

Wartość predykcyjna wskaźników stanu zapalnego (NLR, LMR, PLR) u chorych na raka jajnika

Predictive value of systematic inflammatory response biomarkers (NLR, LMR, PLR) in patients with ovarian cancer.

Urszula Rychlik¹, Wiktor Szatkowski², Paweł Blecharz², Jerzy Jakubowicz³, Ewa Wójcik¹,
Jadwiga Tarapacz¹, Katarzyna Brandys¹, Zofia Stasik¹, Beata Kala¹, Jan K. Kulpa¹

¹Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Onkologii, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Streszczenie

Wprowadzenie: Celem badań była ocena wartości predykcyjnej wskaźników wyliczanych na podstawie wyjściowych wyników badań podstawowych parametrów hematologicznych: bezwzględnej liczby neutrofilii, limfocytów, monocytów i płytek krwi (NLR, LMR, PLR) u chorych na raka jajnika oraz ich zgodności z oceną odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. bezpośrednio po leczeniu I linii.

Materiał i metody: Badania hematologiczne wykonano przed leczeniem u 145 chorych na raka jajnika przed chemioterapią 1 rzutu. Po leczeniu dokonano oceny reakcji na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. u wszystkich chorych.

Wyniki: Bezpośrednio po leczeniu u 70 (48,3%) chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie choroby. Z tej grupy w okresie 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u 22 (31,4%) chorych stwierdzono objawy progresji. W grupie CR z cechami progresji: wysokie wartości NLR miało 17 (77,2%) a PLR – także 17 (77,2%) chorych. W porównaniu do pozostałych 48 (68,6%) chorych z CR (bez progresji po 12 miesiącach) wysokie wartości NLR i PLR miało odpowiednio 21 (43,8%) i 17 (35,4%) chorych. Niskie LMR obserwowano u 16 (72,7%) chorych z progresją i u 16 (33,3%) bez progresji.

Podsumowanie: Wysokie NLR i PLR oraz niskie LMR przed rozpoczęciem leczenia wiążą się ze znamiennej większym ryzykiem progresji choroby u chorych, u których ogólna odpowiedź na leczenie została oceniona jako CR.

Summary

Introduction: The aim of the study was to assess the prognostic value of indicators calculated on the basis of initial hematology test results of neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet counts (NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio) in patients with ovarian cancer and their compliance with the overall response to treatment.

Materials and methods: Hematological tests were performed before first course of first-line chemotherapy in 145 patients with ovarian cancer. Response to treatment was assessed according to the RECIST1.1 criteria in all patients.

Results: After the completion of first-line treatment, 70 (48.3%) patients had a complete response (CR) to the therapy. In this group, progression of disease occurred in 22 (31.4%) patients during 12 months of follow-up. In the CR group with progression, 17 (77.2%) presented high NLR and PLR levels. Among 48 (68.6%) patients with CR without progression after 12 months of follow-up, high levels of NLR and PLR were observed in 21 (43.8%) and 17 (35.4%) of them, respectively. Low LMRs were observed in 16 (72.7%) patients with progression and 16 (33.3%) without progression.

Conclusion: High levels of NLR and PLR and low levels of LMR before treatment seems to predict 12-month disease progression in patients with complete response to first-line treatment.

Słowa kluczowe: rak jajnika, hematologiczne wskaźniki stanu zapalnego, NLR, LMR, PLR

Key words: Ovarian cancer, hematological indices of inflammatory, NLR, LMR, PLR

Wprowadzenie

Rak jajnika zajmuje pod względem częstości zachorowań 7 miejsce wśród nowotworów złośliwych u kobiet, przy czym podkre-

śla się pewien wpływ statusu ekonomicznego na różnice w tych wskaźnikach pomiędzy poszczególnymi regionami świata. O ile w Południowej i Zachodniej Afryce częstość zachorowań ocenia-

na jest na poziomie 3,8/ 100 000 kobiet, to w krajach Północnej Europy na 11,8/100 000 [1]. U blisko 70% choroba rozpoznawana jest w zaawansowanych stadiach. Podkreśla się natomiast wysokie wskaźniki umieralności z powodu tego nowotworu. O ile we wczesnych stadiach zaawansowania odsetki przeżyć 5-cio letnich stwierdza się u ponad 80%, to w grupie chorych w zaawansowanych stadiach odsetki przeżyć 5-cio letnich wynoszą 15 – 30% [2]. Do czynników mających wpływ na rokowanie chorych oraz dobór optymalnego leczenia raka jajnika zalicza się: stopień zaawansowania, typ histologiczny guza, stopień zróżnicowania histopatologicznego, a także wielkość resztkowego guza po zabiegach cytoredukcyjnych, jak i wiek chorych. Raka jajnika cechuje znaczna heterogenność [3]. Ok. 70% stanowią raki surowicze, wykazujące różny stopień histologicznego zróżnicowania, a do pozostałych należą raki endometrioidalne, jasnokomórkowe, śluzowe, guzy Brennera oraz mieszane. Ok. 90% surowicznych raków jajnika stanowią guzy niskozróżnicowane (HG-SOE; *high-grade serous ovarian carcinoma*), cechujące się znaczną agresywnością, wymagające kompleksowego leczenia. Jedynie ok. 10% raków surowicznych zaliczanych jest do nowotworów dobrze zróżnicowanych (LG-SOE; *low-grade serous ovarian carcinoma*) o wyraźnie lepszym rokowaniu [4]. Wyniki analiz klinicznych, histologicznych i molekularnych dały podstawę do wysunięcia sugestii dla wyodrębnienia dwóch modeli kancerogenezy jajnika. Do typu I zaliczane są dobrze zróżnicowane raki (LG-SOE): surowicze, endometrioidalne, jasnokomórkowe i rozwijające się z dobrze rozpoznanych zmian prekursorowych, takich jak raki graniczne czy endometrioza, cechujące się powolnym wzrostem i niską zdolnością do tworzenia przerzutów. Do nowotworów typu II zalicza się natomiast niskozróżnicowane raki (HG-SOE): surowicze i endometrioidalne, mięsakeraki i niezróżnicowane. Nowotwory zaliczane do tego typu cechują się szybkim wzrostem, znaczną agresywnością i złym rokowaniem [5, 6]. Zasadnicza terapia raka jajnika ma charakter skojarzony, obejmuje leczenie chirurgiczne oraz uzupełniającą chemioterapię, która zazwyczaj składa się z szeregów linii. Ograniczenie do leczenia chirurgicznego może być rozważone tylko u chorych w I stadium zaawansowania klinicznego, z guzem dobrze zróżnicowanym, po uprzedniej weryfikacji zmian w obrębie węzłów chłonnych miednicznych oraz okołoaortalnych.

