

Dr hab. n. med. Dawid Murawa prof. UZ

Zielona Góra 28.05.2024

Katedra Chirurgii i Onkologii

Instytut Nauk Medycznych

Collegium Medicum

Uniwersytet Zielonogórski

Ocena rozprawy doktorskiej lek med. Cieszymierza Gawińskiego pt: „Rola markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej LMR (lymphocyte-tomonocyte ratio), NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) i PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) w morfologii krwi obwodowej u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy.”

Praca liczy 25 stron maszynopisu, jest zbiorem publikacji w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jej układ redakcyjny jest poprawny. Zawiera rozdziały: wstęp, cel pracy, osiągnięcia naukowe, podsumowanie i wnioski, wykaz publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej, streszczenia w języku polskim i angielskim.

Zachorowalność na nowotwory złośliwe na świecie zmienia się na przestrzeni lat, ale nadal jest to największe wyzwanie medycyny w XXI wieku. 14 milionów zachorowań na świecie oraz ponad 160 tys w Polsce to niezaprzeczalne fakty. Wskaźnik śmiertelności pozostawia wiele do życzenia mimo postępu technologicznego trwającego od kilku dekad. Rak jelita grubego i odbytnicy to trzeci najczęściej występujący nowotwór i zarazem druga najczęstsza przyczyna zgonów na świecie. Podstawowe czynniki prognostyczne oparte o stopnie

zaawansowania choroby, TNM czy AJCC wydaje się, iż nie do końca określają pełen zakres stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i tym samym potencjalne rokowanie. Cały czas poszukujemy nowych markerów nowotworowych, które w lepszy sposób wskazywałyby na potrzebę intensywności leczenia systemowego, potencjalnej eskalacji bądź decyzji w kierunku określonych działań chirurgicznych. Na pewno jednym z tematów badawczych, który może zostać wykorzystany w powyższej roli jest znaczenie markerów reakcji zapalnej związanych z nowotworem – cancer related inflammation CRI. Rola limfocytów, neutrocytów i trombocytów w procesie stymulacji bądź hamowania nowotworzenia jest znana od dawna. Brakuje natomiast informacji o zależnościach pomiędzy czynnikami reakcji zapalnej, a zarówno kliniczno-patologicznymi jak i biochemicznymi parametrami u chorych onkologicznych. Tym samym potencjalna rola CRI w praktyce klinicznej pozostaje niejasna.

Przedstawiona dysertacja doktorska została przygotowana jako spójny tematycznie zbiór trzech oryginalnych publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych o łącznej punktacji IF = 12,5.

Celem pracy było określenie roli markerów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych z miejscowo zaawansowanymi rakami jelita grubego i odbytnicy. Analizowano związki pomiędzy stosunkiem limfocytów do monocytów LMR, neutrocytów do limfocytów NLR oraz trombocytów do limfocytów PLR, a innymi parametrami kliniczno – patologicznymi, radiologicznymi i biochemicznymi. Poszukiwano też zależności pomiędzy obwodowymi markerami CRI, a zaburzeniami immunologicznymi w mikrośrodowisku guza.

W pierwszej publikacji w czasopiśmie „Biomedicines” doktorant przedstawia materiał i pierwsze doświadczenie Kliniki w zakresie przydatności parametrów CRI w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy. Badaniu poddano 60 chorych. Z tej grupy operowano 44 pacjentów. Wszyscy chorzy byli poddani leczeniu przedoperacyjnemu czyli radio lub

