

## Analysis of Plasma Epstein–Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer

Chan KCA, Woo JKS, King A, et al.

N Engl J Med. 2017; 377: 513-522. DOI: 10.1056/NEJMoa1701717

*Streszczenie opracował:*

*Marek Kentnowski*

*Centrum Onkologii-Instytut, Oddział w Gliwicach*

Analiza krążącego DNA pochodzącego z komórek raka staje się użytecznym narzędziem w opiece nad chorymi onkologicznymi. Niezwiązane z komórką, krążące DNA wirusa Epstein-Barr jest związane z patogenezą raka gardła górnego.

Jak dotąd rola oznaczenia krążącego DNA wirusa Epstein-Barr jako badania przesiewowego umożliwiającego wykrycie raka gardła górnego u osób bez objawów choroby nie została w pełni ustalona. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena zależności pomiędzy wykryciem krążącego DNA EBV, a zdiagnozowaniem raka gardła górnego we wczesnym stadium zaawansowania.

*Materiał i metodyka:*

Rak gardła górnego występuje najczęściej w rejonie Azji Południowej, gdzie w grupie mężczyzn w średnim wieku w rejonach endemicznych zachorowalność wynosi 35 przypadków na 100,000 mieszkańców. Pomiędzy lipcem 2013, a lutym 2016 roku w Hong Kongu wytypowano grupę 20176 mężczyzn narodowości chińskiej w wieku 40 – 62 lat, którą poddano badaniom przesiewowym. W całej grupie z zastosowaniem metody reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) wykryto krążący fragment BamHI-W genomu wirusa Epstein-Barr u 1112 osób (5,5%). Następnie po 30-40 dniach (średnio 34) powtórzono badania i potwierdzono obecność krążącego EBV DNA u 309 osób (28% z tej grupy) co stanowi 1,5% z całej grupy badanych. U 300 osób wykonano następnie badanie endoskopowe, zaś u 275 badanie endoskopowe i rezonans magnetyczny, co pozwoliło wykryć 34 przypadki raka gardła górnego. Dziewięciu uczestników wykluczono z badania.

Z użyciem metody Kaplana-Meiera porównano wyniki do grupy 1278 mężczyzn w tym samym przedziale wiekowym leczonych z powodu raka gardła górnego w latach 2011-2016.

*Wyniki:*

W badanej grupie znacząco częściej wykrywano raka gardła górnego w I i II stadium zaawansowania (71% vs. 20%,  $P < 0,001$  z użyciem testu  $\chi$ -kwadrat) oraz uzyskano znacząco lepsze wyniki 3 letniego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) (97% vs. 70%; współczynnik ryzyka, 0,10; 95% przedział ufności, 0,05 to 0,18). U jednego mężczyzny wykryto zaawansowanego raka gardła górnego 32 miesiące po przeprowadzeniu rekrutacji. W grupie, w której nie wykryto krążącego EBV DNA, rak gardła górnego został wykryty u jednej osoby podczas dwunastomiesięcznej obserwacji.

Czułość i specyficzność wykrycia krążącego DNA wirusa Epstein-Barr w badaniu przesiewowym w kierunku wykrycia raka gardła górnego wyniosła odpowiednio 97,1% i 98,6%.

*Wnioski:*

Analiza krążącego w osoczu DNA wirusa Epstein-Barr okazała się użyteczną metodą badania przesiewowego w populacji podwyższonego ryzyka zachorowania na raka gardła górnego.

Przypadki zachorowania, które zostały wykryte wyróżniały się znacząco niższym stopniem zaawansowania i znacząco dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do grupy historycznej.

## ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients

Cesaro S, Dalianis T, Rinaldo C, et al.

J Antimicrob Chemother. 2018; 73: 12–21.

*Streszczenie opracowała:*

*Anastazja Szlauer-Stefańska*

*Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach*

W pracy przedstawiono zalecenia dotyczące zapobiegania, diagnostyki i leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego związanego z wirusem BK (BK-HC; BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis) u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Częstość występowania schorzenia wynosi średnio 13% w zależności od typu przeszczepienia i wieku pacjentów. Szczególnie często BK-HC obserwowane jest u dorosłych pacjentów po haploidentycznym przeszczepieniu, którym w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) podaje się cyklofosfamid. Znacznie rzadziej natomiast pojawia się po przeszczepieniu autologicznym.

