

Lekarz Paweł Rajwa

Ocena wartości prognostycznej nowych wskaźników
hematologicznych u pacjentów poddanych leczeniu
operacyjnemu z powodu raka nerki oraz raka pęcherza
moczowego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Paradysz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Życzkowski

Klinika Urologii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Paradysz

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze 2018

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Aktualne dowody potwierdzają, że stan zapalny odgrywa istotną rolę na każdym etapie rozwoju nowotworu: od inicjacji rozwoju ogniska pierwotnego do przerzutowania. W świetle ostatnich badań, racjonalnym wydaje się poszukiwanie powszechnie dostępnych i wiarygodnych markerów zapalnych będących odzwierciedleniem interakcji między układem immunologicznym, a procesem nowotworowym, mogących posłużyć jako wskaźniki prognostyczne u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym nerki (ang. renal cell carcinoma - RCC) i rakiem urotelialnym pęcherza moczowego (ang. urothelial bladder cancer - UBC). Rozwiązaniem mogą być nowe wskaźniki hematologiczne, które można obliczyć mając jedynie dane morfologii krwi obwodowej z rozmazem. Wśród najbardziej obiecujących wskaźników opartych na bezwzględnych liczbach krążących komórek immunologicznych są stosunek: płytek krwi do limfocytów (ang. platelet-lymphocyte ratio - PLR), neutrofilów do limfocytów (ang. neutrophil-lymphocyte ratio - NLR), limfocytów do monocytów (ang. lymphocyte-monocyte ratio - LMR) oraz pochodny stosunek neutrofilów do limfocytów (ang. derived neutrophil-lymphocyte ratio - dNLR).

Cel: Głównym celem badania było określenie wartości prognostycznej PLR, NLR, dNLR i LMR u pacjentów z RCC poddanych zabiegowi nefrektomii radykalnej (ang. radical nephrectomy - RN), bądź częściowej (ang. partial nephrectomy - PN) oraz u chorych z UBC pierwotnie leczonych za pomocą cystektomii radykalnej (ang. radical cystectomy - RC). Drugorzędnym celem pracy była analiza związku między przedoperacyjną wartością omawianych markerów, a cechami klinicznymi i patologicznymi pacjentów włączonych do badania.

Material i metody: Prace będące częścią rozprawy doktorskiej miały charakter badań retrospektywnych. Do pierwszego badania (Praca nr I) analizującego pacjentów z RCC zakwalifikowano 455 pacjentów poddanych PN lub RN w latach 2003-2012. Do drugiego badania (Praca nr II) włączono 144 pacjentów z UBC, którzy zostali poddani RC w latach 2003-2015. Głównymi punktami końcowymi obydwu badań były przeżycie całkowite (ang. overall survival - OS) i specyficzne dla raka (ang. cancer specific survival - CSS). Ponadto u pacjentów z UBC leczonych za pomocą RC poddano analizie zależność między przedoperacyjnymi wartościami omawianych wskaźników, a częstością występowania powikłań pooperacyjnych

Wyniki: W Pracy nr I mediana czasu obserwacji wyniosła 70 miesięcy. Pacjenci w grupach z wysokim poziomem PLR, NLR, dNLR i niskim poziomem LMR byli częściej poddawani radykalnej nefrektomii, charakteryzowali się wyższym stopniem zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM, większą złośliwością histopatologiczną w skali Fuhrman i częściej rozpoznawano u nich martwicę nowotworu w badaniu histopatologicznym. Zarówno śmiertelność specyficzna dla raka, jak i całkowita były istotnie wyższe u pacjentów z wysokim PLR, NLR, dNLR i niskim LMR. Analiza wieloczynnikowa dla CSS, skorygowana o standardowe czynniki kliniczne i patologiczne, zidentyfikowała tylko dNLR jako niezależny czynnik prognostyczny. PLR, dNLR, NLR, ale nie LMR, osiągnęły istotne statystycznie znaczenie prognostyczne w analizie wieloczynnikowej dla OS. W Pracy nr II mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy. Wyższy stopień złośliwości histopatologicznej, bardziej zaawansowana cecha T guza i martwica nowotworu występowały częściej w grupach o wysokich wartościach PLR, NLR, dNLR i niskim LMR. Inne cechy kliniczne i patologiczne nie różniły się istotnie w poszczególnych grupach. W wieloczynnikowych modelach regresji proporcjonalnego hazardu Coxa dla CSS i OS, LMR, NLR oraz dNLR, osiągnęły próg istotności statystycznej skorygowany o poprawkę Bonferroniego, dla obu analizowanych punktów końcowych. PLR był jedynym ocenianym wskaźnikiem, który nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizach wielozmiennowych u pacjentów z UBC. Ponadto grupa pacjentów z niższym poziomem LMR miała większą szansę wystąpienia powikłań pooperacyjnych standaryzowanych wg klasyfikacji Clavien-Dindo.