W pierwszej linii standardem systemowego leczenia raka jajnika jest podanie 6 serii karboplatyny z paklitakselem – najczęściej do 4 tygodni po zabiegu operacyjnym [7]. Niestety, u większości pacjentek dochodzi do nawrotu choroby, w różnym czasie od zakończenia chemioterapii I linii. Dotychczas nie scharakteryzowano w pełni skutecznych czynników pozwalających na przewidywanie odpowiedzi na stosowane leczenie. Problemy dotyczące oceny oszacowania ryzyka nawrotu choroby po zakończeniu leczenia I linii stanowią przedmiot ostatnich badań we współczesnej onkologii. Dotyczą również sfery badań laboratoryjnych, zarówno parametrów odnoszących się do samego nowotworu, takich jak markery nowotworowe, niektóre czynniki wzrostu, ale także wielu wskaźników opisujących zaburzenia homeostazy ustrojowej,

do jakich może dochodzić w organizmie chorych w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór [8].

W diagnostyce raka jajnika istotne znaczenie przypisuje się wynikom oznaczeń antygenu nowotworowego CA 125 i antygenu HE4 [9, 10, 11, 12]. Pomocna może być ocena RMI (*Risk Malignancy Index*) i ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) uwzględniających przy ich wyliczaniu oprócz stężenia markerów, stan hormonalny badanych (wiek), wyniki badań USG [13]. Stężenia CA 125 i HE4 pozostają w wyraźnej zależności względem stadium zaawansowania oraz stopnia złośliwości histologicznej [9-12]. Wyniki tych badań wykorzystywane są w różnicowaniu raka jajnika i zmian niezłośliwych zlokalizowanych w obrębie miednicy mniejszej, a także w monitorowaniu leczenia chorych, wykrywaniu nawrotu choroby. Istotna wartość przypisywana jest również badaniom markerów w ocenie rokowania chorych [14]. Jednak diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych nie ogranicza się wyłącznie do badań markerów nowotworowych [15]. Wśród szerokiego panelu badań laboratoryjnych związanych z odpowiedzią organizmu gospodarza, w aspekcie oceny rokowania u chorych na nowotwory, istotna rola przypisywana jest różnym hematologicznym i biochemicznym parametrom, jak i wyliczonym na ich podstawie wskaźnikom stanu zapalnego. Wyniki szeregu badań doświadczalnych, epidemiologicznych, klinicznych dokumentujące istotne zależności pomiędzy nowotworami a rozwijającym się stanem zapalnym były podstawą dla wysunięcia koncepcji systemowej odpowiedzi zapalnej i jego wykorzystania w ocenie rokowania chorych na nowotwory. Celem prezentowanych badań była analiza kształtowania się wskaźników stanu zapalnego NLR, LMR i PLR wyliczanych w oparciu o bezwzględną liczbę neutrofilii, limfocytów, monocytów i płytek krwi u chorych na raka jajnika przed leczeniem i oceny ich użyteczności, jako czynnika predykcyjnego w przewidywaniu odpowiedzi tych chorych na leczenie.

Materiał i metody

Badania morfologii krwi przeprowadzono przed leczeniem u 145 chorych z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika w różnych stadiach zaawansowania klinicznego oraz w grupie referencyjnej 34 kobiet z niezłośliwymi guzami jajnika (BOT) w zbliżonym do chorych przedziale wieku (tab. I).

Tabela I. Charakterystyka grup badanych.

Rak jajnika /surowiczny, śluzowy, endometrioidalny, mieszany/	n = 145
• Wiek w latach (średnia)	58
Klasyfikacja kliniczna wg FIGO:	
• I	18 (12,4%)
• IIA + IIB	5 (3,4%)
• IIC	3 (2,1%)
• III	97 (66,9%)
• IV	22 (15,2%)
Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.	
• Całkowita odpowiedź (CR)	70 (48,3%)
• Częściowa odpowiedź (PR)	42 (28,9%)
• Stabilizacja choroby (SD)	12 (8,3%)
• Progresja choroby (PD)	21 (14,5%)
Niezłośliwe guzy jajnika (BOT) /cysty/	n = 34
• Wiek w latach (średnia)	45

Badania morfologii krwi wykonywano na automatycznym analizatorze hematologicznym Advia 2120 (Siemens Healthcare). Dla każdej z badanych wyliczono wskaźnik NLR jako stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do bezwzględnej liczby limfocytów, wskaźnik LMR jako stosunek bezwzględnej liczby limfocytów do bezwzględnej liczby monocytów oraz wskaźnik PLR jako stosunek liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów. W opracowaniu statystycznym wyników dla oceny istotności różnic pomiędzy badanymi grupami korzystano z nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya. W analizie zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami posługiwano się rachunkiem korelacji i regresji prostoliniowej. U wszystkich chorych dokonano oceny odpowiedzi na leczenie wg kryterium RECIST 1.1. [16] po zakończeniu leczenia I-szej linii.

