

### Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass

Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al.

Gynecol Oncol 2017; 147(2): 291-295.

*Streszczenie opracowała:*

*Jolanta Mrochem-Kwarciak*

*Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach*

Wczesne wykrycie guza przydatków oraz skierowanie pacjentki na oddział chirurgii onkologicznej ma istotny wpływ na zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych na raka jajnika. Poszukuje się więc markerów, które pozwolą na wyselekcjonowanie grupy pacjentek z dużym prawdopodobieństwem z występującym guzem złośliwym przydatków. Do niedawna uważano, że rak jajnika podczas rozwoju bardzo długo nie daje objawów klinicznych, jednak w ostatnich 15 latach ukazały się doniesienia, które wykazały, że większość kobiet ma objawy unikalne dla tego nowotworu. Objawy typowe dla raka jajnika obejmują: ból, wzdęcia, trudności w jedzeniu oraz objawy układu moczowego, które wystąpiły niedawno i występują powyżej 50% dni w miesiącu. Aktualnie istnieje wiele algorytmów i testów diagnostycznych, które pomagają odróżnić guzy łagodne od złośliwych, często opierające się na badaniach USG. W prezentowanej pracy przedmiotem zainteresowania był algorytm – testy laboratoryjne: CA 125 i HE4 oraz tzw. wskaźnik objawów (SI). Si oceniono jako pozytywny, kiedy stwierdzano u chorej w/w objawy kliniczne oraz dodatkowo powiększenie obwodu brzucha, uczucie pełności po jedzeniu lub ból. Dodatkowo objawy musiały być częstsze niż 12 razy w miesiącu i przez okres krótszy niż rok. Do grupy chorych kwalifikowane były pacjentki, u których potwierdzono metodami obrazowymi guza w miednicy mniejszej, oraz stwierdzono podwyższone stężenie CA 125 ( $\geq 35$  U/l) i HE4 ( $\geq 140$  pmol/l). Potrójny algorytm uznawany była za pozytywny, gdy co najmniej 2 z 3 biomarkerów (SI, CA 125, HE4) były nieprawidłowe. W badaniu wzięło udział 218 kobiet, w tym u 56,9% stwierdzono guz łagodny, u 30,3% rak jajnika, 7,8 % nowotwór graniczny i 5 % rozsiew choroby. Mediana wieku wynosiła 54 lata, a 67,9% chorych było po menopauzie. Test był pozytywny u 78,8% kobiet chorych na raka jajnika. U 50% pacjentek chorych na raka jajnika wszystkie 3 wskaźniki były pozytywne, u 28,8 % dwa wskaźniki były dodatnie. W przypadku dwóch dodatnich wskaźników najczęściej występowała kombinacja dodatniego objawu SI oraz podwyższonego markera CA 125. W prezentowanej pracy oceniono również, za pomocą krzywych ROC, różne wartości odcięcia przyjmowane dla CA 125 i HE4. Wykazano wysoką czułość i swoistość dla wartości 35 U/l w przypadku CA 125 (czułość – 76%; swoistość 79%). Dla HE4 wykazano, że wartość 70 pmol/l miało lepszą czułość (85%) oraz swoistość (77%) niż przyjęta w opisywanej publikacji wartość na poziomie 140 pmol/l. Jednakże przyjęcie wyższej wartości odcięcia dla HE4 nie

zmieniło w istotny sposób wartości diagnostycznej potrójnego testu. W pracy wykazano, że korzystanie z bardzo prostego algorytmu, który opiera się na objawach klinicznych oraz wartościach markerów nowotworowych może być pomocne w diagnostyce różnicowej guzów jajnika, szczególnie u kobiet po menopauzie. Przy 1/3 pozytywnych wynikach testu czułość w wykrywaniu raka jajnika była na poziomie 97% a specyficzność 50%, w przypadku 2/3 pozytywnych wyników czułość jest już na poziomie 79% lecz wzrasta swoistość do 91%. Badanie wskazuje na wysoką ocenę surowiczych markerów, szczególnie w wczesnym wykrywaniu raka jajnika. Badacze wskazują na fakt, że prosty nieinwazyjny test składający się w trzech wskaźników ma dobrą przydatność kliniczną do diagnostyki różnicowej guzów jajnika. Test wypadł najkorzystniej u chorych powyżej 50. roku życia. Dodatni test u kobiet z masą w miednicy mniejszej powinien skłonić lekarza do skierowania pacjentki na oddział chirurgii onkologicznej.

