

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

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

**Lekarz Zdzisława Rugała**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth**

**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

**Łódź 2020 r.**

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Temat:

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

Wstęp

W ciągu ostatnich dwudziestu pięciu lat rośnie zachorowalność na raka jelita grubego w większości rozwiniętych krajów świata, a umieralność maleje lub pozostaje bez zmian. Polska odnotowuje największą dynamikę wzrostu liczby zachorowań na ten nowotwór w Europie. Najczęstszym nowotworem jelita grubego jest rak odbytnicy. Jest to piąta wśród mężczyzn oraz ósma wśród kobiet przyczyna zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce. Podstawową metodą leczenia raka odbytnicy jest zabieg operacyjny. Po wprowadzeniu techniki całkowitego wycięcia mezorektum (*total mesorectal excision-TME*) udowodniono, iż przedoperacyjna radiochemioterapia czy RT, co prawda zmniejsza częstotliwość wznów miejscowych, ale nie wydłuża przeżycia całkowitego. W ostatnim czasie prowadzone są badania nad odstępniem od zabiegu po zastosowaniu samodzielnej radioterapii lub radiochemioterapii tzw. strategia *"watch and wait"*. Metoda ta ma zastosowanie zwłaszcza w nisko położonych guzach odbytnicy, które są łatwo dostępne do badania i prowadzenia ścisłej obserwacji. Pozwala ona także zaoszczędzić zwieracz u chorych z planowanym brzuszno-krocowym odcięciem odbytnicy. Nadal poszukiwane są czynniki biologiczne, które oznaczone przed leczeniem, pomogąby wybrać odpowiednią strategię dalszego postępowania. Markery ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na nowotwór: N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR, czy Hb są pozyskiwane z podstawowego badania krwi przed leczeniem, które jest tanie i łatwo dostępne. Naukowcy wielu krajów podejmują próby określenia prognostycznego i predykcyjnego znaczenia poziomu tych czynników u chorych na raka odbytnicy.

Cele pracy:

Celem pracy była ocena prognostycznej roli markerów hematologicznych ogólnoustrojowej reakcji zapalnej: N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR oraz Hb u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Celem drugorzędym była ocena związku powyższych wskaźników ze stopniem zaawansowania nowotworu oraz statusem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej.

## Materiał i metoda:

W badaniu uczestniczyło 220 chorych (128 mężczyzn oraz 92 kobiety), leczonych w Zakładzie Radioterapii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii z powodu potwierdzonego histopatologicznie gruczolowego raka odbytnicy w II i III stopniu klinicznego zaawansowania wg UICC. Wszyscy pacjenci otrzymali przedoperacyjną RT w dawce całkowitej 25Gy w dawkach frakcyjnych po 5Gy każdego dnia. Obszar do napromieniania obejmował guz odbytnicy z marginesem oraz regionalny układ chłonny miednicy mniejszej. W następnym tygodniu chorzy byli operowani z zastosowaniem techniki całkowitego wycięcia mezorektum. Większość chorych miała wykonaną resekcję przednią (59%), brzuszno-kroczową resekcję przeprowadzono u 34,5% chorych. Czternastu pacjentów (6,3%) nie poddano radykalnej operacji, wykonano u nich zabieg odbarczający tzn. wyłoniono sztuczny odbył. Ze względu na zaawansowanie choroby nowotworowej oceniane po operacji u 39,5% leczonych zdecydowano podać uzupełniającą CHT w oparciu o 5-FU i leukoworynę, natomiast u 9% - kselodę. Czterech pacjentów (1,8%) było leczonych wg schematu Folfox. Chorzy nie poddani radykalnej operacji otrzymali paliatywną CHT w oparciu o 5-FU oraz kwas folinowy. Ocenie poddano skuteczność leczenia dla całej grupy oraz w poszczególnych stopniach zaawansowania wg UICC. Zbadano także wpływ czynników stanu zapalnego: N/LR, L/MR, PLT/LR, PLT oraz Hb na rokowanie oraz ich zależność od stopnia zaawansowania klinicznego, statusu zajęcia węzłów chłonnych ocenianego po operacji. Wartości powyższych wskaźników uzyskano z wyników badania morfologii krwi wykonanego przed rozpoczęciem radioterapii.

## Wyniki :

Oceniono skuteczność leczenia w badanej grupie. Pięcioletnie i ośmioletnie przeżycie całkowite (OS) dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu wynosiło odpowiednio 66% i 50%. Dla pacjentów z nowotworem w drugim stopniu klinicznego zaawansowania wg UICC otrzymano wyniki odpowiednio 73% i 59%, a w stopniu trzecim 62% i 43% ( $p=0,013$ ).