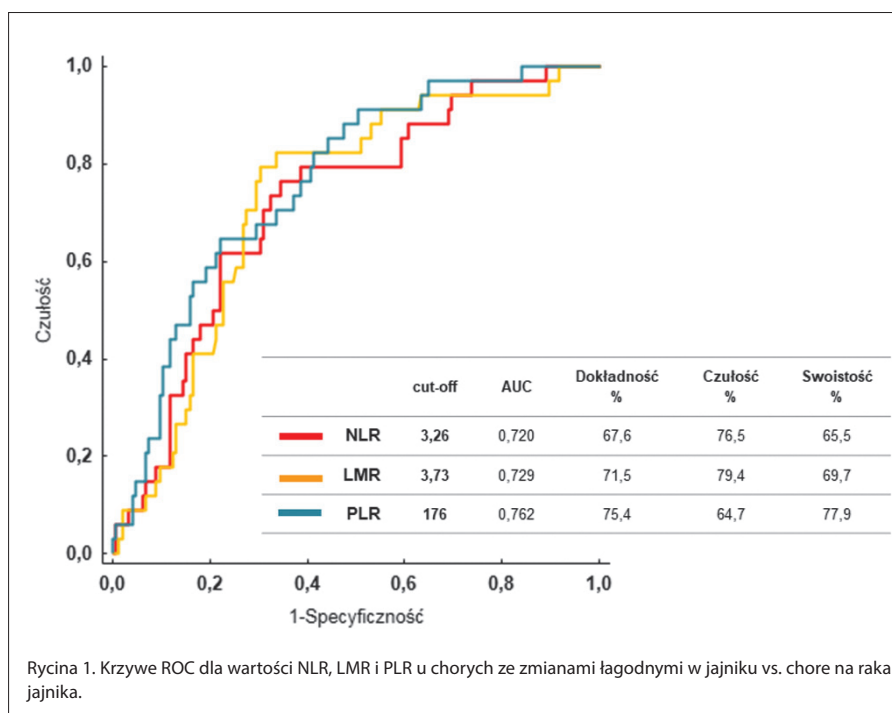
Wyniki

U chorych na raka jajnika przed leczeniem w porównaniu do grupy referencyjnej (BOT) obserwowano istotnie wyższą liczbę: leukocytów, neutrofilii, monocytów i płytek krwi oraz istotnie niższą liczbę limfocytów a także istotnie wyższe wartości wyliczanych wskaźników NLR i PLR oraz istotnie niższe LMR (tab. II). Analiza przebiegu krzywych ROC dla NLR, LMR i PLR u chorych względem BOT wykazała zbliżoną wielkość pól pod ich powierzchnią a wyznaczone optymalne wartości odcinające, czułości i swoistości diagnostycznej wynosiły odpowiednio dla: NLR=3,26 (76,5 %, 65,5%), LMR=3,73 (79,4%, 69,7%), PLR=176 (64,7%, 77,9%) (ryc. 1). Odsetki wyników powyżej (NLR, PLR) lub poniżej (LMR) przyjętych wartości odcinających dla grupy referencyjnej (BTO) przedstawiono na rycinie 2.

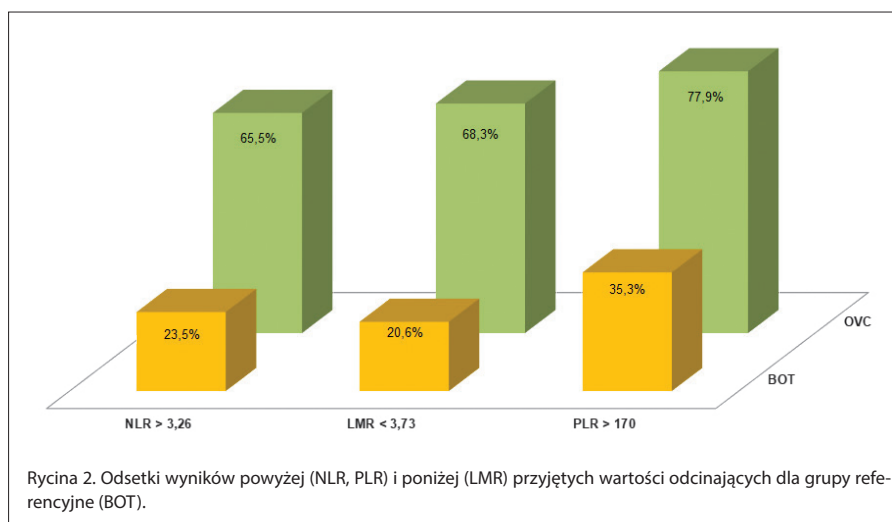
Wartości badanych wskaźników wykazywały istotne zależności względem stadium zaawansowania procesu nowotworowego (tab. III). Chore zostały podzielone na dwie grupy, grupę I stanowiły chore z nowotworem ograniczonym do jajników lub szerzącym się do miednicy ale bez obecności komó-

Tabela II. Poziom analizowanych parametrów w grupie referencyjnej i w grupie chorych na raka jajnika przed leczeniem I-linii.