### Clinical use of biomarkers in breast cancer. Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM)

Duffy MJ, Harbeck N, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F.

Eur J Cancer 2017; 75: 284-298.

*Streszczenie opracowała*

*Ewa Wójcik, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie*

#### 1. Wartość Predykcyjna oceny ER i PR u chorych na raka piersi

Głównym klinicznym zastosowaniem oznaczeń ER i PR jest wyselekcjonowanie chorych z inwazyjnym rakiem piersi do endokrynych terapii.

Jak wykazano, u chorych na raka piersi z obecnym w guzach receptorem estrogenowym (ER (+)) – adjuwantowe leczenie tamoksyfenem przez 5 lat redukuje wystąpienie nawrotu choroby o 39%; a zgonu o 30%, podczas gdy w guzach ER (-) nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania tamoksyfenu. W guzach wykazujących ekspresję receptora progesteronowego (PR (+)) potwierdzono zarówno większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie tamoksyfenem, dłuższy czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz dłuższe przeżycie chorych.

U post menopauzalnych kobiet (ER, PR+) adjuwantowe podawanie przez 5 lat inhibitorów aromatazy III wydaje się lepsze w porównaniu do tamoksyfenu w redukowaniu ryzyka nawrotu aczkolwiek wpływ leku na przeżycie całkowite wykazuje umiarkowane (1-2%).

Panel ekspertów ASCO, NCCN, ESMO zaleca leczenie sekwencyjne, najpierw podawanie aromatazy inhibitorów a następnie tamoksyfenu w adjuwantowym leczeniu postmenopauzalnych kobiet. Stosownie do ustaleń z 2015 w grupy Konsultantów z Saint Gallen sam tamoksyfen może być odpowiedni w grupie o niskim ryzyku

nawrotów choroby. U kobiet o wysokim ryzyku zaleca się wyjściowo podawanie inhibitora aromatazy.

U kobiet przed menopauzą (ER+, PR+) od wielu lat stosowanie tamoksyfenu było standardowym postępowaniem. Jednak od 2016 r. ASCO zaleca u kobiet z grupy wysokiego ryzyka dodatkowo do standardowej adjuwantowej endokrynej terapii włączenie supresji czynności jajników, podczas gdy w grupie niskiego ryzyka nie zaleca się takiego postępowania.

## 2. Wartość prognostyczna oceny ER i PR u chorych na raka piersi.

Badania retrospektywne wykazały, że przeżycie chorych z ekspresją ER+ i PR+ w guzach jest nieznacznie lepsze od tych u których ekspresji nie stwierdza się. Jednak ten pozytywny wpływ na rokowanie chorych trwa ok. 5-7 lat od diagnozy. W późniejszych latach ryzyko nawrotu jest większe u chorych z ER+ aniżeli ER-. Dlatego ocena samych receptorów jest niewystarczająca, aby wskazać kobiety do terapii endokrynej.

### ER i PR: rekomendacje EGTM

EGTM zgodnie z poprzednimi opracowaniami zaleca ocenianie ER i PR we wszystkich pierwotnych inwazyjnych rakach piersi (dla ER: LOE IA SOR A, a dla A i dla PR: LOE IB; SOR A/B).

Jeżeli wyniki ER lub PR są ujemne w próbkach z biopsji guza pierwotnego, sugeruje się powtórzenie oznaczenia w materiale pooperacyjnym.

Ze względu na występowanie także rozbieżności w wynikach oceny stanu receptorów w guzach pierwotnych i przerzutowych w opinii ASCO, w przypadku reaktywizacji procesu nowotworowego, preferować należy status receptorów w guzach przerzutowych. Do oceny ekspresji receptorów ER i PR zalecana jest metoda immunohistochemiczna; zwalidowana pod względem analitycznym i klinicznym.

### ER i PR: zalecenia na przyszłość

1. opracowanie nowych biomarkerów w celu zwiększenia dodatniej wartości predykcyjnej ER
2. wprowadzenie nowych biomarkerów dla wyselekcjonowania chorych które odniosą korzyści z terapii inhibitorami aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu i *vice versa*.
3. walidacja biomarkerów w celu wyselekcjonowania chorych które nie odniosą korzyści z wydłużonej adjuwantowej endokrynej terapii

## 3. Wartość predykcyjna HER-2

U chorych na raka piersi ocena statusu receptora HER2 należy do badań standardowych. W leczeniu chorych na raka piersi u których, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, stwierdzono w komórkach guza nadekspresję receptora HER2, albo amplifikację genu wykorzystywany jest: transtuzumab, lapatinib, pertuzumab lub transtuzumab-emtanzyna (T\_DM1); (przeciwciała monoklonalne transtuzumab (Herceptin) sprzężone z lekiem cytotoksycznym – emtazyną (DM1)).