Pięcioletnie i ośmioletnie przeżycie bez progresji (PFS) choroby dla całej badanej grupy wynosiło odpowiednio 56% i 48%. Dla chorych z rakiem w drugim stopniu zaawansowania klinicznego wg UICC otrzymano wyniki 70% oraz 58%, podczas gdy w trzecim stopniu odpowiednio pięcio- i ośmioletnie PFS wynosiło 49% i 42% ( $p=0,025$ ).

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne różnice w przeżyciu całkowitym chorych (OS), oraz przeżyciu bez progresji choroby (PFS) dla wartości wskaźnika stanu zapalnego w organizmie  $N/LR > 3,5$  ( $p=0,025$ ;  $p < 0,026$ ).

Wykazano także istotne statystycznie różnice w przeżyciu całkowitym (OS), oraz przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) dla chorych z obniżonym poziomem Hb: u kobiet  $< 11g/dl$ , a u mężczyzn  $< 12g/dl$ . Pięcio i ośmioletnie przeżycie całkowite wynosiło

odpowiednio 41% i 27%, natomiast u chorych z wyższymi wartościami Hb (kobiety >11g/dl, mężczyźni >12g/dl) wynosiło ono odpowiednio po pięciu i ośmiu latach 72% i 56% ( $p<0,001$ ). Różnice zauważono także w ocenianym po pięciu i ośmiu latach przeżyciu wolnym od progresji choroby nowotworowej (PFS). W grupie chorych z obniżonym poziomem Hb wyniosło ono odpowiednio 36% i 17%, natomiast u pacjentów bez anemii 62% oraz 53%.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic tak dla przeżycia całkowitego (OS) jak i przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla pozostałych parametrów: L/MR, PLT/LR, PLT. Nie wykazano zależności pomiędzy badanymi markerami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej organizmu (N/LR; L/MR; PLT/LR; PLT, Hb), a stopniem zaawansowania klinicznego wg UICC oraz statusem zajęcia węzłów chłonnych ocenianym w materiale pooperacyjnym.

#### Wnioski:

N/LR jako marker ogólnoustrojowej reakcji organizmu na rozwijający się nowotwór jest obiecującym wskaźnikiem przeżycia całkowitego oraz odpowiedniej stratyfikacji leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Nie potwierdzono prognostycznego znaczenia analizowanych markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na nowotwór: L/MR, PLT, PLT/LR dla przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Niedokrwistość stwierdzana przed leczeniem ma dużą wartość prognostyczną zarówno dla przeżycia, jak i wyboru odpowiedniej metody leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Wartość Hb<11g/dl u kobiet oraz Hb<12g/dl u mężczyzn przed rozpoczęciem leczenia znacznie pogarsza przeżycia całkowite oraz przeżycia wolne od choroby nowotworowej. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej organizmu (N/LR, L/MR, PLT, PLT/L, Hb), a stopniem zaawansowania raka odbytnicy oraz statusem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych miednicy mniejszej w materiale pooperacyjnym.

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

### SUMMARY IN ENGLISH

#### Topic

„The prognostic meaning of inflammation markers: N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR and the lower level of Hb in the patients with locally advanced rectal cancer.”

#### Introduction

For the last twenty- five years, the number of rectal cancer morbidity has increased in the most of well-developed countries in the world, and mortality has decreased or remains the same. Poland records the most dynamic number of this cancer incidents in the whole Europe. The most common localization of bowel cancer is rectum. It is the fifth among men and the eighth among women cause of morbidity of the malignant neoplasm in Poland. The basic method of treatment the rectal cancer is a surgery. After introduction of total mesorectal excision technique, it has been proved that preoperative chemoradiotherapy or RT in fact reduces the frequency of local recurrences incidences, but it doesn't prolong the overall survival. Nowadays, examinations have been under investigation so that we can avoid a surgery after the radiotherapy only or radiochemotherapy, so called „watch and wait” strategy. This metod is especially applied for tumors situated in the lower part of rectum, which are easily accessible to examine and precise observation. It also allows to save a sphincter in the patients with the scheduled abdominal sacral excision of rectum. Biological factors, obtained before the beginning and helpful in adjusting the strategy of further treatment, are still being searched. The markers of the wholesystematic inflammatory response to the cancer: N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR or Hb are easily obtained from a basic blood examination before the treatment which is affordable and easily accessible. Researchers from many countries attempt to estimate the prognostic and predicting role of the factors' levels in the patients with rectal cancer.

