

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR
Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
al. mjr. Wacława Kopisto 2a
email: bsaskorczyńska@ur.edu.pl

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Zdzisławy Rugały

*Prognostyczne znaczenie wskaźników stanu zapalnego: N/LR,
L/MR, PLT/LR, PLT oraz obniżonego stężenia poziomu Hb
u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy*

Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Zdzisławy Rugały p.t. *Prognostyczne znaczenie wskaźników stanu zapalnego: N/LR, L/MR, PLT/LR, PLT oraz obniżonego stężenia poziomu Hb u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy* dotyczy istotnego problemu klinicznego.

Rak odbytnicy zaliczany jest do najczęstszych nowotworów złośliwych człowieka. Według danych pochodzących z Krajowego rejestru Nowotworów obserwowana jest rosnąca tendencja zachorowalności przy jednoczesnym zahamowaniu umieralności z powodu raka odbytnicy. W 2017 roku wskaźnik zgony / zachorowania dla tego nowotworu wynosił 0,63. W Polsce 5-letnie przeżycia u chorych leczonych w latach 2010-14 z powodu raka odbytnicy wynosiły 48,4% (dane z badania CONCORD-3).

Drugą przesłanką wskazującą na istotność tematu pojętej przez lek. Zdzisławę Rugałę analizy jest określenie czynników prognostycznych. Rak odbytnicy jest jednym z nowotworów, w rozwoju których znaczącą rolę odgrywa proces zapalny. Związany z nowotworem proces zapalny nie tylko promuje rozwój guza, jego inwazyjność i progresję, ale również jest odpowiedzialny za rozwój oporności na leczenie. Wykładnikami nasilenia reakcji zapalnej w klinicznej ocenie wykorzystywane są obok oznaczania stężenia mediatorów zapalenia (m.in. cytokin prozapalnych, czynników wzrostu) wskaźniki stosunku ilościowego komórek uczestniczących w patogenezie tego procesu (tj. neutrofilii, limfocytów, płytek krwi, monocytów) oraz rozwój niedokrwistości (tzw. niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym albo niedokrwistość stanu zapalnego). Dane z piśmiennictwa wskazują na możliwość wykorzystania wskaźników pochodzących z badań laboratoryjnych jako czynników prognostycznych u chorych na raka odbytnicy.

Przedstawiona dysertacja stanowi retrospektywną analizę oceny prognostycznej roli hematologicznych parametrów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (wskaźniki: neutrofilowo-limfocytarny, limfocytarno-monocytowy, płytkowo-limfocytarny oraz ilość płytek krwi i stężenie hemoglobiny) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Ponadto oceniono związek analizowanych parametrów ze stopniem zaawansowania nowotworu, z uwzględnieniem statusu zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Do recenzji otrzymano pracę przygotowaną w maszynopisie, który liczy 86 stron i zawiera 10 tabel, 10 rycin. Treść pracy przedstawiona została w 11 zasadniczych rozdziałach, które zostały podzielone na podrozdziały, co zwiększa przejrzystość tekstu i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy. Ponadto, w rozdziale 9 zamieszczony został wykaz skrótów używanych w tekście. Autokar wykorzystwała 126 pozycji piśmiennictwa, które pochodzą z okresu od 1958 do 2019, z czego 99 (79%) opublikowanych po 2010 roku. Wśród nich znajduje się 12 podręczników, 1 strona internetowa. Dobór piśmiennictwa świadczy o swobodnym poruszaniu się Doktorantki w obszarze badanego problemu.

We *Wstępie*, który liczy 19 stron lek. Zdzisława Rugała przedstawiła dane epidemiologiczne, etiologię, patomorfologię, diagnostykę i metody leczenia raka odbytnicy. W kolejnych podrozdziałach omówiony został odczyn zapalny towarzyszący chorobie nowotworowej, z uwzględnieniem roli:

- (1) wybranych komórek (makrofagów, fibroblastów),
- (2) szlaków metabolicznych (kaskady kwasu arachidonowego),

(3) stresu oksydacyjnego (czynnik transkrypcyjny NF-kB, czynnik indukowany hipoksją).