Eksperti ASCO, NCCN i ABC zalecają w I linii leczenia chorych

z zaawansowanym rakiem piersi podawanie transtuzumabu, pertuzumabu z taksanami, jeśli poprzednio chore nie były leczone transtuzumabem. W przypadku wystąpienia progresji podczas lub po 1 linii terapii anty-HER, powinno się podawać T-DM-1.

W leczeniu adjuwantowym standardem jest podawanie chorym transtuzumabu z chemioterapeutykami, natomiast w leczeniu neoadjuwantowym zarówno w Europie jak i USA proponuje się terapię transtuzumabem i pertuzumabem.

Amplifikacje genu lub nadekspresję HER2 powinno się oceniać we wszystkich pierwotnych inwazyjnych rakach piersi, a gdy to jest możliwe również w tkance przerzutowej. Jeśli pomiędzy wynikami występują rozbieżności, status HER-2 z miejsca przerzutowego powinien być wykorzystywany w celu wdrożenia dalszej terapii. Nie należy oceniać ekspresji /amplifikacji HER-2 w przedinwazyjnym raku przewodowym piersi (DCIS) jak i próbkach uzyskanych podczas biopsji, wartościowym materiałem do oceny ekspresji/amplifikacji HER-2 jest materiał uzyskany po zabiegach operacyjnych. W ocenie odpowiedzi na leczenie anty-HER-2 nie zalecane są pomiary stężenia HER-2 w surowicy krwi ani ocena poziomu mRNA w guzie nowotworowym.

### Zalecenia EGTM na przyszłość

Zaleca się opracowanie nowych biomarkerów pomocnych w wyselekcjonowaniu chorych, które odniosą korzyści ze stosowania podwójnej blokady szlaku HER-2, w leczeniu skojarzonym transtuzumabem z pretuzumabem lub lapatinibem w postępowaniu neoadjuwantowym lub w leczeniu skojarzonym transtuzumabem i pertuzumabem w zaawansowanym raku piersi.

Celowym wydaje się ponadto ustalenie czy chore z niejednoznacznym wynikiem badania ekspresji receptora Her-2 powinny otrzymywać anty-HER-2 terapię. Czy pomocne w ocenie wartości predykcyjnej mogłyby być oznaczenia poziomu białka HER-2 metodą ELISA lub mRNA HER-2 metodą RT-PCR.

W przewidywaniu odpowiedzi lub oporności na terapię anty-HER-2 powinno się również oceniać występowanie mutacji w HER-2 które mogą wpływać na interakcje białkowe, zwłaszcza u chorych ze zrazikowym rakiem piersi o wysokim stopniu złośliwości.

### 4. Ki 67 – marker proliferacji komórkowej

Według ekspertów EGTM badania Ki 67 są pomocne w ocenie rokowania chorych na raka piersi zwłaszcza gdy wartości markera są niskie (<10%) jak i gdy są wysokie (>25%) (LOE IB, SOR B). Zalecane jest wykonywanie oznaczeń Ki 67 równocześnie z innymi dobrze ustalonymi czynnikami prognostycznymi. Przeprowadzane metaanalizy wskazują na większe ryzyko zgonu chorych z wyższymi od 25% wartościami Ki 67 w porównaniu do tych z niższymi wartościami tego markera. Brak dobrze wystandaryzowanych metod uniemożliwia podanie jednoznacznej wartości odcinającej.

### 5. Urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA) i jego inhibitor (PAI)

W prospektywnych badaniach klinicznych zwalidowano przydatność oznaczeń markerów inwazyjności nowotworu: uPA / PAI-1 w grupach bez zajętych węzłów chłonnych i wykazano niskie

ryzyko nawrotu choroby u kobiet z ekspresją ER gdy poziomy uPA/PAI-1 są niskie oraz wysokie ryzyko nawrotu gdy poziomy uPA/PAI-1 są wysokie, co pozwala na wyselekcjonowanie chorych odnoszących korzyści z adjuwantowej chemioterapii.

