

Decreased pretherapy serum apolipoprotein A-I is associated with extent of metastasis and poor prognosis of non-small-cell lung cancer

Shi H, Huang H, Pu J, et al.

Oncotargets and Therapy 2018; 11: 6995-7003.

Streszczenie opracowała:

Zofia Stasik

Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów związanych z chorobami nowotworowymi na świecie. Obecnie, pomimo postępów w leczeniu raka płuca odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza 15%, przypisywane jest to zbyt późnemu rozpoznaniu, ponad 70% chorych diagnozowanych jest w stadiach zaawansowanych choroby. Około 85% nowotworów płuc stanowi rak niedrobnokomórkowy (NSCLC; *non-small-cell lung cancer*). Pomimo, że znanych jest szereg biomarkerów prognostycznych dla NSCLC, jednak z powodu ich niezadowalającej czułości i swoistości diagnostycznej nadal poszukuje się nowych. W badaniach ostatnich lat wykazano, że czynnikiem mającym istotny wpływ na przeżycie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest cholesterol a zwłaszcza frakcja HDL. Zainteresowanie badaczy wzbudza także apolipoproteina A-I (ApoA-I). Opisano przeciwzapalne, antyoksydacyjne i antyapoptyczne działanie ApoA-I/HDL. Ostatnio, w obszernej metaanalizie wykazano, że wzrost poziomu HDL o każde 10 mg/dl obniża ryzyko zachorowania na raka o 36%. Zaś w szeregu prac klinicznych, stwierdzano odwrotną korelację pomiędzy stężeniem ApoA-I, a ryzykiem zachorowania na nowotwór. Celem podjętych przez autorów badań była ocena wartości prognostycznej oznaczeń ApoA-I u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Badania ApoA-I, CRP i albuminy przeprowadzono przed leczeniem u 325 chorych na raka płuca oraz u 312 osób zdrowych. Czas obserwacji wyniósł 1-60 miesięcy, przy czym z badania wykluczono chorych, którzy zmarli z przyczyn innych niż choroba nowotworowa. W porównaniu z grupą kontrolną u chorych na NSCLC stwierdzono istotnie niższy poziom ApoA-I ($1,22 \pm 0,27$ vs $1,46 \pm 0,22$; $p < 0,0001$). Analizowano także poziom ApoA-I w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stężenie CRP i albuminy oraz parametry kliniczne tj. stan ogólny oceniany według *performance status* (PS), BMI, stadium zaawansowania choroby, typ histologiczny guza oraz ilość przerzutów odległych. Istotnie niższe stężenia ApoA-I stwierdzano u chorych z poziomem CRP powyżej 10 mg/l ($p=0,046$), poziomem albuminy ≤ 35 g/l ($p=0,040$), stadium zaawansowania III-IV ($p=0,004$), w gorszym stanie ogólnym PS 2-4 ($p=0,007$) oraz u chorych z wieloogniskowymi przerzutami odległymi (>2 ogniska) ($p=0,0001$). Na podstawie krzywej ROC wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla ApoA-I, który wynosił 1,26 g/l (pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło $AUC=0,69$,

$CI=0,54-0,65$) przy 75% swoistości i 59% czułości diagnostycznej. Obniżony poziom ApoA-I korelował ze skróceniem czasu przeżycia chorych. Na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdzono, że różnica pomiędzy medianami przeżycia w grupach wyodrębnionych ze względu na stężenie ApoA-I była istotna statystycznie. U chorych z niższymi od 1,26 g/l ApoA-I mediana przeżycia wynosiła 16,45 miesiąca, podczas gdy, u tych z wyższymi wartościami ApoA-I 20,9. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poziom ApoA-I ($HR=0,761$, $p=0,030$), CRP ($HR=1,273$, $p=0,038$), PS ($HR=1,486$, $p=0,016$) oraz ilość przerzutów odległych ($HR=1,394$, $p=0,009$) są istotnymi, niezależnymi czynnikami prognostycznymi. Według autorów, ApoA-I jest ogólnie dostępnym i stosunkowo niedrogim testem, który można wprowadzić do badań rutynowych jako nowy czynnik rokowniczy u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors – a nomogram-based analyses

Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al.

J Gynecol Oncol 2018; 29 (3): e40.