Wnioski: Moje badanie wskazuje, że tanie i proste markery oparte na rutynowo wykonywanej przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej mogą być użyteczne w stratyfikacji ryzyka zgonu w okresie obserwacji odległej u pacjentów z RCC oraz UBC leczonych metodą chirurgiczną.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Nowadays, rapidly growing evidence confirms that inflammation plays a vital role at every stage of tumor development: from initiation to metastasis. In the view of current state of art, it seems rational to search for commonly available and reliable inflammatory markers that reflect the interactions between the immune cells and the neoplastic process, which can serve as prognostic indicators in patients with renal cell carcinoma (RCC) and urothelial bladder cancer (UBC). The solution may be the new hematological indicators that can be calculated from complete blood count (CBC) with differentials. Amongst the most promising markers based on the absolute numbers of circulating immune cells are: PLR (platelet-lymphocyte ratio), NLR (neutrophil-lymphocyte ratio), LMR (lymphocyte-monocyte ratio) and dNLR (derived neutrophil-lymphocyte ratio).

Aim: The main goal of the study was to examine the prognostic value of pre-operative PLR, NLR, dNLR, and LMR in patients with RCC and UBC undergoing: radical nephrectomy (RN) or partial nephrectomy (PN) and radical cystectomy (RC), respectively. The secondary aim was to analyze the relationship between the pre-operative biomarkers values and the clinical and pathological features of patients included in the study.

Material and methods: Both studies being part of the doctoral dissertation were of retrospective character. In the first study (Paper no. I), analyzing patients with RCC, 455 patients who underwent PN or RN between 2003 and 2012 were included. In the second study (Paper no. II) 144 patients with UBC who were treated with RC in the years 2003-2015 were qualified. The main endpoints of both studies were overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS). In addition, in patients with UBC treated with RC, the association between pre-operative values of the CBC-based indicators and the incidence of post-operative complications was analyzed.

Results: In the first study (Paper no. I) the median follow-up was 70 months. Patients in the groups with high PLR, NLR, dNLR and low LMR were more frequently subjected to radical nephrectomy, had higher Fuhrman grading and higher cancer stage in TNM classification, and were more frequently diagnosed with tumor necrosis in histopathological examination. Both cancer specific and overall mortality were significantly higher in patients with high PLR, NLR, dNLR and low LMR. Multivariate analysis for CSS, corrected for standard clinical and pathological features, identified only dNLR as an independent prognostic factor. PLR, dNLR, NLR, but not LMR, were independent prognostic factors in the multivariate analysis for OS. In the second study (Paper no. II) the median follow-up was 14 months. Higher grade, more

advanced T-stage cancers and tumor necrosis occurred more frequently in the groups with high PLR, NLR, dNLR and low LMR values. Other clinicopathological features did not differ significantly between groups. In multivariate Cox proportional-hazards regression models for CSS and OS, LMR, NLR and dNLR met the Bonferroni-corrected threshold of significance for both analyzed endpoints. PLR was the only marker that was not an independent prognostic factor in multivariable analyzes in UBC patients. In addition, the group of patients with a lower LMR values had a higher chance of post-operative in-hospital complications standardized by Clavien-Dindo classification.

Conclusions: My study indicates that cheap and simple markers based on routinely performed preoperative CBC may be useful in mortality risk stratification in patients with RCC or UBC treated surgically.