

dr hab. med., prof. nadzw. Tomasz Jastrzębski
Gdański Uniwersytet Medyczny
specjalista chirurgii ogólnej
specjalista chirurgii onkologicznej

Gdańsk, dn. 27 marca 2024

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Cieszymierza Gawińskiego p.t.: „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”.

Przesłana mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie z dn. 16.02.2024 roku praca „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” celem oceny jako praca na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Cieszymierza Gawińskiego, wydana została w formie cyklu 3 prac zgodnych z tematem niniejszej rozprawy doktorskiej. W skład prac wchodzi publikacje opublikowane w zagranicznych recenzowanych czasopismach naukowych o wspólnym IF wynoszącym 12,5 pkt. Dwie prace dotyczą raka odbytnicy, jedna guzów umiejscowionych w lewej części okrężnicy.

Poza cyklem prac Autor zamieścił krótkie omówienia tematyki i wyników każdej z nich oraz zamieścił omówienie zbiorcze wyników w postaci omówienia, składającego się z Wstępu i złożenia pracy, Celu pracy, Materiału i metody, Wyników oraz Wniosków. Taki układ pozwala na wstępne zapoznanie się z publikacjami i ocenę, co Autor uważał za najważniejsze aspekty pracy, wyszczególnione w 6 punktach Wniosków.

Zależność rokownicza markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych z nowotworami jelita grubego jest znana od dawna, ale nie jest dokładnie wyjaśniona, na czym konkretnie ona polega i jakimi czynnikami jest spowodowana. Z pozycji recenzenta przeanalizowałem poszczególne publikacje składające się na przedstawioną Pracę Doktorską.

Zależność pomiędzy obliczanymi markerami stanu zapalnego a rokowaniem u chorych z rakiem jelita grubego była wielokrotnie oceniana. Z licznych prac wiadomo, że w raku odbytnicy zależność ta jest mniejsza lub nieistotna statystycznie, zaś w raku okrężnicy

zależność ta istnieje [1]. Wyniki prac Doktoranta potwierdzają te spostrzeżenia. Ciekawe jest spostrzeżenie, że poziom limfocytów CD3+ jest większy u chorych z niskim poziomem NLR. Z kolei badanie nie wykazało korelacji markerów stanu zapalnego z naciekaniem naczyń krwionośnych i limfatycznych. W kolejnej pracy wykazano zależność pomiędzy markerem zapalnym LMR a naciekiem zapalnym w mikrośrodowisku guza.

Markery stanu zapalnego są opisem matematycznym ilorazu czynników pozytywnych i negatywnych czynników stanu zapalnego. Do czynników negatywnych należy podwyższony poziom neutrocytów, monocytów i płytek krwi, które są wykładnikami toczących się procesów zapalnych, w tym związanych z guzem i chorobą nowotworową. Z kolei limfocyty są czynnikami korzystnie korelującymi z rokowaniem i leczeniem i są związane z obecną obroną immunologiczną. Stąd ocena każdego markera stanu zapalnego uwzględnia sytuację kliniczną, takie jak zmiany zapalne związane z guzem nowotworowym, takie jak martwica czy rozpad guza. To z kolei powiązane jest ze stopniem zaawansowania klinicznego i jest związane z rokowaniem. Nie dziwi zatem fakt wykazany w pracy, że czynnikami negatywnymi rokowniczo był miejscowa rozległość procesu nowotorowego, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, stopnia zaawansowania klinicznego (pochodna poprzednich dwóch czynników) oraz naciekania okołoguzowych naczyń krwionośnych i limfatycznych, co wykazano w odniesieniu do miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.

Interesującym spostrzeżeniem jest fakt korelacji pomiędzy wartością markera LMR a naciekiem zapalnym w mikrośrodowisku guza oraz ekspresją PD-L1. Nie wykazano zależności pomiędzy LMR a rokowaniem u chorych z rakiem odbytnicy, co w odniesieniu do raka okrężnicy obserwowali inni badacze [2]. Podwyższony poziom limfocytów CD8+/Treg jest czynnikiem korzystnym rokowniczo u chorych z ekspresją PD-L1, co wykazali także inni badacze [3].

Prace przedstawione do recenzji stanowią przykład dobrego warsztatu metodologicznego, analizy uzyskanych wyników i prawidłowych wniosków w kontekście stanu klinicznego pacjenta i w odniesieniu do rokowania. W opinii recenzenta brakuje szerszego kontekstu oceny poszczególnych elementów odpowiedzi immunologicznej w połączeniu z analizą kliniczną, ale tematyka prac mogła nie pozwalać na rozszerzone dywagacje teoretyczno-kliniczne.

W podsumowaniu stwierdzam. Że przedstawiona mi do recenzji praca „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” odpowiada wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M.Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Cieszymierza Gawńskiego do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej

Gdańsk, 27.03.2024



dr hab. med. Tomasz Jastrzębski
prof. nadzw. GUMed

Pismienictwo do recenzji:

1. Xiao Zi i wsp. Prognostic role of preoperative inflammatory markers in postoperative patients with colorectal cancer: *Frontiers Oncol*, 29 march 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1064343.
2. Johnstone M i wsp. The relationship between systemic inflammatory response, screen detection and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2024;26:81-94.
3. Bando H i wsp. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28:1136-46.