Streszczenie opracowała:

Ewa Wójcik

Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

Do podstawowych metod leczenia pierwotnego raka jajnika zalicza się postępowanie skojarzone obejmujące leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię z zastosowaniem pochodnych platyny. Jednak pomimo wdrażania różnych schematów pierwotnej terapii ocenia się że u 75 – 80% chorych dochodzi do wznowy procesu nowotworowego. Główną metodą leczenia nawrotów jest podawanie różnych schematów konsolidacyjnej chemioterapii. Jednak u znacznego odsetka chorych ze wznową, ze względu na słabe efekty stosowanych form terapii jak i stosunkowo szybko po leczeniu pogarszającą się jakość życia, rozważa się wyselekcjonowanie chorych mogących uzyskać korzyści z powtórnej operacji cytoredukcyjnej. Prowadzone przez Niemieckie Stowarzyszenie Onkologii Ginekologicznej (AGO) badania tzw. DESKTOP I potwierdziło możliwość wydłużenia przeżycia całkowitego chorych jeśli wykonany zabieg był radykalny. Sugerowano, aby kwalifikować do zabiegów chore w dobrym stanie ogólnym, bez choroby resztkowej po pierwszej operacji i bez wodobrzusza. Natomiast wg opinii innych badaczy (MSK: Memorial Sloan Kettering) w ocenie prawdopodobieństwa osiągnięcia optymalnej cytoredukcji pomocne może być określenie miejsca nawrotu i liczby ognisk przerzutowych (pojedyncze lub wielokrotne przerzuty wewnątrz-

otrzewnowe, przerzuty zaotrzewnowe, czy zrakowacenia otrzewnej) oraz czasu wolnego od progresji.

Celem pracy była ocena wartości predykcyjnej kryteriów AGO-OVAR i MSK u chorych z nawrotowym rakiem jajnika.

Badanie przeprowadzono u 194 chorych z nawrotowym rakiem jajnika. W pierwotnym rozpoznaniu przeważały chore w III stadium zaawansowania wg FIGO (71,6%), z surowiczym typem nowotworu (72,2%) i w dobrym stanie ogólnym (PS 0 wg ECOG – u 77,8%). U 87,1% przeprowadzono powtórny operację cytoredukcyjną, z tego całkowitą u 61,1%. Poziom CA 125 oznaczono tylko podczas pierwotnej diagnostyce, mediana wynosiła 103 UI/L, a dolny i górny kwartyl – odpowiednio: 42 i 234 UI/L. W dalszych badaniach nie oceniano przydatności poziomu CA 125 w momencie reaktywizacji procesu nowotworowego w kwalifikacji chorych do wtórnej cytoredukcji. Istotnie lepszym rokowaniem cechowały się chore z radykalnie przeprowadzoną pierwotnie operacją, bez wodobrzusza, z czasem wolnym od progresji powyżej 12 miesięcy. Mediana przeżycia chorych z całkowitą wtórną cytoredukcją wynosiła 40,5 miesięcy podczas gdy u chorych z nieradykalnym zabiegiem tylko 23 miesiące. Opracowane nomogramy dowodzą również, że prawdopodobieństwo całkowitej cytoredukcji podczas wtórnego zabiegu u chorych w gorszym stanie sprawności, z wodobrzuszem i chorobą resztkową po pierwotnej operacji wynosi 50-55%. Prawdopodobieństwo całkowitej cytoredukcji wykonane u chorych ze zrogowacieniem otrzewnej oraz w przypadkach, gdy czas wolny od progresji jest krótszy od 12 miesięcy oceniono natomiast na 40-45%. W opinii badaczy połączenie opisanych powyżej dwóch modeli diagnostycznych przyczyni się do opracowania kryteriów zwiększających korzyści z przeprowadzenia wtórnej operacji cytoredukcyjnej u chorych z nawrotowym rakiem jajnika.

Serum VEGF levels in the early diagnosis and severity assessment of non-small cell lung cancer

Yanzhen Lai, Xueping Wang, Tao Zeng, et al.

Journal of Cancer 2018, 9(9); 1538-1547. doi: 10.7150/jca.23973

Streszczenie opracowała:

Malwina Czech

Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach

Rak płuca stanowi główną przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych. Rokowanie chorych na ten nowotwór jest złe, 5-letnie przeżycia szcuje się na ok.15%. W klasyfikacji histologicznej wyróżnia się dwa podtypy raka płuca: niedrobnokomórkowy (NSCLC) oraz drobnokomórkowy (SCLC). Około 24% NSCLC rozpoznaje się we wczesnym stadium zaawansowania (choroba lokalna, stadium I lub II), natomiast 67% rozpoznaje się w bardziej zaawansowanych stadiach. Odsetek przeżyć 5-letnich chorych zdiagnozowanych w stadium I lub II wynosi 71%, podczas gdy u chorych w stadium IV zaawansowania 2%. Zgodnie z wytycznymi National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), marke-

rami użytecznymi w diagnostyce klinicznej NSCLC są: antygen rakowo-płodowy CEA, antygen nowotworowy CA125 i fragmenty cytokeratyny 19 – CYFRA 21.1. Jednak ze względu na niską czułość diagnostyczną (50-60%), pomimo selektywnie wysokiej swoistości diagnostycznej (ok. 90%), wymienione markery nie spełniają wymagań diagnostyki klinicznej. U chorych na raka płuca ciągle trwają poszukiwania markerów cechujących się większą użytecznością diagnostyczną. Wydaje się, że taką rolę może pełnić naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) silnie skorelowany z nieprawidłową angiogenezą. W przedstawionej pracy porównano wyniki oznaczeń VEGF, CEA, CA125 i CYFRA 21.1 u chorych na NSCLC i chorych z łagodnymi guzkami płucnymi (BPN), z grupą kontrolną (HC) jak również przeanalizowano zależność pomiędzy stężeniem VEGF a występowaniem mutacji EGFR.