EGTM rekomenduje u chorych na raka piersi ER (+), HER-2 (-) i bez zajętych węzłów chłonnych oznaczanie poziomu uPA i PAI w celu identyfikacji tych u których nie jest celowe podawanie chemioterapii. Wraz z ustalonymi już innymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raka piersi zalecana jest również ocena wartości rokowniczej PA i PAI (LOE IA, SOR A).

Obecnie zalecane jest oznaczanie poziomu uPA i PAI w ekstraktach tkanek „świeżych”, jak i mrożonych, pozyskanych podczas biopsji lub w trakcie zabiegu operacyjnego.

W przyszłości proponuje się opracowanie innych technik pomiarowych uPA i PAI, umożliwiających ponadto wykorzystywanie próbek utrwalonych w formalinie lub zatopionych w parafinie.

## 6. Profil ekspresji genów

Podawanie chorym tamoksyfenu przez 5 lat jest standardem, stosowanie hormonoterapii (tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy) przez 10 lat co prawda wiąże się ze skutkami ubocznymi, jednak pozwala zredukować ryzyko występowania późnych nawrotów choroby.

W celu wyselekcjonowania chorych u których nawroty choroby mogą wystąpić wcześniej lub później pomocna jest ocena specyficznej sygnatury genów.

W ostatniej dekadzie opracowano kilka testów genetycznych w celu określenia prawdopodobieństwa występowania nawrotu choroby w ciągu kolejnych 10 lat.

**6.1. Test Oncotype DX – analiza profilu ekspresji 16 prognostycznych/predykcyjnych i 5 referencyjnych genów** (pomiar mRNA; próbki utrwalone w formalinie zatopione w bloczkach parafinowych).

OncotypeDx pozwala w grupie chorych z ekspresją receptora estrogenowego wyodrębnić 3 kategorie ryzyka wznowy mierzone tak zwanym wskaźnikiem nawrotu (RS, recurrence score): niskim (RS<18), umiarkowanym (RS:18-31) i wysokim (RS>31). Badania kliniczne dowodzą, że w grupie chorych o niskim RS, niezależnie od stanu zajęcia pachowych węzłów chłonnych, dołączenie chemioterapii do uzupełniającego leczenia tamoksyfenem nie przynosi dodatkowej korzyści.

W opinii EGTM test Oncotype Dx jest pomocny w ocenie rokowania chorych oraz podejmowaniu decyzji odnośnie podawania adjuwantowej chemioterapii u nowo-zdiagnozowanych chorych na raka piersi z ekspresją ER, bez nadekspresji HER-2, bez zajętych węzłów chłonnych jak i z przerzutami od 1 do 3 węzłów chłonnych (1-3) (LOE IB; SOR A).

**6.2. Test MammaPrint – analiza profilu ekspresji 70 genów** (pomiar mRNA; z tkanek świeżych lub mrożonych)

W opinii EGTM test Test MammaPrint pomocny jest w ocenie rokowania chorych oraz podejmowaniu decyzji odnośnie podawania adjuwantowej chemioterapii u nowo-zdiagnozowanych chorych

z inwazyjnym rakiem piersi z ekspresją ER, bez nadekspresji HER-2, bez zajętych węzłów chłonnych jak i z przerzutami od 1 do 3 węzłów chłonnych (1-3) (LOE IA; SOR A).

**6.3. Test Prosigna – analiza ekspresji 50 genów** (pomiar mRNA; próbki utrwalone w formalinie zatopione w bloczkach parafinowych).

W opinii EGTM test Prosigna w połączeniu z ustalonymi klinicznymi i patologicznymi wskaźnikami prognostycznymi, pomocny w ocenie rokowania chorych oraz podejmowaniu decyzji odnośnie podawania adjuwantowej chemioterapii u nowo-zdiagnozowanych chorych z inwazyjnym rakiem piersi z ekspresją ER, bez ekspresji HER-2 oraz bez zajętych węzłów chłonnych zarówno jak i z przerzutami do 1 – 3 węzłów chłonnych (1-3) (LOE IB; SOR A).

**6.4. EndoPredict – pomiar ekspresji 11 genów (8 testowych i 3 referencyjnych)**, (pomiar mRNA; próbki utrwalone w formalinie zatopione w bloczkach parafinowych)

W opinii EGTM test EndoPredict w połączeniu z ustalonymi klinicznymi i patologicznymi wskaźnikami prognostycznymi, pomocny jest w ocenie rokowania chorych oraz podejmowaniu decyzji odnośnie podawania adjuwantowej chemioterapii u nowo-zdiagnozowanych chorych z inwazyjnym rakiem piersi z ekspresją ER, bez ekspresji HER-2, oraz zarówno bez zajętych węzłów chłonnych jak i z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych (1-3) (LOE IB; SOR A).