Rozwój BK-HC może przyczynić się do przedłużenia hospitalizacji i znacząco pogarszać jakość życia pacjentów. BK-HC zwykle obserwowane jest w okresie regeneracji układu białokrwinkowego w okresie od 2 tygodni do 6 miesięcy po przeszczepieniu i należy go różnicować z krwotocznym zapaleniem pęcherza występującym we wcześniejszym okresie (1 tydzień po przeszczepieniu), które jest spowodowane głównie toksycznością kondycjonowania lekami (busulfan, cyklofosfamid), czy radioterapią. Wiruria BK rzędu  $>7 \log_{10}$  kopii/mL jest związana z BK-HC, jednakże nie jest specyficzna, gdyż występuje u 80% wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi przeszczepienia szpiku, a jedynie u 8-25% dzieci i 7-54% dorosłych rozwija się BK-HC. Z kolei poziom wirerii w surowicy krwi rzędu 3-4  $\log_{10}$  kopii/ml występuje u ok. 2/3 pacjentów z BK-HC, a jego spadek koreluje z ustępowaniem objawów klinicznych.

Patogeneza BK-HC nie jest do końca poznana, sugeruje się następującą sekwencję wydarzeń: uszkodzenie nabłonka dróg moczowych na skutek stosowanego leczenia kondycjonującego, replikacja wirusa BK i uwalnianie z uszkodzonego nabłonka, upośledzona regeneracja śluzówki, wyciek moczu w błonie podśluzowej, a następnie krwotoczne zaostrzenie z naciekiem komórek zapalnych. Krwotoczne zapalenie pęcherza może mieć także inną etiologię: wirusową (adenowirus, HSV, JC, CMV), bakteryjną, pasożytniczą oraz niezakaźną.

Do laboratoryjnych czynników predykcyjnych BK-HC zalicza się wysoką wirurię i wiremię BK. W badaniu diagnostycznym BK-HC obejmującym populację pediatryczną, czułość i swoistość diagnostyczna testu w moczu wynosiła odpowiednio: 86% i 60% (przy wartości odcinającej wirusa w moczu  $10^7$  gEq/mL), natomiast czułość i swoistość diagnostyczna testu w surowicy krwi wynosiła odpowiednio: 100% i 86% (przy wartości odcinającej wirusa w surowicy  $10^3$  gEq/mL).

U chorych dzieci występowały także niskie lub niewykrywalne poziomy przeciwciał IgG. Pojedyncze badania wskazywały na wiremę HHV-6 lub CMV jako niezależne czynniki ryzyka BK-HC. Do stwierdzenia BK-HC wymagana jest kliniczna i laboratoryjna triada objawów zapalenia pęcherza moczowego (objawy dysuryczne, ból w podbrzuszu), makroskopowy krwimocz, oraz wysokie miano wirusa BK w moczu ( $>7 \log_{10}$  kopii/ml). Konieczne jest wykluczenie innych możliwych przyczyn. Ocena i monitorowanie miana wirusa BK może być istotne w dalszym leczeniu pacjentów, u których stwierdzono BK-HC. Badanie przesiewowe bezobjawowych pacjentów po przeszczepieniu nie jest zalecane, ponieważ dotychczas nie ustalono postępowania wyprzedzającego.

Profilaktyka BK-HC opiera się na intensywnym nawadnianiu, diurezie wymuszonej, płukaniu pęcherza moczowego zmierzającego do redukcji uszkodzenia śluzówki, szczególnie przy stosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego opartego na cyklofosfamidzie, busulfanie czy napromienianiu całego ciała. Specyficzna profilaktyka przeciwwirusowa nie jest dostępna, a stosowanie antybiotyków z grupy fluorochinolonów nie jest zalecane ze względu na brak znaczącego wpływu na replikację wirusa BK i stopień ciężkości BK-HC oraz ryzyko selekcji szczepów bakterii opornych. Leczenie opiera się na najlepszej terapii wspomagającej, intensywnym nawadnianiu, irygacji pęcherza. Stosuje się także przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, leczenie przeciwkrwotoczne i przeciwbólowe. Zysk z redukcji leczenia immunosupresyjnego nie jest jasny. Leczenie antywirusowe za pomocą dożylnego cydofowiru można rozważać, choć brak jest randomizowanych badań potwierdzających jego skuteczność. Ze względu na małą ilość przeprowadzonych badań trudno też ocenić niespecyficzne środki mające na celu przyspieszenie procesu gojenia uszkodzonego nabłonka urotelialnego. Nie zaleca się również stosowania innych sposobów leczenia, takich jak dopęcherzowe podawanie hialuronianu sodu, dożylnie stosowanie koncentratu czynnika XIII, podawanie leflunomidu, estrogenów, komórek mezenchymalnych i immunoterapii.

## Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients

Ning S, Wei W, Li J, et al.

J Cancer. 2018; 9(3): 494-501. doi: 10.7150/jca.21562

Opracowała: Agata Kowalska

Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach

Niezależnie od postępu medycyny, szybkie rozpoznanie nowotworów układu pokarmowego pozostaje poważnym problemem diagnostycznym. Większość nowotworów żołądka i jelit, wykrywanych jest w późnym stadium zaawansowania klinicznego, w którym możliwości terapeutyczne są ograniczone, a rokowanie chorych złe.

Prowadzone badania, zwróciły uwagę na możliwość wykorzystania nowych testów diagnostycznych wykorzystywanych we wcześniejszym rozpoznaniu nowotworów układu pokarmowego. W prezentowanych badaniach omówiono wartość diagnostyczną kinazy tymidynowej 1 (TK1), antygenu rakowo-łożdowego (CEA), antygenu CA19-9 i CA 72-4 w rozpoznaniu raka żołądka, jelita grubego i odbytnicy.

TK1 jest enzymem ważnym dla syntezy i naprawy DNA. Według najnowszych doniesień aktywność TK1 w surowicy może być niezależnym biomarkerem proliferacji nowotworów. Oznaczenie stężenia TK1 pozwala na ocenę szybkości wzrostu guza i ustalenie rokowania pacjenta. Może służyć również do monitorowania terapii onkologicznej.

Do badania zakwalifikowano 513 pacjentów onkologicznych (328 mężczyzn i 185 kobiet) z rozpoznaniem rakiem żołądka (n=169) rakiem jelita grubego (n=177) lub rakiem odbytnicy (n=167). Grupę kontrolną stanowiło 75 zdrowych ochotników.

Materiałem do badań była surowica krwi pozyskana od badanych po ustaleniu rozpoznania, ale przed wdrożeniem leczenia. Stężenia CA 19-9, CA 72-4 i CEA oznaczono metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA). Stężenie TK1 oceniano wykorzystując reakcję wiązania antygenów przez specyficzne przeciwciała na błonie nitrocelulozowej.

W badaniu wykazano, że stężenie TK1 było istotnie wyższe u chorych na raka aniżeli u osób zdrowych. Poziom TK1 był istotnie związany ze stopniem zaawansowania nowotworu, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. U pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego stężenie TK1 było wyższe aniżeli u pacjentów w I/II stadium klinicznym. Wykazano również, że stężenie kinazy wzrasta wraz z wiekiem, ale nie jest zależne od płci. Doświadczenie nie potwierdziło zależności pomiędzy stężeniem TK1 a poziomem innych markerów nowotworowych. Oznaczenie wartości kinazy tymidynowej nie było przydatne w różnicowaniu różnych typów nowotworów układu pokarmowego.

Badanie wykazało również istotnie wyższe stężenie CA 19-9 i CA 72-4 u chorych onkologicznych w stosunku do osób zdrowych. Stężenie CEA było istotnie statystycznie różne od poziomu ozna-

czanego w grupie kontrolnej tylko w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego. Zaobserwowano dużą rozbieżność wyników we wszystkich badanych grupach.

Autorzy badania sugerują, że ocena aktywności TK1 w surowicy może być niezależnym markerem nowotworowym raka żołądka i jelita grubego. Równoczesne oznaczenie poziomu TK1, CA 19-9 i CA72-4 i CEA pozwala z jeszcze wyższą czułością wykryć zmianę nowotworową. Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą na wykrycie bardziej specyficznego markera, różnicującego różne typy nowotworów układu pokarmowego.