Przedstawione przez Autorkę mechanizmy wskazują, iż uszkodzenie błony śluzowej jelita grubego może generować powstanie przewlekłego stanu zapalnego, podczas którego na skutek interakcji pomiędzy komórkami, cytokinami oraz podścieliskiem dochodzi do utraty kontroli nad prawidłowym przebiegiem procesów naprawy, co ostatecznie prowadzi do powstania i rozwoju nowotworu.

Następnie Doktorantka omówiła hematologiczne parametry oceny stanu zapalnego, szczególnie uwzględniając komórki uczestniczące w reakcji zapalnej (neutrofile, limfocyty, monocyty, płytki krwi). Poruszony został również problem niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej, jej patomechanizm z uwzględnieniem roli czynników prozapalnych oraz jej wpływ na rozwój nowotworu i wyniki leczenia przeciwnowotworowego. Skutki niedokrwistości dotyczą pogorszenia komfortu życia pacjenta, zmniejszenia odpowiedzi na leczenie oraz hipoksji guza nowotworowego, co z kolei prowadzi do ekspresji receptora hipoksji i produkcji czynników wzrostu odpowiedzialnych za progresję nowotworu.

Lek. Zdzisława Rugała w badaniu własnym postawiła cztery cele i pytania badawcze. Na cele badawcze składają się:

- (1) ocena prognostycznej roli wybranych wskaźników hematologicznych stanu zapalnego: N/LR, L/MR, PLT/LR i PLT u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy,
- (2) ocena związku powyższych wskaźników stanu zapalnego ze stopniem klinicznego zaawansowania raka odbytnicy wg UICC,
- (3) ocena związku powyższych wskaźników stanu zapalnego ze statusem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej w materiale pooperacyjnym,
- (4) ocena prognostycznej roli obniżonego poziomu Hb przed leczeniem u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.

W nawiązaniu do postawionych celów Doktorantka sformułowała następujące pytania badawcze:

- (1) czy wartości wskaźników zapalenia takich, jak: $N/LR > 3.5$; $L/MR < 2,3$; $PLT/LR > 210$ oraz $PLT > 310 \times 10^9/L$ wyznaczone przed rozpoczęciem leczenia korelują z krótszym przeżyciem całkowitym (OS-overall survival) oraz krótszym czasem wolnym od progresji choroby nowotworowej (PFS-progression-free survival)?
- (2) czy powyższe wartości korelują ze stopniem klinicznego zaawansowania miejscowego wg UICC?

- (3) czy powyższe wartości korelują z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej w materiale pooperacyjnym?
- (4) czy poziom Hb<12g/dl u mężczyzn oraz Hb<11g/dl u kobiet stwierdzony przed rozpoczęciem leczenia koreluje z krótszym przeżyciem całkowitym oraz krótszym czasem wolnym od progresji choroby?

Badanie, które stało się podstawą dysertacji ma charakter retrospektywnej analizy przeprowadzonej w grupie 220 chorych, którzy w okresie 12 lat (lata 2003-2014) w Zakładzie Radioterapii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) otrzymali przedoperacyjną radioterapię z powodu potwierdzonego histopatologicznie raka gruczołowego odbytnicy, a którzy spełniali kryteria włączenia do analizy przedstawione przez lek. Zdzisławę Rugałą w rozdziale *Metodyka*. Pozostałe kryteria włączenia do analizy obejmowały: stopień zaawansowania (II lub III wg klasyfikacji UICC), zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii z podaniem dawki całkowitej 25 Gy w 5 frakcjach z następowo planowanym całkowitym wycięciem mezorektum oraz wykonanie przed radioterapią (nie wcześniej niż 3 tygodnie) badania morfologii krwi z rozmazem.

Zwraca uwagę, że grupa ta jednolita pod względem prowadzenia przedoperacyjnej radioterapii różniła się w zakresie następowej chirurgii – resekcja przednia została wykonana u 130 chorych (59%), resekcja brzuszno-kroczoza u 76 chorych (34,5%), a u pozostałych 14 chorych (6,3%) wykonano wyłącznie wyłonienie sztucznego odbytu. Podobnie przedstawia się stosowanie różnych schematów chemioterapii adjuwantowej, w tym u kilku pacjentów chemioterapii paliatywnej.