Parametr		BOT	Rak jajnika	P =	
WBC	[x10 ⁹ /l]	Mediana	7,18	8,20	0,0132
		Zakres	3,51 – 13,28	3,86 – 16,67	
Neutrofile	[x10 ⁹ /l]	Mediana	4,50	5,99	0,0014
		Zakres	2,13 – 10,11	1,75 – 13,15	
Limfocyty	[x10 ⁹ /l]	Mediana	1,82	1,42	0,0064
		Zakres	0,53 – 2,96	0,50 – 3,44	
Monocyty	[x10 ⁹ /l]	Mediana	0,41	0,46	0,0046
		Zakres	0,22 – 1,02	0,18 – 0,96	
PLT	[x10 ⁹ /l]	Mediana	268	362	0,0000
		Zakres	143 – 394	176 – 1493	
NLR		Mediana	2,59	3,78	0,0001
		Zakres	0,88 – 7,22	0,66 – 15,75	
LMR		Mediana	4,20	3,04	0,0000
		Zakres	1,71 – 8,96	0,76 – 9,21	
PLR		Mediana	154	246	0,0000
		Zakres	59 – 451	74 – 1 468	



Rycina 1. Krzywe ROC dla wartości NLR, LMR i PLR u chorych ze zmianami łagodnymi w jajniku vs. chore na raka jajnika.



Rycina 2. Odsetki wyników powyżej (NLR, PLR) i poniżej (LMR) przyjętych wartości odcinających dla grupy referencyjnej (BOT).

Tabela III. Poziom wskaźników stanu zapalnego u chorych na raka jajnika w zależności od zaawansowania choroby wg FIGO.

Parametr FIGO		OVC		BOT vs. FIGO	BOT vs. FIGO	I+IIA+IIB vs.
		I + IIA + IIB FIGO	IIC + III + IV	I+IIA+IIB P =	IIC+III+IV P =	IIC+III+IV P =
NLR	Mediana	3,08	3,99	NS	0,0000	0,0198
	Zakres	1,15 – 9,40	0,67 – 15,75			
LMR	Mediana	4,15	2,90	NS	0,0000	0,0089
	Zakres	1,68 – 7,76	0,76 – 9,21			
PLR	Mediana	199	278	NS	0,0000	0,0010
	Zakres	74 – 667	94 – 1468			

Tabela IV. Poziom wskaźników stanu zapalnego w grupie chorych na raka jajnika w zależności od oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Parametr CR		OVC		BOT vs. CR	BOT vs.	CR vs.
		PR+SD+PD		P =	PR+SD+PD P =	PR+SD+PD P =
NLR	Mediana	3,32	4,3	0,0427	0,0000	0,0000
	Zakres	0,66 – 12,36	1,23 – 15,75			
LMR	Mediana	3,40	2,63	0,0140	0,0000	0,0001
	Zakres	1,25 – 9,21	0,76 – 9,19			
PLR	Mediana	211	312	0,0049	0,0000	0,0000
	Zakres	74 – 1066	114 – 1468			

Tabela V. Poziom wskaźników stanu zapalnego w grupie chorych na raka jajnika z całkowitą remisją u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 m-cy od rozpoczęcia leczenia w porównaniu do grupy z CR bez progresji.

Parametr		CR		P =
		bez progresji N=48	progresja N=22	
NLR	Mediana	3,07	3,75	0,0320
	Zakres	0,66 – 6,57	1,46 – 12,36	
LMR	Mediana	3,64	2,78	0,0087
	Zakres	1,93 – 9,21	1,25 – 8,55	
PLR	Mediana	198	280	0,0007
	Zakres	74 – 476	120 – 1 066	

rek nowotworowych w płynie z otrzewnej, grupę II stanowiły pozostałe chore. Najwyższą różnicę pomiędzy tak wyodrębnionymi grupami stwierdzono w wartościach PLR ($p=0,0010$). W zależności od stadium zaawansowania choroby obserwowano również istotne różnice w częstości podwyższonych wyników (ryc. 3). O ile wysokie NLR miało 43,5% a PLR 65,2% chorych w stadium FIGO (I-II), to w grupie (IIC-IV) odpowiednio: 79,7% i 80,3%. Niższe wartości LMR obserwowano u 43,5% chorych w stadiach mniej zaawansowanych i u 73,0% pozostałych chorych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w grupach wyodrębnionych ze względu na stopień złośliwości histologicznej. Istotnie wyższe wartości PLR miały chore, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych.

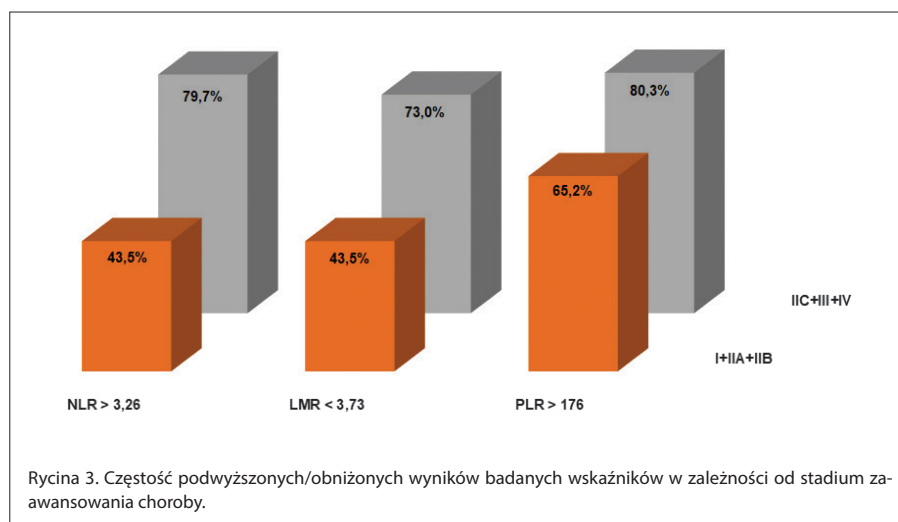
Stwierdzano ponadto istotne różnice w poziomach badanych wskaźników w zależności od oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie (tab. IV). Obserwowano znacząco niższe wartości NLR i PLR oraz znacząco wyższe wartości LMR w grupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie w porównaniu do tych, które odpowiedziały częściowo, lub stwierdzono stabilizację choroby lub doszło do progresji choroby.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) uzyskano u 48,3%, w tym u 31,4% chorych z tej grupy w ciągu 12 miesięcy doszło do progresji choroby. Chore z progresją miały istotnie wyższe wartości NLR i PLR, oraz istotnie niższe wartości LMR (tab. V). Na podstawie analizy przebiegu krzywych ROC wyznaczono wartości dyskryminacyjne dla oceny ryzyka progresji choroby w ciągu 12 miesięcy u chorych z CR (ryc. 4). W grupie chorych ocenionych jako CR, ale u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy

od zakończenia leczenia I-linii, wartości $NLR > 3,18$, $PLR > 217$ lub $LMR < 3,29$ miały odpowiednio 77,2%, 77,2%, 72,7%, w porównaniu do pozostałych odpowiednio: 43,8%, 35,4% i 33,3% (ryc. 5).

Dyskusja

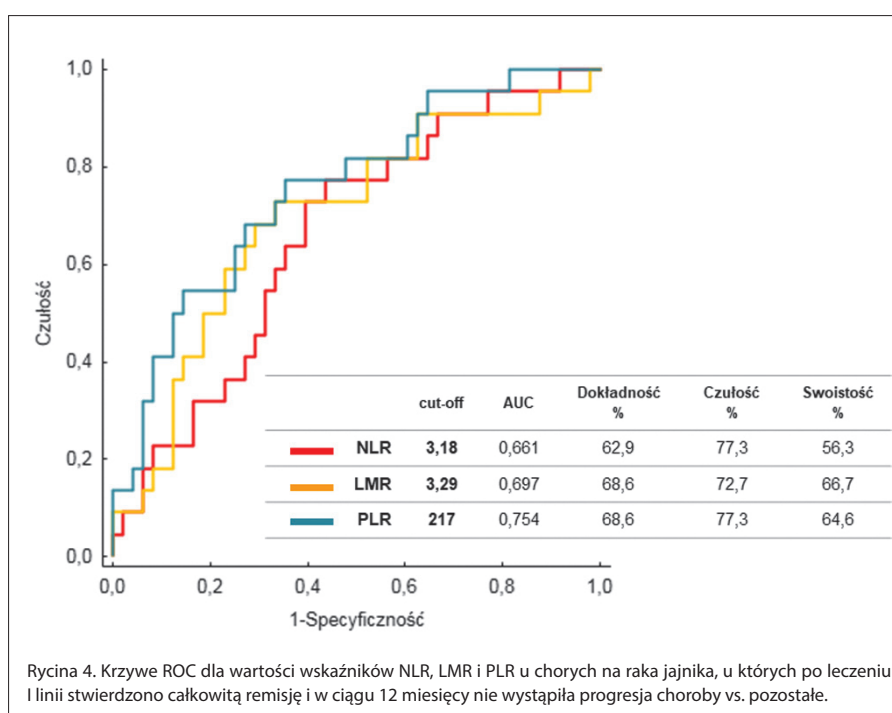
Pierwsze obserwacje R. Virchowa, pochodzące z 1863 r., jak i późniejsze badania Harolda Dvoraka stworzyły podstawy dla hipotezy odnośnie kluczowej roli przewlekłego stanu zapalnego w patogenezie szeregu nowotworów złośliwych. Wykazano wiele zbieżności w mechanizmach rozwoju stanu zapal-



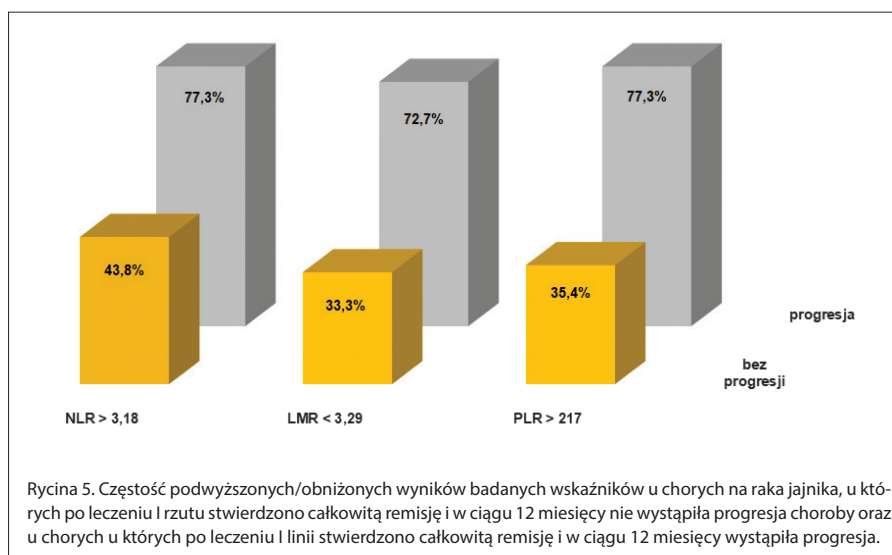
nego i procesach karcinogenezy. Wyniki szeregu badań potwierdzają udział stanu zapalnego na wszystkich etapach rozwoju procesu nowotworowego, w inicjacji, promocji jak i progresji. Ocena nasilenia stanu zapalnego może być dokonywana w oparciu o wiele różnych markerów biochemicznych. Jednak wykorzystywane są głównie te parametry laboratoryjne, których metody pomiarowe są wystandaryzowane, a tym samym obciążone najmniejszym błędem. Ponadto wykorzystuje się te parametry, których wyniki mają wartość w praktyce laboratoryjnej. Te procesy znajdują swoje odzwierciedlenie w zmianach poziomu podstawowych parametrów hematologicznych i biochemicznych związanych z homeostazą ustrojową. W rozwoju nowotworów złośliwych ekspozycja się wzrost stężenia szeregu prozapalnych cytokin, czynników wzrostu, prostaglandyn oraz aktywności czynników naruszających ciągłość macierzy pozakomórkowej [8, 17, 18]. Potwierdzenie udziału czynników zapalnych w procesach karcinogenezy przynoszą informacje odnośnie przeciwnowotworowego działania niesteroidowych i przeciwzapalnych różnych farmaceutyków [19].