**6.5. Breast Cancer Index – pomiar ekspresji 11 genów (7 testowych i 4 referencyjnych)** (pomiar mRNA; próbki utrwalone w formalinie zatopione w bloczkach parafinowych)

W opinii EGTM test Breast Cancer Index w połączeniu z ustalonymi klinicznymi i patologicznymi wskaźnikami prognostycznymi, pomocny jest w ocenie rokowania chorych oraz podejmowaniu decyzji odnośnie podawania adjuwantowej chemioterapii u nowo-zdiagnozowanych chorych z inwazyjnym rakiem piersi z ekspresją ER, bez ekspresji HER-2 i bez zajętych węzłów chłonnych (LOE IB; SOR A).

## Changes in novel haematological parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study

Dinsdale RJ, Devi A, Hampson P, et al.  
Sci Rep 2017 Jun 12; 7(1): 3211.

Streszczenie opracowała:

Aleksandra Chmura

Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach

Pomimo znacznego postępu w leczeniu oparzeń, częstość występowania sepsy i związanej z nią umieralności pozostaje znacząca. Rozpoznanie sepsy stanowi duże wyzwanie kliniczne, ponieważ wiele z klasycznie stosowanych kryteriów rozpoznania jest maskowanych przez współistniejący zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS).

Zidentyfikowane do tej pory krążące biomarkery sepsy rozwijającej się po urazie, wykazują małą czułość i specyficzność diagnostyczną we wczesnym rozpoznawaniu sepsy. Podejmowane są więc próby równoczesnego wykorzystania kilku markerów w diagnostyce posocznicy. Celem badania była ocena wpływu uszkodzeń termicznych na wybrane parametry hematologiczne oraz zbadanie ich związku z wynikami klinicznymi. W badaniu oceniano kinetykę zmian neutrofilii oraz płytek krwi. Ponadto, oszacowano zdolność predykcyjną każdego parametru komórkowego, samodzielnie lub w połączeniu, w celu wczesnego przewidywania wyników klinicznych, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju sepsy.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 39 dorosłych z termicznymi uszkodzeniami ciała. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych dorosłych ochotników. Średni wiek pacjentów z uszkodzeniami termicznymi wynosił 46 lat (zakres 16-88), a średnia wielkość oparzeń wynosiła 38% powierzchni ciała (zakres 15-95). Częstość występowania posocznicy w tej grupie wynosiła 69%, z czego 27 pacjentów doświadczało jednego lub więcej epizodów sepsy podczas pobytu w szpitalu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu septycznego w tej grupie wynosiła 5 dni po urazie (zakres 4-9). Mediana czasu do pierwszego epizodu niewydolności wielonarządowej wynosiła 4 dni po urazie (zakres 2,5-9,5). Próbkę krwi pobierano w następujących odstępach czasu: <24 godziny, 3-dni, 7-dni, 14-dni, 21-dni, 28-dni, 2 miesiące, 3 miesiące, 6 miesięcy i 12 miesięcy po urazie.

Badania wykonano z wykorzystaniem analizatora Sysmex XN-1000. Liczbę płytek krwi mierzono równolegle trzema metodami: impedancyjną (PLT-I), cytometrii przepływową (PLT-O) i dokładniejszą metodą z zastosowaniem wysoce specyficznego barwnika fluorescencyjnego (PLT-F), pozwalającą na jednoczesny pomiar frakcji niedojrzałych płytek krwi – IPF.

**Wyniki.** Uszkodzenia termiczne wykazały klasyczny kinetyczny profil płytkowy. Liczba płytek w krwi krążącej (PLT-I, O i F) w grupie chorych nie różniła się w dniu urazu w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak w 3 dniu nastąpiło znaczące zmniejszenie liczby płytek krwi w następstwie uszkodzenia termicznego, wykazano ujemną korelację pomiędzy liczbą płytek krwi a rozległością oparzeń ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,39$  dla PLT-F,  $r = -0,37$  dla PLT-I i  $r = -0,38$  dla PLT-O). W późniejszym okresie u pacjentów dochodziło do rozwoju trombocytozy, liczba płytek krwi była istotnie wyższa w porównaniu do zdrowych osób, zarówno w 14, 21 dniu jak i w 2 miesiące po urazie. Maksymalny wzrost liczby płytek krwi obserwowano w 21 dniu. Współczynniki korelacji pomiędzy liczbą płytek krwi a rozległością oparzeń kształtowały się następująco: dla PLT-F  $r=0,56$ ; dla PLT-I  $r=0,55$  i dla PLT-O  $r=0,56$ . IPF nie był znacząco podwyższony w żadnym punkcie czasowym względem grupy kontrolnej.