W podrozdziale *Opis metody badania* Doktorantka, przedstawiła:

- (1) sposób obliczenia wskaźników stanu zapalnego - tj.
 - wskaźnik N/LR - stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby limfocytów,
 - wskaźnik L/MR - stosunek bezwzględnej liczby limfocytów do bezwzględnej liczby monocytów,
 - wskaźnik PLT/LR - stosunek liczby płytek do bezwzględnej liczby limfocytów.
- (2) oraz omówiła przeprowadzone analizy – tj.
 - oceny skuteczności leczenia dla całej grupy oraz z uwzględnieniem stopnia zaawansowania nowotworu,

- prognostycznej roli czynników stanu zapalnego (N/LR, L/MR, PLT/LR, PLT) oraz poziomu hemoglobiny z uwzględnieniem zaawansowania i statusu węzłów chłonnych,
- zależności pomiędzy poziomem hemoglobiny i wskaźnikami stanu zapalnego.

W analizie statystycznej wykorzystano testy adekwatne do ocenianych parametrów i prowadzonych analiz, jednak nie została podana informacja z jakiego pakietu statystycznego korzystano.

Wyniki przedstawione przez lek. Zdzisławę Rugałę dotyczyły ustalenia wartości odcinających dla badanych wskaźników stanu zapalnego oraz oceny:

- 5- i 8-letniego prognozowanego przeżycia całkowitego (OS) w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania raka odbytnicy, wartości wskaźników stanu zapalnego i poziomu hemoglobiny,
- 5- i 8-letniego prognozowanego przeżycia bez progresji nowotworu (PFS) w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania raka odbytnicy, wartości wskaźników stanu zapalnego i poziomu hemoglobiny.

Doktorantka stwierdziła statystycznie istotny ($p < 0,05$) wpływ na wyniki leczenia (OS i PFS) następujących parametrów:

- (1) stopnia zaawansowania klinicznego (odpowiednio: $p = 0,013$; $p = 0,025$),
- (2) wartości wskaźnika stanu zapalnego w organizmie $N/LR > 3,5$ (odpowiednio: $p = 0,025$; $p < 0,026$),
- (3) obniżonego poziomu Hb: u kobiet $< 11 \text{ g/dl}$, a u mężczyzn $< 12 \text{ g/dl}$ ($p < 0,001$).

W rozdziale *Dyskusja* Autorka poddaje dyskusji uzyskane własne wyniki, odnosząc się do odpowiednich pozycji piśmiennictwa. Profesjonalnie i krytycznie odnosi się do poszczególnych analizowanych problemów, wykazując się przy tym stosowną wiedzą oraz właściwym doбором piśmiennictwa.

W swojej pracy lek. Zdzisława Rugała sformułowała wnioski, które są odpowiedzią na postawione badawcze pytania i cele pracy:

- (1) N/LR jako marker ogólnoustrojowej reakcji organizmu na rozwijający się nowotwór może być obiecującym wskaźnikiem przeżycia całkowitego oraz odpowiedniej

stratyfikacji leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Wartość $N/LR > 3,5$ przed leczeniem pogarsza znacznie przeżycia bez nawrotu choroby oraz przeżycia całkowite chorych na raka odbytnicy bez uogólnienia choroby nowotworowej.

- (2) Nie potwierdzono prognostycznego znaczenia analizowanych markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na nowotwór w organizmie: L/MR, PLT, PLT/LR dla przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.
- (3) Wystąpienie anemii przed leczeniem ma dużą wartość prognostyczną zarówno dla przeżycia, jak i wyboru odpowiedniej metody leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.
- (4) Wartość $Hb < 11 \text{ g/dl}$ u kobiet oraz $Hb < 12 \text{ g/dl}$ u mężczyzn przed rozpoczęciem leczenia znacznie pogarsza przeżycia całkowite oraz przeżycia wolne od choroby nowotworowej ($p < 0,001$).

Podsumowując, praca lek. Zdzisławy Rugały została przygotowana starannie i oparta na retrospektywnym materiale klinicznym pochodzącym z okresu 2003-2014. Styl pracy jest dobry, praca napisana została poprawnym językiem, z właściwym użyciem nazewnictwa medycznego. Użyte w tekście skróty zostały wyjaśnione w kolejnym rozdziale po zasadniczym tekście pracy. Zamieszczone w pracy ryciny i tabele są przejrzyste, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z analizowanymi problemami.