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 180 pacjentów z NSCLC, 136 pacjentów z łagodnymi guzkami płucnymi oraz 119 osób grupy kontrolnej. Poziom VEGF w surowicy oznaczano za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA. Do analizy stężenia CEA, CA125 i CYFRA 21.1 wykorzystano metodę elektrochemiluminescencji i analizator Cobas-E-602 firmy Roche. Do badań wykorzystano krew obwodową pobieraną do próbek bez antykoagulantu. W ciągu 30 minut od pobrania próbki krwi odwirowano przy 3000 rpm w temperaturze pokojowej przez 10 minut. Następnie supernatant podzielono na próbki o objętości 200 µl i przechowywano w temperaturze – 80 °C aż do wykonania testów. DNA wyekstrahowano z chirurgicznie wyciętych tkanek guza o grubości 10 mm. Aby uzyskać genomowe DNA zastosowano zestaw QiAmp DNA Mini. Mutacje EGFR wykrywano za pomocą EGFR Scorpions Kit.

Wyniki: Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) cechowali się istotnie wyższym stężeniem VEGF w surowicy w porównaniu do chorych z BPN i HC (p <0,0001). Mediana stężenia VEGF w surowicy u pacjentów z NSCLC wynosiła 146,23 ± 95,11 pg/ml i była istotnie wyższa w porównaniu do u pacjentów z BPN 41,15 ± 24,56 pg/ml i HC 35,9 ± 23,49 pg/ml. Przeanalizowano ponadto związek pomiędzy stężeniem VEGF w surowicy, a obrazem klinicznym pacjentów z NSCLC. Wykazano, że pacjenci z chorobą w stadium [T3-T4] mieli znacząco wyższy poziom VEGF w surowicy 212,2 ± 104,3 pg/ml w porównaniu do pacjentów w stadium choroby [T0-T2]: 126,3 ± 114,8 pg/ml, p <0,0001. Stwierdzono również związek pomiędzy stężeniem VEGF a stopniem złożoności i zaawansowaniem choroby. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poziomem VEGF a wiekiem i płcią.

W celu określenia użyteczności diagnostycznej VEGF u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz porównania stężenia VEGF z innymi biomarkerami: CEA, CA125 i CYFRA 21-1 wykreślono krzywe ROC. Użyto binarnej regresji logistycznej, aby zbadać, czy czułość i specyficzność diagnostyczna mogłaby zostać poprawiona przez kombinację czterech markerów: VEGF, CEA, CA125 i CYFRA 21-1. Potwierdzono nieznacznie lepszą optymalną użyteczność diagnostyczną modelu u pacjentów z NSCLC w porównaniu do grupy zdrowej [AUC: NSCLC vs. HC = 0,921 (0,890-0,952)] oraz NSCLC do grupy z łagodnymi guzkami płuc [AUC: NSCLC vs. BPN = 0,916 (0,882-0,949)], w porównaniu z samym VEGF. Przeanalizowano ponadto rolę VEGF we wczesnej

diagnostyce NSCLC – w stadium I i II. Stwierdzono, że ze wszystkich ocenianych biomarkerów, VEGF wykazywał najlepszą użyteczność diagnostyczną. Pola powierzchni pod krzywymi ROC dla VEGF były największe i wynosiły odpowiednio: NSCLC vs. HC = 0,747 (0,641-0,781) i NSCLC vs. BPN = 0,765 (0,697-0,833)]. W porównaniu do VEGF, model czterech markerów: VEGF, CEA, CA125 i CYFRA 21, opracowany w grupie chorych we wczesnym stadium zaawansowania, względem grupy referencyjnej jak i osób z niezłośliwymi zmianami w płucach, cechował się największą użytecznością diagnostyczną [AUC odpowiednio: NSCLC vs. HC = 0,872 (0,822-0,923) i NSCLC vs. BPN = 0,869 (0,818-0,921)].

Nie wykazano aby obecność mutacji EGFR w istotny sposób wpływała na poziom VEGF w surowicy krwi. Nie stwierdzono różnicy w poziomach VEGF pomiędzy grupą z mutacją EGFR a grupą typu dzikiego ($p=0,187$). Brak było także istotnych różnic w stężeniu VEGF pomiędzy podgrupami z mutacjami w eksonie 19 i eksonie 21 ($p = 0,425$).

W opinii badaczy, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, VEGF prezentuje stosunkowo wysoką czułość i swoistość diagnostyczną i wydaje się być użytecznym markerem diagnostycznym. Poziom VEGF w surowicy krwi nie jest związany z mutacją EGFR.

