpliwością pozostaje czy analizy retrospektywne w publikacji nr 4 i 5 nie zostały przeprowadzone w tej samej populacji, co oznaczałoby, że tworzenie 2 odrębnych prac oryginalnych (gdy optymalna byłaby analiza łączona wszystkich parametrów w badanej grupie) miało na celu pozorne zwiększenie dorobku. Jeśli te prace powstały w tej samej grupie chorych, mamy do czynienia ze świadomym dzieleniem danych na subanalizy celem opublikowania większej liczby prac oryginalnych – to powszechnie obserwowane zjawisko *slicingu* nie ujmuje prawidłowości przeprowadzonych badań, ale pozostawia niedosyt związany z optymalną rzetelnością naukową.

Niepewność budzi także włączenie do cyklu prac doniesień o charakterze przeglądowym (praca 1 i 2). W mojej ocenie powinny się były znaleźć w dorobku Doktoranta przed rozpoczęciem postępowania, a nie stanowić część ocenianych doniesień stanowiących podstawę ewentualnego nadania stopnia doktora nauk medycznych.

Podsumowując, Doktorant wykazał się znajomością epidemiologii i metod leczenia chorych na nieoperacyjnego raka trzustki i wykorzystał tę wiedzę do zaplanowania analiz skuteczności standardowego leczenia w Polsce. Doktorant zgodnie z wymaganiami ustawowymi prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną w wybranej dziedzinie. W toku przeprowadzonych badań, Doktorant zidentyfikował czynniki prognostyczne, ale i predykcyjne dla uzyskania odpowiedzi na leczenie gemcytabina w monoterapii. Doktorant wykazał się umiejętnością określenia właściwych populacji, wykorzystania metod badawczych, zaplanowania projektów wieloosrodkowych i ich przeprowadzenia, a także krytycznej analizy uzyskanych wyników z wyciągnięciem adekwatnych wniosków.

Przedstawiona mi do recenzji praca trafnie podejmuje problematykę badawczą i stanowi oryginalne dzieło, a uzyskane wyniki stanowią istotny wkład naukowy w poznanie

wartości stosowanego w Polsce leczenia paliatywnego u chorych na nieoperacyjnego raka trzustki. Dobór literatury i umiejętne jej wykorzystanie dowodzi świetnej znajomości tematu, która pozwoliła na poprawne sformułowanie założeń badawczych, a także populacji i stosowanych metod. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w omawianej dyscyplinie, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W mojej ocenie rozprawa tytuł „Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka trzustki, w kontekście polskiej praktyki klinicznej” autorstwa lekarza Ireneusza Raczynskiego spełnia minimalne wymagania ustawowe stawiane ubiegającym się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne zgodnie art. 191 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, i dlatego zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem dopuszczenia Doktoranta do dalszych etapów postępowania.

Łączę wyrazy szacunku



Dr hab. n.med. prof Instytutu

Ewa Kalinka

Kierownik Kliniki Onkologii