Wykazano porównywalną liczbę płytek krwi były pomiędzy pacjentami, którzy mieli 1 lub więcej epizodów septycznych a tymi, u których te epizody nie wystąpiły. U pacjenci z sepsą stwierdzono znacząco niższą liczbę płytek krwi w 3 dniu po urazie, oraz istotnie mniejszy wzrost liczby płytek w 21 dniu po uszkodzeniu. IPF nie różnił się istotnie pomiędzy grupami pacjentów z sepsą i bez sepsy.

Uszkodzenie termiczne prowadzi także do zwiększenia liczby krążących krwinek białych (WBC) i neutrofilii. W badaniu wykazano znaczący wzrost poziomu białych krwinek w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną. WBC były podwyższone w 1. dniu po urazie i ponownie w 14 i 28 dniu po urazie. Zarówno liczba WBC jak i neutrofilii w 1. dniu po urazie dodatkowo korelowały z rozległością oparzeń (odpowiednio:  $p < 0,0005$ ,  $r = 0,54$  oraz  $p < 0,005$ ,  $r=0,49$ ). Poziom krążących krwinek białych obojętnochłonnych również był znacząco podwyższony w porównaniu do grupy kontrolnej w 1 dniu po urazie. Liczba krwinek białych i neutrofilii uległy normalizacji w 3 dniu po uszkodzeniu w stosunku do grupy kontrolnej, następnie ponownie wzrastały od 7 dnia do 2 miesiąca po uszkodzeniu termicznym ( $p < 0,005$ ). Nie wykazano znaczących różnic w poziomach krwinek białych i neutrofilii pomiędzy grupami pacjentów z sepsą i bez sepsy.

Uszkodzenia termiczne spowodowały również zmianę parametrów neutrofilii. NEUT-Y (pomiar zawartości kwasu nukleinowego w komórkach) był istotnie podwyższony od 1 do 21 dnia po urazie. Chorzy na sepsę wykazywali podwyższone wartości NEUT-Y w porównaniu z pacjentami bez sepsy od 1 do 21 dnia po urazie. W przeciwieństwie do NEUT-Y, parametry NEUT-X (pomiar wewnętrznej ziarnistości) i NEUT-Z (suma wektorowa NEUT-X oraz NEUT-Y) u chorych po urazie nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną w żadnym punkcie czasowym. NEUT-GI (wskaźnik ziarnistości granulocytów obojętnochłonnych) nie ulegał zmianie w ciągu prawie całego przebiegu obserwacji, będąc istotnie podwyższonym jedynie w 3 dniu po uszkodzeniu w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami NEUT-GI u pacjentów, u których rozwinęła się posocznica w porównaniu do grupy chorych bez sepsy. NEUT-RI (wskaźnik intensywności reaktywnej neutrofilii) był znacząco podwyższony od 3 dnia do 2 miesiąca po urazie. Dodatkowo, NEUT-RI był również znacząco podwyższony u pacjentów z sepsą od 3 do 28 dnia po urazie w porównaniu z pacjentami bez sepsy.

Kolejnym etapem analizy było badanie mocy diagnostycznej kombinacji dwóch czynników. Do analizy wybrano PLT-I i NEUT-Y ponieważ oba te parametry wykazywały dobrą lub umiarkowaną moc dyskryminacyjną i, co ważne, oba są dostępne w prawie wszystkich analizatorach hematologicznych.