radiochemioterapii zależnie od decyzji zespołu wielodyscyplinarnego. W 10 przypadkach uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną na zastosowane leczenie neoadjuwantowe pCR. W 29 preparatach pooperacyjnych oceniono obecność limfocytów CD8+, nacieku zapalnego, białek MSH6 i/lub PMS2 oraz tzw. wskaźnik CPS – stosunek komórek z ekspresją liganda programowanej śmierci komórki PD-L1 do wszystkich komórek nowotworowych. Ocenie poddano badane parametry krwi obwodowej LMR, NLR i PLR pod kątem ich powtarzalności, wartości prognostycznej i ich związku z czynnikami klinicznymi i wspomnianymi wyżej parametrami patomorfologicznymi. Wartość powyższego doniesienia jest niezaprzeczalna gdyż prezentuje dobrze dobraną grupę chorych jako badanie prospektywne. Ciekawym wynikiem jest oczywiście dowód na niższy wskaźnik PLR w grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych oraz pozytywna korelacja pomiędzy wartościami LMR, a naciekiem zapalnym w materiale histologicznym i CPS. Doktorant wskazał natomiast na brak korelacji między markerami SIR (ogólnoustrojowa reakcja zapalna), a przeżyciami chorych - RFS i OS. Z powyższym doniesieniem związana jest publikacja nr 2 w Current Oncology oceniająca z kolei retrospektywnie zależność pomiędzy parametrami SIR krwi obwodowej, a objawem naciekania naczyń zlokalizowanych poza ścianą odbytnicy EMVI obserwowanym w wykonywanych badaniach rezonansu magnetycznego. Grupę badaną stanowiło pierwotnie 371 chorych, a spełniających kryteria włączenia ostatecznie 184. Niesłuchanie ciekawa i wartościowa analiza wskazująca na zależność pomiędzy pozytywnym EMVI, a wyższym patologicznym zawansowaniem węzłowym choroby oraz wielkością guza pierwotnego. Nie wykazano natomiast zależności w temacie głównego założenia badawczego czyli korelacji pomiędzy statusem EMVI, a wartością markerów SIR.

Trzecia publikacja cyklu spina temat i zamyka dyskusję na temat roli markerów reakcji zapalnej w prognozowaniu stopnia zawansowania choroby nowotworowej i wyników leczenia

raka jelita grubego. Doktorant retrospektywnie oceniał tym razem grupę chorych z rakami jelita grubego położonymi wyżej poza polem do działania dla radioterapii neoadjuwantowej. Oceniano grupę 87 chorych gdzie kryteria włączenia spełniło 50 chorych. Poza badaniami krwi obwodowej pooperacyjny materiał oceniano immunohistochemicznie pod kątem nacieku limfocytów CD3+ i CD8+. Analizowano związek pomiędzy wartościami LMR, NLR i PLR, a gęstością limfocytów CD3+ oraz CD8+ w tkance guza. Nie stwierdzono w powyższym temacie zależności w stosunku do stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Po ustaleniu punktów odcięcia dla wysokich i niskich wartości markerów SIR oraz poddaniu chorych 6 letniej obserwacji uzyskano bardzo ciekawe dane, które jak wyżej podkreśliłem spinają pewien zakres wiedzy w analizowanym przez doktoranta temacie. W okresie obserwacji zmarło 36% chorych. Dłuższe OS obserwowano u chorych z $LMR > 2,6$, $NLR \leq 3$, $PLR \leq 150$.

Rozprawa zawiera 6 wniosków, które w pełni odpowiadają na pytania postawione w celach pracy i zawarte są szczegółowo w podsumowaniach publikacji składających się na dysertację. Szczególnie istotne i wartościowe wydają się z punktu codziennej praktyki klinicznej wnioski 5 i 6. Zastanawiający jest fakt różnicy wyników pomiędzy grupami chorych z rakiem jelita grubego, a odbytnicy w zakresie wartości prognostycznej markerów SIR. Czy potencjalne leczenie neoadjuwantowe może mieć tutaj znaczenie? Wydaje się, iż warto byłoby przeprowadzić dalsze analizy prospektywne w tym temacie.

Praca opatrzona została streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek med. Cieszymierza Gawińskiego przedstawia aktualny problem kliniczny i naukowy. Przedstawiona do oceny praca doktorska Pana lek med. Cieszymierza Gawińskiego pt: „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” w pełni spełnia wymogi stawiane przez ustawodawcę rozprawom doktorskim. Jednocześnie uważam, że Pan Cieszymierz Gawiński jest kandydatem spełniającym kryteria stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora. Na tej podstawie stawiam wniosek do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytut Badawczy w Warszawie o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek med. Cieszymierza Gawińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej. Publikacje składające się na dysertację doktorską zostały opublikowane w bardzo wartościowych naukowo czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Gratuluję też bardzo twórczego i ważnego z punktu widzenia klinicznego tematu dysertacji.

Z poważaniem

Katedra Chirurgii i Onkologii
Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum
UNIWERSYTET ZIELONOGÓRSKI
ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra

Kierownik Katedry Chirurgii i Onkologii
Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum
UNIWERSYTET ZIELONOGÓRSKI
dr hab. n. med. Dawid Murawa, prof. UZ

