

<sup>1</sup> Katedra Onkologii,  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>2</sup> Oddział Chemioterapii,  
Szpital Grochowski im dr R.Masztaka w Warszawie

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Ireneusza Raczyńskiego

Tytuł rozprawy

***PALIATYWNE LECZENIE SYSTEMOWE CHORYCH NA RAKA TRZUSTKI  
W KONTEKŚCIE POLSKIEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ***

Rak trzustki, będąc jednym z najgorzej rokujących nowotworów, stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Zgodnie z danymi zawartymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w roku 2021 odnotowano 1864 zachorowania u mężczyzn oraz 1923 u kobiet. Ponadto raka trzustki wskazano jako przyczynę zgonu u 2328 mężczyzn i 2363 kobiet. Ogromnie niepokojącym jest fakt wzrastającej liczby zachorowań, któremu towarzyszy praktycznie niezmienny w ostatnich 30 latach trend wzrostowy w zakresie liczby zgonów z powodu tego nowotworu. Szacuje się, że w 2030 roku rak trzustki będzie najczęstszą przyczyną zgonów z powodów nowotworowych. Powyższa sytuacja jest odzwierciedleniem dwóch zasadniczych problemów związanych z tym nowotworem. Po pierwsze, z racji niecharakterystycznych objawów klinicznych nowotwór ten rozpoznawany jest w stopniu zaawansowania niejednokrotnie uniemożliwiającym zastosowanie radykalnego postępowania chirurgicznego, które jako jedyne wykazuje istotny wpływ na przeżycie całkowite. Zastosowanie terapii okotooperacyjnej u chorych pierwotnie nieoperacyjnych lub granicznie operacyjnych rzadko prowadzi też do redukcji masy nowotworu umożliwiającą przeprowadzenie resekcji o założeniu radykalnym. Po

drugie, brak istotnej poprawy leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki wynika również z bardzo ograniczonej liczby nowych terapii wprowadzonych na przestrzeni ostatnich 20 lat. Obserwowany w kontekście innych nowotworów dynamiczny rozwój terapii celowanych czy też tych opartych na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych, stanowiących bezapelacyjnie przełom w leczeniu czerniaka, raka płuca, czy nowotworów o innej lokalizacji w przewodzie pokarmowym, w przypadku raka trzustki okazał się być związanym z bardzo ograniczoną skutecznością kliniczną. Rozwój biologii molekularnej oraz diagnostyki genetycznej pozwolił na wyodrębnienie zaburzeń na poziomie genomu mogących stanowić marker predykcyjny odpowiedzi na terapie celowane, jak na przykład obecność mutacji w genach BRCA1/2 w odniesieniu do korzyści klinicznych wynikających z zastosowania olaparybu, jednakże, jak wykazano w badaniu rejestracyjnym czy też obserwacjach z codziennej praktyki klinicznej, zastosowanie terapii celowanej w leczeniu podtrzymującym prowadziło do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, pozostając bez wpływu na przeżycie całkowite. Stąd też mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z przerzutami wynosi od 3 do 6 miesięcy, a 5 lat przeżywa jedynie od 0.5 do 9% chorych.

Przy tak ograniczonych możliwościach terapeutycznych niezmiernie ważną rolę mają obserwacje z codziennej praktyki klinicznej pozwalające na optymalizację wykorzystania dostępnych schematów czy terapii celowanych. Pozwalają ponadto na uzyskanie odpowiedzi na pytania, które niejednokrotnie z racji konstrukcji badania klinicznego nie mogły zostać zaadresowane i dotyczyć mogą nie tylko efektów klinicznych związanych z zastosowaniem danej terapii, lecz również mogą „rzucić nowe światło” na powikłania terapii oraz możliwości zarządzania objawami ubocznymi. Dane te dotyczą stanu zdrowia pacjentów lub świadczeń opieki zdrowotnej, które nie są gromadzone w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną i najczęściej obejmują dane pochodzące z dokumentacji medycznej chorych, administracyjnych baz danych, badań niestanowiących eksperymentów medycznych lub rejestrów produktów medycznych, pacjentów czy chorób. Dane z codziennej praktyki klinicznej pozwalają na przeprowadzanie badań bez angażowania nadmiernych kosztów, zapewniając jednocześnie duże pod względem liczebności grupy uczestników oraz analizę efektów o niskiej częstotliwości występowania. Ten rodzaj danych zapewnia wgląd w wyniki leczenia w następstwie stosowania w codziennej praktyce lekarskiej określonych rodzajów terapii.

Wszystkie powyższe aspekty są trudne do osiągnięcia w środowisku starannie zdefiniowanych i monitorowanych badań klinicznych.

Przedłożona do recenzji praca Pana doktora Ireneusza Raczyńskiego nienagannie wpisuje się w tematykę analizy danych pochodzących z codziennej praktyki klinicznej. Oparcie analiz na wykorzystaniu danych wieloośrodkowych potencjalnie prowadzić może do stworzenia modeli odpowiedzi na leczenie w danej populacji lub odnotowania bardzo rzadkich powikłań, które nie były raportowane w badaniach rejestracyjnych. Wykorzystanie danych z codziennej praktyki klinicznej umożliwia także analizę efektów zastosowania danej terapii w grupie chorych, którzy z racji chorób współistniejących są rutynowo wykluczani z badań klinicznych. W tym właśnie upatrywałem potencjalnej wagi podjętych badań.

Podstawę przedłożonej do recenzji pracy stanowi 5 prac ogłoszonych drukiem w czasopiśmie polskich.

