

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	04 -11- 2020
L. dz. RN-BM/	1473/2020

Bydgoszcz, 20.10.2020 r.

Prof. dr hab. med. Wojciech Zegarski  
Katedra Chirurgii Onkologicznej CM UMK

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Zarębskiego**  
**„Ocena wybranych parametrów immunologicznych i stanu odżywiania**  
**pacjentów z dysfagią nowotworową”**  
**na stopień doktora nauk medycznych.**

Ta interesująca i wartościowa rozprawa doktorska, w erze nowych standardów leczenia przeciwnowotworowego i znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych, pokazuje że istnieje rosnąca potrzeba zdobycia większej wiedzy dotyczącej wpływu choroby nowotworowej i jej leczenia na jakość życia tych pacjentów, w tym stanu odżywiania. U chorych na raka przełyku i raka żołądka przebijającym objawem są zaburzenia połykania, które nieuchronnie prowadzą do niedożywienia.

Celem pracy była ocena wybranych parametrów immunologicznych i stanu odżywiania pacjentów z dysfagią nowotworową w przebiegu raka górnego odcinka przewodu pokarmowego. Do badania zostało włączonych 60 chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego leczonych od sierpnia 2015 roku do października 2016 roku w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Obserwację czasu przeżycia chorych zakończono w dniu 31 grudnia 2017 roku.

Ta dobrze zaplanowana i wykonana rozprawa doktorska zawarta została na 151 stronach wydruku komputerowego, posiada 4 ryciny, 56 wykresów i 42 tabele.

W pracy wykorzystano 170 pozycji piśmiennictwa głównie anglojęzycznego właściwie cytowanego.

U wszystkich chorych wykonano jednolity komplet badań w celu ustalenia odżywiania i statusu immunologicznego. Ocenę stanu odżywiania chorych przeprowadzono w oparciu o skalę NRS 2002, skalę SGA, wskaźniki INI i NRI, badania antropometryczne, BMI. Przeanalizowano wybrane parametry morfologii krwi, stężenie białka całkowitego, albuminy, fibrynogenu, transferyny, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, stężenie wybranych elektrolitów w surowicy krwi chorych. Jakościową i ilościową analizę limfocytów z T CD3+, CD4+, CD8+ krwi obwodowej wykonano przy użyciu trykolorowej cytometrii przepływowej i panelu przeciwciał monoklonalnych (Ab) sprzężonych z fikoerytryną (RPE) i izotiocyanem fluoresceiny (FITC) i R- fikoerytocyjanem 5.5 (PerCP-CY5.5). Stężenie IL-6, TNF alfa, VCAM1, ICAM1 w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA), używając gotowych zestawów i postępując zgodnie z instrukcją producenta. Stężenie IgG, IgA, IgM oceniono na podstawie immunoelektroforezy. Badanie jest oparte na elektroforezie białek surowicy na podłożu agarowym lub agarozowym z jednoczesnym nałożeniem wzdłuż ścieżki rozdziału przeciwciał przeciw wszystkim białkom surowicy. Grupę kontrolną stanowiło 19 osób nie obciążonych chorobą nowotworową, bądź inną chorobą powodującą niedożywienie. Było to 6 kobiet i 13 mężczyzn w wieku  $x = 64,5$  la (od 38 do 81 lat). BMI osób grupy kontrolnej wynosiło  $x = 25,9$  (od 19,26 do 37,55). Średnia masa ciała w grupie analizowanych chorych wynosiła  $63,85 \text{ kg} \pm 15,27$  i była istotnie mniejsza ( $p = 0,012$ ) w porównaniu do średniej masy ciała osób zdrowych ( $73,94 \text{ kg} \pm 13,9$ ). Również średnia wartość BMI była istotnie mniejsza w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,0043$ ) i wynosiła odpowiednio  $22,28 \text{ [kg/m}^2] \pm 4,54$  i  $25,97 \text{ [kg/m}^2] \pm 5,0$ . Analizę stanu odżywiania w badanej grupie chorych przeprowadzono w oparciu o skalę: NRS 2002, SGA oraz wskaźniki NRI, INI i wykazano istotne różnice w stanie odżywiania w porównaniu z grupą kontrolną.

W wyniku przeprowadzonych badań sformułowano wnioski, które wykazały że u chorych na raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, w porównaniu do osób zdrowych, występowało niedożywienie, które potwierdzono w oparciu o skale NRS 2002, SGA oraz wskaźniki NRI i INI. Stosunek limfocytów T pomocniczych do supresorowych (CD4+/CD8+) u badanych chorych był zaburzony. Populacja limfocytów T CD4+ i CD3+ korelowała ze stanem odżywiania chorych. Mniejszy odsetek limfocytów T CD4+ i T CD3+ u chorych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego może wiązać się z bardziej zaawansowanym



stanem choroby i dłuższym czasem trwania niedożywienia. Stężenie cytokin prozapalnych (IL-6, TNF alfa) i molekuł adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1) w surowicy chorych było większe niż u zdrowych i kolerowało ze stanem ich odżywiania. Stężenie immunoglobulin w surowicy badanych chorych było nieprawidłowe i kolerowało ze stanem odżywiania. W badanej grupie, w przebiegu niedożywienia występowała nieprawidłowa morfologia krwi oraz zaburzenia białkowe, lipidowe i elektrolitowe. U chorych na raka przełyku i raka żołądka najlepszymi dyskryminatorami czasu przeżycia były liczby limfocytów: T CD3 i T CD4, z których liczba limfocytów CD3 miała największą czułość. Stan odżywiania chorych oceniony wg NRI i INI był dobrym dyskryminatorem całkowitego czasu przeżycia w tej grupie chorych. Może to wskazywać na istniejącą zależność pomiędzy stopniem niedożywienia, zaburzeniami ilościowymi limfocytów T, a czasem przeżycia chorych na raka przełyku i raka żołądka. Ocena stanu odżywiania i wybranych parametrów immunologicznych u pacjentów z dysfagią wywołaną nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego może być ważnym elementem diagnostyki przydatnym w prognozowaniu wyników leczenia.

Cała praca została wykonana rzetelnie a cele pracy zostały jednoznacznie zrealizowane dając odpowiedź w dobrze sprecyzowanych wnioskach. Poza drobnymi błędami literowymi oceniam rozprawę doktorską jednoznacznie pozytywnie i wnoszę wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Pawła Zarębskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn.zm).

  
Kierownik  
Kliniki Chirurgii Onkologicznej  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech ZegarSKI