#### Purpose:

The goal of the study was to establish the prognostic role of hematologic markers of the wholesystematic inflammatory reactions: N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR and Hb in the patients with the locally advanced rectal cancer. The secondary aim was to assess the link between these markers above and the stage of cancer advancement and the status of regional lymph nodes involvement in the pelvis minor.

## Materials and methods:

220 patients (including 128 men and 92 women) took part in the study and they were treated in The Radiotherapy Department of The Holly Cross Cancer Centre due to hystopathologically confirmed adenocarcinoma of with II and III degree of clinical staging according to UICC. All these patients received the preoperational RTH in the total dose of 25 Gy with daily fraction of 5Gy. The area of radiotherapy included the rectal tumor with the margin and the regional lymphatic system of pelvis minor. The following week, the patients were operated with the use of total mesorectal excision technique. Most of them had the anterior resection done (59%) and the abdominal perineum was applied in 34.5% of the patients. No radical surgery was used for fourteen people (which accounts for 6.3%), but only the palliative treatment (formation of artificial anus) was applied. Taking into consideration the postoperative cancer staging, 39.5% of patients received adjuvant CTH with the use of 5FU and leucovorin, while 9% of them obtained xeloda. Four patients (1.8%) were treated according to the Folfox scheme. The patients, who weren't radically operated, received the palliative chemotherapy with the use of 5-FU and folic acid. The treatment effectiveness was assessed for the whole group and in the particular levels of staging according to UICC. The levels of inflammatory markers (N/LR, L/MR, PLT/LR, PLT and Hb) were also checked for their prognosis and dependence on the clinical staging according to UICC and the status of lymph nodes invasion estimated after the surgery. The values of these inflammatory markers above were obtained from the morphology blood examination which had been done before the start of RT.

## Results:

The treatment effectiveness of investigated group was evaluated. The 5-year overall survival accounted for 66% and adequately, the eight-year survival stood for 50 % for the whole group. In the patients with the second clinical stage according to UICC, the obtained results accounted for 73% and 59% adequately, while for the third stage it was 62% and 43% ( $p=0.013$ ). The 5-year and 8-year progression free survival (PFS) for the whole group was accounted for 56% and 48% adequately. In the patients with the second clinical stage according to UICC, the obtained results stood for 70% and 58%, while for the third clinical stage the 5-year and 8-year PFS was 49% and 42% ( $p=0.025$ ) adequately. In the researched analysis, there were significant differences in the overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in the patients with the values of inflammatory markers of  $N/LR > 3.5$  ( $p=0.025$ ).

It was established that there were also statistically significant differences in the overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in the patients with the lower level of hemoglobin: for women  $< 11\text{g/dl}$ , and for men  $< 12\text{g/dl}$ . The 5-year and 8-year overall survival accounted for 41% and 27% adequately, while in the patients with the higher values of Hb (for women  $> 11\text{g/dl}$ , for men  $> 12\text{g/dl}$ ) stood for 72% and 56% ( $p < 0.001$ ), adequately after 5 and 8 years. The differences in the previously assessed PFS after 5 and 8 years were also noticed. The PFS

for the patients with the lower Hb level accounted for 36% and 17%, while in the patients without anemia- it was 62% and 53%. It wasn't confirmed that there were statistically significant differences either for OS or PFS for the remaining parameters: L/MR, PLT/LR, PLT. The dependence between the investigated inflammatory wholesystemic reaction markers (N/LR, L/MR, PLT, PLT/LR, Hb), the clinical staging according to UICC and the status of lymph nodes invasion in the postoperative material wasn't proved .

#### Conclusions:

N/LR, as a marker of wholesystemic reaction of the organism to the developing cancer, is a hopeful parameter of OS and properly stratified treatment in the patients with the locally advanced rectal cancer. It wasn't confirmed prognostic role the studing markers of wholesystemic inflammatory response to the cancer: L/MR, PLT, PLT/LR for the overall surviaval in the patients with locally advanced rectal cancer.

The occurrence of confirmed anaemia before the treatment has a significant prognostic role, both in survival and choosing the proper strategy of treatment in the patients with locally advanced rectal cancer. The value of Hb<11g/dl for women and Hb<12g/dl for men, before the beginning of treatment, significantly worsens OS and PFS. In the research, any correlations between the parameters of wholesystemic inflammatory reaction (N/LR, L/MR, PLT, PLT/L, Hb), the clinical staging of rectal cancer and the status of reginal lymph nodes involvement of pelvis minor in the postoperative material haven't been noticed.