

Rola markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio), NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) i PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) w morfologii krwi obwodowej u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy.

słowa kluczowe : rak jelita grubego, rak odbytnicy, SIR, LMR, NLR, PLR, EMVI, TILs,

Cel Pracy

Celem prowadzonych badań było określenie roli wykładników ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response, SIR): stosunku limfocytów do monocytów (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR), stosunku neutrocytów do limfocytów (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) i stosunku trombocytów do limfocytów (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy (colorectal cancer, CRC). Ocenie poddawano powtarzalność, wartość prognostyczną, relacje z innymi parametrami biochemicznymi, radiologicznymi, klinicznymi i patologicznymi. Analiza zbioru prac służyła określeniu możliwości zastosowania wykładników SIR w praktyce lekarskiej.

Materiały i metody

We wszystkich badaniach wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej brali udział pacjenci leczeni w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie.

W 1. publikacji prospektywnej analizie poddano 60 wyselekcjonowanych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy leczonych między sierpniem 2017r. a grudniem 2020r. Celem analizy była ocena powtarzalności LMR, NLR i PLR i ich wartości prognostycznej, korelacji z parametrami biochemicznymi, klinicznymi oraz patologicznymi.

W 2. publikacji 371 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy leczonych między sierpniem 2016r. a grudniem 2021r. oceniono retrospektywnie pod kątem związków między wykładnikami SIR, parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi a radiologicznym czynnikiem prognostycznym - naciekaniem naczyń zlokalizowanych poza ścianą odbytnicy (extramural vascular invasion, EMVI).

W 3. publikacji retrospektywnej analizie poddano 87 pacjentów z lewostronnymi miejscowo zaawansowanym rakiem jelita grubego lub górnej odbytnicy leczonych operacyjnie między styczniem 2014r. a grudniem 2015r. Celem wykluczenia wpływu radioterapii na wykładniki SIR, przeprowadzono badanie na populacji pacjentów poddawanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu. Oceniano korelacje między parametrami LMR, NLR i PLR a gęstością limfocytów CD3+ i CD8+ w mikrośrodowisku guza.

Wyniki

W 1. publikacji wykazano znamiennej statystycznie zależność pomiędzy LMR a naciekiem zapalnym w obrębie guza ($r = 0,38$, $p = 0,044$) i ekspresją liganda programowanej śmierci 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) na komórkach nowotworowych, limfocytach i makrofagach przy użyciu wskaźnika CPS (combined positive score) ($r = 0,45$, $p = 0,016$). Wartość PLR była istotnie związana z zajęciem przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych ($p = 0,033$). Wykładniki SIR okazały się być umiarkowanie powtarzalne. Nie wykazano wartości prognostycznych w stosunku do czasu przeżycia całkowitego (overall survival, OS) oraz czasu do wznowy choroby nowotworowej (recurrence-free survival, RFS).

W 2. publikacji stwierdzono znamiennej statystycznie zależność między wielkością guza nowotworowego, przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, stopniem zaawansowania choroby nowotworowej a obecnością EMVI ($p < 0,001$). Wyjściowy poziom neutrocytów, trombocytów i antygenu karcynoembrionalnego (carcinoembryonic antigen, CEA) był istotnie wyższy w populacji pacjentów EMVI-dodatnich w stosunku do populacji pacjentów EMVI-ujemnych (odpowiednio $p = 0,041$, $p = 0,01$, $p = 0,027$). Nie

zaobserwowano istotnych różnic w wartościach LMR, NLR i PLR między pacjentami EMVI-dodatnimi i EMVI-ujemnymi.

W publikacji 3. udowodniono znamiennej statystycznie zależność między gęstością limfocytów CD3+ w centrum guza a wyjściową wartością NLR ($p = 0,044$). Nie zaobserwowano innych zależności między wartościami LMR, NLR lub PLR a gęstością limfocytów CD3+ i CD8+. Wśród pacjentów z wysokim LMR, niskim NLR i niskim PLR odsetek pięcioletnich OS był znamiennej wyższy (odpowiednio $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p=0,095$). Nie stwierdzono zależności między OS a gęstością limfocytów CD3+ i CD8+ w mikrośrodowisku guza.

Wnioski

Wykładniki SIR są parametrami o nie w pełni poznanych właściwościach. Dane literaturowe na temat zagadnień poruszanych w pracach są bardzo skąpe. Na podstawie prezentowanych publikacji można przypuszczać, że istnieje zależność między wykładnikami SIR w morfologii krwi obwodowej a zaburzeniami immunologicznymi związanymi z chorobą nowotworową w mikrośrodowisku guza. LMR, NLR i PLR mają potwierdzone właściwości prognostyczne w lewostronnym raku jelita grubego, a poziom ich powtarzalności umożliwia zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Zbiór zaprezentowanych prac powinien być wstępem do dalszych badań nad rolą wykładników SIR w CRC.