W nowotworach narządu rodowego spotyka się wyjątkowo sprzyjające warunki dla rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Procesy owulacji wiążące się z cyklicznym uszkodzeniem i odtwarzaniem nabłonka pokrywającego jajnik, jak i częste stany zapalne narządów miednicy mniejszej, endometrioza, czy zespół policystycznych jajników generują warunki sprzyjające dla aktywacji szeregu prozapalnych mediatorów [3, 5]. U chorych na raka jajnika zwraca się uwagę na podwyższone wartości stosunku stężenia białka C-reaktywnego (CRP) do albuminy. Podwyższony wyjściowy stosunek stężenia CRP do albuminy uznawany jest w raku jajnika za niezależny, niekorzystny wskaźnik prognostyczny, który może być wykorzystany celem różnicowania grup chorych [20].

U chorych na nowotwory szereg komórek układu odpornościowego organizmu (makrofagi, neutrofile, różne komórki o aktywności immunosupresyjnej) uczestniczą w obronie przed rozwijającym się procesem nowotworowym. Galdiero i wsp. na podstawie analizy publikacji wykazali, że u neutrofile w środowisku guza, w zależności od sygnału pochodzącego od komórek nowotworowych mogą ulegać transformacji fenotypowej (TAN; *tumor associated neutrophils*), oprócz działania przeciwnowotworowego mogą wykazywać aktywność pronowotworową, inicjując w efekcie rozwój



Rycina 4. Krzywe ROC dla wartości wskaźników NLR, LMR i PLR u chorych na raka jajnika, u których po leczeniu I linii stwierdzono całkowitą remisję i w ciągu 12 miesięcy nie wystąpiła progresja choroby vs. pozostałe.



Rycina 5. Częstość podwyższonych/obniżonych wyników badanych wskaźników u chorych na raka jajnika, u których po leczeniu I rzutu stwierdzono całkowitą remisję i w ciągu 12 miesięcy nie wystąpiła progresja choroby oraz u chorych u których po leczeniu I linii stwierdzono całkowitą remisję i w ciągu 12 miesięcy wystąpiła progresja.

nowotworu, progresję, czy zdolność do tworzenia przerzutów [22]. Uważa się, że w tym zakresie wykazują znaczne podobieństwo do makrofagów towarzyszących nowotworom (TAM; *tumor associated macrophages*), które razem z neutrofilami stanowią zasadnicze składowe mikrośrodowiska guza [23].

W badaniach doświadczalnych Sagiv i wsp. potwierdzili obecność w krążeniu dwóch subpopulacji neutrofile: dojrzałych, o małej objętości i wysokiej gęstości (HDN; *High Density Neutrophils*), wykazujących aktywność przeciwnowotworową, zarówno na drodze bezpośredniej jak i pośredniej, cechując się zależną od przeciwciał cytotoksycznością komórkową (fenotyp N1) oraz, o dużej objętości i małej gęstości heterogennej populacji o fenotypie N2 (LDN; *Low Density Neutrophils*), a także niedojrzałe neutrofile, pochodzące ze szpiku – mieloidalne komórki supresorowe (G-MDSCs; *Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells*). W warunkach fizjologicznych neutrofile wysokiej gęstości stanowią ok. 95% populacji, natomiast w środowisku guza gwałtownie wzrasta odsetek neutrofilii LDN i mogą stać się dominującą frakcją w krążeniu, przy czym

uważa się że część z nich może powstawać z neutrofilii HDN w mechanizmach regulacji, których przypisuje się istotną rolę transformującemu czynnikowi wzrostu beta ($TGF-\beta$; *Transforming Growth Factor- β*) [24, 25]. Lokalna reakcja zapalna w mikrośrodowisku, wraz ze wzrostem guza, stosunkowo szybko ulega uogólnieniu z czym m.in. wiąże się wzrost liczby neutrofilii w krążeniu.

Neutrofilom przypisywana jest także istotna rola w obronie organizmu przed działaniem m.in. patogenów bakteryjnych [21]. Ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna cechuje się m.in. osłabieniem odporności komórkowej, wyrażoną obniżoną liczbą limfocytów T pomocniczych CD4+ i zwiększoną liczbą limfocytów supresorowych. Osłabienie funkcji komórek T może również wpływać na osłabienie odpowiedzi specyficznej na nowotwór, która jest wykładnikiem ogólnoustrojowej odpowiedzi układu immunologicznego [26, 27]. Odsetkowa zawartość jak i bezwzględna liczba limfocytów w krążeniu u chorych na nowotwory wykazuje tendencję spadkową.