Połączony pomiar NEUT-Y i PLT-I z zastosowaniem analizy krzywej ROC, wykazał dobrą moc dyskryminacyjną w 3 dniu (AUC 0,915), 7 dniu (AUC 0,922) i 14 dniu (AUC 0,905) po uszkodzeniu termicznym. Jednak zastosowany model miał tylko umiarkowaną moc dyskryminacyjną w 1. dniu (AUC 0,733) po uszkodzeniu. Śmiertelność związana z posocznicą jest główną przyczyną śmierci po urazie termicznym i stanowi poważny problem kliniczny. Zbadano, czy kombinacja NEUT-Y i PLT-I może rozróżnić pacjentów z rozwiniętą posocznicą, którzy przeżyli i nie przeżyli urazu termicznego. Po skorygowaniu modelu o cechę śmiertelności, analiza krzywej ROC wykazała dobrą moc dyskryminacyjną w 3. (AUC 0,974), 7. (AUC 0,969) i 14. dniu (AUC 0,910) po urazie.

W badaniu wykazano, że kombinacja rutynowo dostępnych komórkowych parametrów hematologicznych (PLT-I i NEUT-Y) wykazuje dobrą moc diagnostyczną do przewidywania później-

szego rozwoju sepsy w 3. dniu po uszkodzeniu (AUC 0,915). Model wykazał lepszą wydajność po uwzględnieniu cechy śmiertelności. Pewnym ograniczeniem obecnego badania jest natomiast mała liczebność badanej grupy.

### The prognostic value of serum CA 19-9 for patients with advanced lung adenocarcinoma

Sato Y, Fujimoto D, Uehara K, et al.

BMC Cancer 2016 Nov 14; 16(1): 890.

*Streszczenie opracowała:*

*Maria Kowalska*

*Centrum Onkologii, Oddział w Warszawie.*

Celem pracy była ocena klinicznej użyteczności markera CA 19-9 u chorych na zaawansowanego raka płuca. Wysoka śmiertelność w tej grupie chorych, wiąże się z późną diagnostyką, czyli z zaawansowaną chorobą, już nieoperacyjną. Pomimo postępów w metodach leczenia, całkowite przeżycie chorych pozostaje bez zmian. Znane czynniki prognostyczne wydają się niewystarczające do doboru optymalnej metody leczenia. W praktyce klinicznej, często weryfikowana jest przydatność oznaczeń markerów nowotworowych, które zaliczamy do metod nieinwazyjnych. Z ocenianych markerów takich jak: CYFRA 21-1, CEA czy NSE, wykazano, stężenia CYFRA 21-1 okazały się niezależnym czynnikiem prognostycznym u tych chorych. Autorzy pracy postanowili zweryfikować użyteczność markera CA 19-9. Marker ten wykorzystywany jest u chorych na raka trzustki, jelita grubego i żołądka. Z literatury wiadomo, że stężenia CA 19-9 osiągają bardzo wysokie wartości u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca, jednak nie oceniano jego wartości jako czynnika prognostycznego.

W pracy poddano analizie retrospektywnej grupę 433 chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca (stopień III/IV), leczonych w latach 2006 – 2012. Z badań wykluczono chorych (n=71), u których nie zastosowano chemioterapii oraz 116 chorych, u których nie oznaczono markerów przed rozpoczęciem chemioterapii. Ze względu na palenie papierosów, chorych podzielono na trzy grupy: nigdy niepalący, aktualni palacze i byli palacze. U wszystkich określono trzy cechy: T – wielkość guza, N – stan węzłów chłonnych, przerzuty.

Oznaczono stężenia: CEA, CYFRA 21-1 i CA 19-9. Przyjęto wartości odcinające dla CYFRA 21-1 – 2,2 ng/mL, CEA – 5,0 ng/ml i dla CA 19-9 – 37,0 U/mL. U 66% chorych stwierdzono podwyższone stężenia CEA, podobny odsetek chorych miał podwyższone stężenia CYFRA 21-1, natomiast stężenia CA 19-9 były podwyższone tylko u 31% chorych. Z oznaczanych markerów nowotworowych, w analizie Cox'a wykazano, że stężenia CYFRA 21-1 i CA 19-9 poniżej punktu odcięcia są niezależnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z dłuższym czasem całkowitego przeżycia. Analizując stężenia dwóch markerów CYFRA 21-1 i CA 19-9, wykazano statystyczne różnice w przeżyciu chorych w zależności od stężeń obu markerów, mediana czasu przeżycia chorych z podwyższonymi

stężeniami obu markerów wynosiła 10 miesięcy, podwyższone stężenia tylko jednego z markerów wiązały się z 23 miesiącami przeżycia, a mediana czasu przeżycia chorych z prawidłowymi stężeniami dwóch markerów wynosiła 31,8 miesięcy. Autorzy pracy wskazując na ograniczenia prowadzonych analiz, wynikające z danych pochodzących tylko z jednego ośrodka, jak również z badań dotyczących tylko populacji japońskiej, jak również nie analizowania przyczyn prawidłowych wartości antygenu CA 19-9, mogących wynikać z ujemnej grupy Lewis, wskazują na korzyści wynikające z oznaczania CYFRA 21-1 i CA 19-9 u chorych na zaawansowanego raka płuca.