Lek. Zdzisława Rugała swojej pracy będącej retrospektywną analizą oceny prognostycznej roli hematologicznych parametrów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (wskaźniki: neutrofilowo-limfocytarny, limfocytarno-monocytowy, płytkowo-limfocytarny oraz ilość płytek krwi i stężenie hemoglobiny) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy wykazała, że:

- opanowała warsztat zawodowy związany z wykonywaną specjalnością lekarską,
- posiada wiedzę ogólną w dziedzinie nauk medycznych, co widoczne jest w dojrzałej i merytorycznej dyskusji uzyskanych wyników własnych z danymi z piśmiennictwa,
- jest zdolna do samodzielnego rozwiązania problemu naukowego, co przejawia się w umiejętności zaplanowania i prowadzenia pracy badawczej oraz krytycznej oceny uzyskanych wyników, co potwierdza sformułowanie wniosków będących odpowiedzią na cele i pytania badawcze.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag krytycznych:

- (1) w rozdziale *Materiał i metody* jest mowa o kryteriach „włączenia / wykluczenia chorych do / z badania”, co sugeruje prospektywny charakter badania; z tekstu na kolejnych stronach czytelnik dowiadyuje się o retrospektywnym charakterze pracy – jednoznacznie jest to określone dopiero w *Dyskusji*; zatem właściwym byłoby użycie „włączenia / wykluczenia chorych do / z analizy”,
- (2) brakuje informacji o źródle informacji pozyskiwanych do prowadzonej analizy – można domyślać się, że była nią dokumentacja medyczna,
- (3) w podrozdziale *Charakterystyka chorych* Doktorantka wskazała, że do analizy zostało włączonych 220 pacjentów spełniających założone kryteria – dotyczy to okresu 12 lat, dlatego należałoby uzupełnić dane dotyczące liczby chorych leczonych w tym okresie z powodu raka odbytnicy, liczby pacjentów, którzy w tym okresie otrzymali przedoperacyjną radioterapię i wskazać, jaki odsetek stanowili pacjenci włączeni do analizy;
- (4) w prezentowanej grupie leczenie chirurgiczne miało różny zakres, podobnie chemioterapia stosowana była wg różnych schematów – w tym w kilku procentach postępowanie miało charakter paliatywny – pojawia się pytanie czy te parametry zostały uwzględnione w prowadzonej analizie?
- (5) w opisie dotyczącym przedoperacyjnej radioterapii zdanie: „U większości pacjentów napromienianie było prowadzone zgodnie z wykonanym komputerowym planem leczenia 3D w oparciu o przekroje z tomografii komputerowej” wymaga sprecyzowania;
- (6) w dyskusji wyniki własne Doktorantka bardzo precyzyjnie omawia w odniesieniu do danych literaturowych – w publikacji proponuję przedstawić to w formie tabel, co zdecydowanie poprawiłby walor poznawczy pracy.

Oczywiście, wymienione powyżej uwagi mają raczej charakter edytorski i w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do oceny dysertacji lek. Zdzisławy Rugały

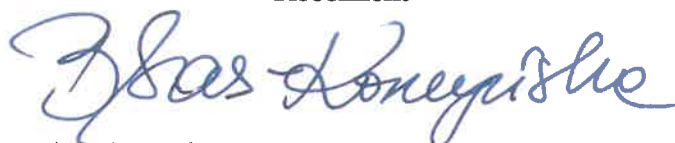
Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Zdzisławy Rugały pt. *Prognostyczne znaczenie wskaźników stanu zapalnego: N/LR, L/MR, PLT/LR, PLT oraz obniżonego stężenia poziomu Hb u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy*

stanowi rzetelne opracowanie naukowe, oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2019r. poz. 257, 447, 534, 577, 730).

Dysertacja lek. Zdzisława Rugała potwierdza, że Autorka posiada wiedzę w dziedzinie nauk medycznych, oraz potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy, co upoważnia mnie do pozytywnej oceny rozprawy.

Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Zdzisławę Rugałę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent

A handwritten signature in blue ink, reading "Beata Sas-Korczyńska". The signature is fluid and cursive.

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR

Rzeszów, 22 lipca 2020 roku