W licznych badaniach wykazano, że towarzysząca nowotworom leukocytoza i/lub neutrofilia oraz limfocytopenia są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na nowotwory [28, 29, 30]. Podkreśla się jednak ograniczoną swoistość badań tych podstawowych wskaźników hematologicznych, ponieważ zmiany ich wartości, o podobnym charakterze i nasileniu, obserwuje się w wielu chorobach o różnej etiologii. Podwyższone przed leczeniem wartości wskaźnika NLR stwierdzano u chorych na nowotwory o różnej lokalizacji narządowej m.in. w raku jelita grubego, płuc, jajnika, przełyku [31, 32, 33, 34]. W wielu pracach wskaźnikowi NLR przed leczeniem przypisuje się znaczenie prognostyczne, wiążące się z długością przeżycia całkowitego i bezobjawowego [35]. Wyższe wartości NLR obserwowane są w bardziej zaawansowanych stadiach procesu nowotworowego, w których ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna ulega znacznemu nasileniu [36].

U chorych na nowotwory o różnej lokalizacji stwierdza się również nadpłytkowość, dotyczy to ok. 22% chorych na drobnokomórkowego, 39-57% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz 20-56% na raka jajnika w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego [37, 38, 39, 40, 41]. Trombocytoza, jak wykazano, jest jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka wystąpienia przerzutów a także wskaźnikiem złego rokowania. W stymulowaniu wzrostu megakariocytów i wytwarzaniu płytek krwi (PLT) podkreśla się udział wielu cytokin, m.in. IL-1, IL-6, LIF (*leukemia inhibitory factor*), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), onkostatyny (OM) czy erytropoetyny. Mechanizmy interakcji pomiędzy płytkami krwi a komórkami nowotworowymi nie są w pełni poznane. Wysuwa się sugestie, że u chorych na nowotwory z trombocytozą, płytki krwi mogą stymulować procesy angiogenezy poprzez wydzielanie proangiogennych cytokin, a także biorą udział w przerzutowaniu – opłaszczając komórki nowotworowe chronią je przed czynnikami fizycznymi w krążeniu. Uważa się, że wzrost liczby płytek krwi może być efektem wzmożonego wydzielania przez nowotwór szeregu cytokin które mogą indukować trombopoezę [39].

W szeregu pracach wartości NLR przypisywane jest istotne znaczenie predykcyjne, pozwalające na różnicowanie pomiędzy ra-

kiem jajnika i niezłośliwymi nowotworami w obrębie miednicy mniejszej [42]. Podkreśla się jednak, że tego rodzaju zależność spotykana jest w różnych nowotworach, a ponadto w zmianach niezłośliwych wartości tego wskaźnika mogą być również podwyższone. Stąd obok wartości NLR wyliczany jest stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów (PLR) a także liczby limfocytów do monocytów (LMR). Oba te wskaźniki wnoszą istotne informacje uzupełniające.

W prezentowanej pracy zaproponowano do oceny stopnia nasilenia ogólnoustrojowej reakcji zapalnej a także w ocenie wartości predykcyjnej odpowiedzi na leczenie I linii wykorzystanie wskaźników NLR, NMR oraz PLR. U chorych na raka jajnika obserwuje się tendencję do wzrostu liczby neutrofilii i płytek krwi oraz słabo zarysowaną tendencję do spadku liczby limfocytów w porównaniu do chorych ze zmianami niezłośliwymi w jajniku. W oparciu o wartości odcinające wyznaczone na podstawie krzywych ROC, wyliczono odsetki podwyższonych/obniżonych wyników. Co najmniej 2-krotnie częściej obserwowano wyższe wyniki dla NLR i PLR oraz 3-krotnie częściej niższe wyniki dla LMR. Różnice te były istotne statystycznie. Wyliczane wskaźniki stanu zapalnego mogą być przydatne w różnicowaniu zmian niezłośliwych i raków jajnika. Podobne wnioski z oceny wskaźników NLR i PLR wyciągnęli na podstawie swoich badań Yildirim i wsp. [42, 43].

W prezentowanej pracy wykazano również zależność badanych wskaźników hematologicznych od stadium zaawansowania choroby. Mediany dla NLR, LMR i PLR w grupie chorych, do których zakwalifikowano chore z nowotworem ograniczonym do jajników lub szerzącym się do miednicy ale bez obecności komórek nowotworowych w płynie z otrzewnej, różniły się statystycznie istotnie od median wykazanych w grupie pozostałych chorych.

Następnie porównano wartości badanych wskaźników w zależności od odpowiedzi ogólnej na leczenie. Grupa chorych, które zgodnie z protokołem RECIST 1.1. oceniono jako całkowitą odpowiedź (CR) cechowała się istotnie statystycznymi różnicami NLR, LMR i PLR w stosunku do pozostałych chorych (PR+SD+PD). Ponadto stwierdzono istotne statystycznie różnice badanych parametrów pomiędzy chorymi z niezłośliwymi nowotworami jajnika a chorymi ocenionymi jak CR, a także pozostałymi. Wyniki te są podobne do tych jakie uzyskali Kim HS i wsp., badając chore z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka jajnika. Wykazali, że wartości $PLR < 205,4$, $NLR < 2,8$ wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka progresji u chorych z całkowitą odpowiedzią (CR), natomiast wzrost MLR towarzyszył chorym z nie-CR oraz z opornością na leczenie związkami platyny [44].