### Immunoglobulin Free Light Chains in the Pathogenesis of Lung Disorders

Mortaz E, Adcock IM, Jamaati H, et al.

Iran J Allergy Asthma Immunol. 2017 Aug;16(4): 282-288.

*Streszczenie opracowała:*

*Aleksandra Chmura*

*Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach*

Zapalenie odgrywa ważną rolę w patogenezie licznych nowotworów i chorób przewlekłych, a wielu mediatorom stanu zapalnego przypisuje się znaczenie prognostyczne. Jednym z elementów układu immunologicznego są komórki tuczne (mastocyty). Od dawna znany jest udział mastocytów w reakcjach nadwrażliwości zależnych do IgE. Okazuje się jednak, że komórki te odgrywają rolę w reakcjach zapalnych, niezależnych od IgE. Naciekający guz mogą sprzyjać jego wzrostowi i angiogenezie, ale mechanizm ich aktywacji nadal pozostaje niejasny. Aktywację komórek tucznych mogą wyzwać wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (IgFLC), które występują praktycznie we wszystkich płynach ustrojowych i tkankach. Zwiększoną ekspresję IgFLC obserwuje się w zrębie wielu nowotworów, w tym raka piersi, okrężnicy, płuc, trzustki, nerek i skóry. Zwiększone ilości wolnych łańcuchów lekkich Ig odnajduje się w obszarach nacieku komórek tucznych. Zwiększona ekspresja IgFLC wiąże się z nowotworami o agresywnym fenotypie i jest ona zwykle związana ze złym rokowaniem klinicznym.

Obecnie, pomiar stężenia IgFLC w surowicy wykorzystywany jest głównie do diagnostyki i monitorowania leczenia dyskracji plazmocytowych. Jednak coraz więcej badań sugeruje, że wolne łańcuchy lekkie Ig w surowicy mogą być użytecznymi biomarkernami w szeregu chorób o podłożu zapalnym i immunologicznym, ponieważ odzwierciedlają one poliklonalną aktywację limfocytów B. Stężenia IgFLC w surowicy są podwyższone m.in. w toczniu, reumatoidalnym zapaleniu stawów czy zespole Sjögrena, a zmiany w ich poziomach są związane z aktywnością choroby. Niektórzy badacze sugerują również, że IgFLC w surowicy mogą być biomarkernami aktywności i zaawansowania stwardnienia rozsianego. Jest zatem prawdopodobne, że poziomy IgFLC w surowicy mogą zmieniać się w różnych zaburzeniach układu oddechowego, i że umożliwi to lepsze poznanie mechanizmów chorobowych.

Autorzy pracy przedstawiają nową rolę wolnych łańcuchów lek-

kich Ig w patogenezie wielu chorób płuc, wskazując jednocześnie na potencjalny wpływ tych odkryć na rozwój nowych możliwości terapeutycznych. Obecność IgFLC zarówno w chorobach atopowych, jak i nieatopowych może stanowić alternatywne podejście do leczenia tych chorób.

Pomiar wolnych łańcuchów lekkich Ig może być przydatny jako marker diagnostyczny takich chorób układu oddechowego jak: astma, śródmiąższowa choroba płuc, sarkoidoza czy alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Badacze wskazują jednak na konieczność dalszych badań w celu zrozumienia roli wolnych łańcuchów lekkich Ig w patogenezie chorób płuc, w których komórki tuczne i komórki B są zaangażowane w patofizjologię choroby.

W pracy omówiono również potencjalną rolę antagonisty IgFLC jako opcję terapeutyczną dla wybranych chorób płuc. Autorzy pracy przytaczają udowodnioną już silną aktywność biologiczną wysoce wybiórczego antagonisty FLC o nazwie F-991 w wielu zwierzęcych modelach chorób alergicznych. Jednocześnie, wskazują na potencjalne wykorzystanie F-991 do opracowania leku o analogicznym działaniu i wykorzystaniu go w leczeniu chorób alergicznych u ludzi.