1. Raczyński I., Didkowska J., Radecka B.: Advanced pancreatic cancer: diagnosis and systemic treatment evolution over the last decades. *Oncology in Clinical Practice*. 2022
2. Raczyński I., Radecka B., Krzakowski M.: Survival of pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel (nab-P) in clinical practice: Analysis of National Health Fund data. *Oncology in Clinical Practice* 2023.
3. Raczyński I., Radecka B.: Quality of life of patient with advanced pancreatic cancer. *Oncology in Clinical Practice* 2021
4. Raczyński I., Zając P., Streb J. et al.: 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. *Oncology in Clinical Practice* 2023
5. Raczyński I., Siedlaczek A., Streb J.: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immuno-inflammation index as clinical predictive and prognostic markers in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine monotherapy. *Oncology in Clinical Practice* 2023.

We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem, zaś łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF) to 2.0. Łączna punktacja MNiSW wynosi zaś 500 punktów. Podstawowym celem pracy było przedstawienie aktualnej sytuacji epidemiologicznej dotyczącej raka trzustki, możliwości leczenia choroby zaawansowanej jak też analiza wybranych opcji terapeutycznych oraz osiąganych wyników leczenia w codziennej praktyce klinicznej. Cele szczegółowe obejmowały zaś między innymi przedstawienie będących w fazie badań klinicznych możliwości leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego raka trzustki a ponadto ocenę efektów leczenia gemcytabiną w

monoterapii w warunkach praktyki klinicznej w Polsce oraz ocenę wybranych klinicznie markerów predykcyjnych i prognostycznych u chorych na zaawansowanego raka trzustki poddawanych monoterapii gemcytabiną. Te oraz pozostałe cele badawcze wpisują się w konwencję pracy opartej na analizie danych z codziennej praktyki klinicznej.

Praca pierwsza cyklu tematycznego jest typową pracą przeglądową podsumowującą dane epidemiologiczne oraz omawiającą najważniejsze zagadnienia dotyczące aktualnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwszej i kolejnych linii raka trzustki. W pracy przywołano wszystkie najważniejsze wyniki badań klinicznych, które zebrano w formie czytelnej tabeli. Praca druga jest pracą badawczą i stanowi retrospektywną analizę wyników leczenia nab-paklitakselem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie danych pochodzących z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia. W pracy tej wykazano, że skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną stanowić może opcję terapeutyczną u wybranych chorych pozwalającą na uzyskanie efektów terapeutycznych podobnych do tych obserwowanych w badaniach klinicznych. Pamiętać jednakże trzeba, że w przypadku raka trzustki wielu chorych znajduje się w stanie sprawności ogólnej niejednokrotnie uniemożliwiającej zastosowanie schematów złożonych, dla których monoterapia gemcytabiną stanowi podstawową opcję terapeutyczną. W kontekście tym ciekawym było przeanalizowanie roli gemcytabiny w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Jak wykazano na podstawie danych z codziennej praktyki klinicznej, zastosowanie tej formy terapii w I linii leczenia prowadziło do uzyskania w grupie badanej mediany czasu przeżycia całkowitego na poziomie 6.1 miesiąca oraz mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 4.2 miesiąca. Odsetek chorych pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 24.5%. Mediany te ulegały istotnemu wydłużeniu w grupie chorych cechujących się uzyskiwaniem długotrwałych odpowiedzi. Dużą wartością tej pracy jest przeprowadzenie analizy wielowariantowej opisującej czynniki pozwalające na wyodrębnienie chorych mogących doświadczyć istotnie lepszego efektu leczenia. Celem ostatniej pracy była ocena znaczenia rokowniczego NLR, PLR i SII u chorych na zaawansowanego raka trzustki leczonych gemcytabiną w monoterapii. Analiza uzyskanych wyników wykazała, że u chorych uzyskujących przeżycie co najmniej równe medianie OS, statystycznie istotnie częściej stwierdzano wartości NLR i SII poniżej punktów odcięcia. W odniesieniu do PLR

nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami wyznaczonymi wartością OS.

Przedstawione w cyklu publikacji wyniki są na swój sposób inspirujące i wnoszą wartość poznawczą, która jest tym istotniejsza, że pochodzi z analiz danych z codziennej praktyki klinicznej. Nie wolno jednak zapominać, że tego typu dane i analizy na nich oparte niosą pewne zagrożenie natury poznawczej. Oceniają one głównie zależności między zjawiskami nie zaś związki przyczynowo-skutkowe, a ponadto źródło i rodzaj wykorzystywanych danych mogą istotnie ograniczać możliwość ich ekstrapolacji na szereg sytuacji klinicznych. Niezmiernie dużym problemem związanym z tego rodzaju analizami jest możliwość nieprawidłowego kodowania danych lub ich brak, co może być przyczyną błędnych wniosków.

Jak wspomniałem powyżej, wnioski wyływające z przedstawionej do recenzji pracy są ciekawe. Pan Doktor formułuje je w sposób niezwykle ostrożny. Dostrzega ograniczenia prowadzonych analiz oraz trudności z nimi związane (np. problemy związane z jakością i kompletnością baz danych). Przedstawione opracowanie przygotowane zostało w sposób niezwykle staranny, z należytą dbałością o szczegóły graficzne i edytorskie. Całość napisana została zrozumiałym językiem, nie zawierającym określeń żargonowych tak często stosowanych w codzienny języku medycznym. Postawione tezy i wnioski znalazły poparcie we właściwym doborze aktualnego piśmiennictwa medycznego.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana Doktora Ireneusza Raczyńskiego stanowi kompletne dzieło niosące wartości poznawcze. Praca powyższa spełnia również wszystkie kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora, zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenia Pana Doktora Ireneusza Raczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. ...  
SPECIALIST  
2051607