Stąd w kolejnym etapie badań oceniano, czy wartości badanych wskaźników zapalnych oznaczane przed leczeniem mogą mieć wartość predykcyjną w ocenie nawrotu choroby u chorych, u których po zakończeniu leczenia I linii, według wytycznych RECIST 1.1., stwierdzono całkowitą remisję. Grupę z CR stanowiło 70 chorych, w tym u 22 chorych w trakcie 12 miesięcy doszło do nawrotu procesu nowotworowego. Analizując poziom badanych wskaźników przed leczeniem u tych chorych wykazano, że wartości NLR i PLR były istotnie wyższe u chorych u których doszło do nawrotu choroby w porównaniu do pozostałych chorych z CR. Dokona-

no, w oparciu o wartości odcinające wyznaczone na podstawie krzywych ROC, weryfikacji rozwijających się stanów progresji. Chore zakwalifikowane jako CR z progresją choroby miały istotnie częściej podwyższone wyniki NLR (> 3,18) – 77,3% i PLR (> 217) – 77,3% lub obniżone LMR (< 3,29) – 72,7%.

Wnioski.

- NLR, MLR i PLR mogą być pomocne w różnicowaniu niezłośliwych nowotworów od zmian złośliwych w jajniku.
- NLR, MLR i PLR są czuymi wskaźnikami korelującymi z miejscowym zaawansowaniem oraz odpowiedzią na chemioterapię I linii.
- Wysokie NLR i PLR oraz niskie LMR przed rozpoczęciem leczenia wiążą się ze znamienne większym ryzykiem progresji choroby u chorych, które zgodnie z kryterium RECIST 1.1. całkowicie odpowiedziały na leczenie.

Piśmiennictwo

- GLOBOCAN 012: Estimated Cancer Incidence: Mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (12.11.2014)
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 133-134.
- Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postępy Hig Med Dosw* 2015; 69: 1275-1290.
- Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnik – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol* 2012; 83: 454-457.
- Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518.
- Bast RC, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 415-428 doi 10.1038/nc2644.
- Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A, Blecharz P, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- Kisielewski R, Mazurek A, Laudziński, Tolwiński A. Inflammation and ovarian cancer – current views. *Ginekol Pol* 2013; 84: 293-297.
- Tkaczuk – Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Biochemiczne markery w skriningu raka jajnika. *Prz Menopauzalny* 2013; 12(5): 442-445.
- Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa JK et al CA 125 in ovarian cancer; European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15: 679-691.
- Nowak M, Janas Ł, Stachowiak G, et al. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 254-259.
- Plebani M, HE4 Study Group. HE4 in gynecological cancers; report of a European investigators and experts meeting. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 2127-2136.
- Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary FA, et al. Evaluation of HE4, CA 125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass. *Oman Med J* 2016; 31(5): 336-344.
- Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 43-51.
- Montagnana M, Benati M, Danese E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Ann Transl Med* 2017; 5(13): 276.
- Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST1.1.1. *Nowotwory* 2014; 64(4): 331-335. DOI: 10.5603/NJO.2014.0055.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
- Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986; 315(26): 1650-1659.
- Altinoz M, Korkmaz R. NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenase-inhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen- and NSAID-prevention of the ovarian cancer. *Neoplasma* 2004; 51: 239-247.
- Liu Y, Chen S, Zheng C, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 285-293.
- Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, et al. The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock* 2008; Suppl 1: 3-9.
- Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology* 2013; 218(11): 1402-1410.
- Mantovani A. Macrophages, neutrophils, and cancer: a double edged sword. *New Journal of Science* 2014; 1-14 doi/10.1155/2014/271940
- Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend of foe. *Carcinogenesis* 2012; 1-7 doi: 10.1093
- Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Reports* 2015; 10: 562-573.
- AL-Shibili KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5220-27.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-184.
- Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221-1230.
- Teramukai S, Kinato T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational trial organization LC00-03. *Eur J Cancer* 2009; 45:1950-58.
- Kobayashi N, Usui S, Kikuchi S, et al. Preoperative lymphocyte count in an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 75: 223-27.
- Cho HB, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23.
- Unal D, Eroglu C, Kurtul N, et al. Are Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14: 5237-42.
- Sato H, Tsubosa Y, Kawano T. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *World J Surg* 2012; 36: 617-22.
- Williams KA, Labidi-Galy I, Terry KL, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynec Oncol* 2014; 132: 542-50.
- Zhou Q, Hong L, Zuo MZ, He Z. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer: evidence from 4,910 patients. *Oncotarget* 2017; 8(40): 68938-68949.
- Mutlu H, Erden A, Aslan T. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio may be an indicator of advanced disease in patients with non small cell lung cancer. *Adv Lab Med Int* 2012; 2: 142-48.
- Lu CC, Chang KW, Chou FC, et al. Association of pretreatment thrombocytosis with disease progression and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; 43: 282-8.
- Pedersen LM, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 213-16.
- Buergy D, Wenz F, Groden Ch, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer* 2012; 130: 2747-60.
- Davis A, Afshar-Khargham V, Sood AK. Platelet effects on ovarian cancer. *Semin Oncol* 2014; 41(3): 378-384.
- Friebe Z, Watrowski R, Bembnista M I wsp. Znaczenie kliniczne poziomu płytek krwi w raku jajnika. *Gin Pol* 2005; 76: 187-194
- Yildirim M, Cendek BD, Avasar AF. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 317-321.
- Yildirim MA, Seckin KD, Cihan T, et al. Roles of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios in the Early Diagnosis of Malignant Ovarian Masses. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15: 68816885.
- Kim HS, Choi HY, Lee M, et al. Systemic Inflammatory Response Markers and CA-125 levels in ovarian clear cell carcinoma: a two center cohort study. *Cancer Res Trea* 2016; 48(1) 250-258.

Autor do korespondencji:

prof. dr hab. Jan Kanty Kulpa
Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
tel. +48 12 6348484
e-mail: z5jkulpa@cyfronet.pl

Otrzymano: 10.08.2017

Akceptacja do druku: 25.09.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono