

ROZPRAWA DOKTORSKA

Ocena przydatności oznaczenia wybranych markerów wydzielanych przez komórki śródbłonna naczyniowego oraz tkankę tłuszczową jako czynników prognostycznych w grupie pacjentek z pierwotnym rakiem piersi

Kwiatkowska Katarzyna

Streszczenie w języku polskim

WPROWADZENIE I CEL: Rak piersi należy do najpoważniejszych problemów onkologicznych i stanowi coraz większe wyzwanie społeczne, ekonomiczne oraz zdrowotne na świecie. Dysfunkcja aktywności tkanki tłuszczowej oraz komórek śródbłonna naczyniowego promuje transformację nowotworową, stąd celem pracy była ocena stężeń markerów produkowanych przez komórki śródbłonna (tj. t-PA, PAI-1, rozpuszczalna forma selektyny P, rozpuszczalna forma selektyny E i vWF) oraz tkankę tłuszczową (leptyna, adiponektyna) w grupie pacjentek z pierwotnym, jednostronnym rakiem piersi bez przerzutów odległych. Parametry układu fibrynolizy porównano przed leczeniem u pacjentek chorych oraz u zdrowych ochotników. Pozostałe markery oceniano przed i po zastosowanym leczeniu. Ponadto określono zależności pomiędzy wszystkimi parametrami a wskaźnikami kliniko-patologicznymi oraz rodzajem zastosowanego leczenia. Celem pracy była również ocena wartości rokowniczej tych parametrów w przewidywaniu występowania choroby i jej nawrotów.

MATERIAŁ i METODY: W publikacji nr 1 badaniem objęto 60 kobiet w wieku 41-67 lat (średnia 52,9 lat) z pierwotnym, jednostronnym luminalnym A i B rakiem piersi bez przerzutów odległych (M0) w stadium IA-IIIB. Mediana wielkości guza wynosiła 1,6 cm. U siedemnastu pacjentów (28%) stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych (N1). Odnotowano 42 przypadki w stadium I (70%) i 18 w stadium II (30%) stopnia zaawansowania TNM. W analizie przeżycia wolnego od nawrotów wystąpiło dziesięć zdarzeń, mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące (odsetek nawrotów wyniósł 16,7%). Do badania włączono także 45 zdrowych ochotników (przedział wiekowy 44-68 lat) z potwierdzonym w badaniu mammograficznym brakiem raka piersi. W ramach badania w obu grupach oceniono stężenie t-PA, PAI-1 i stosunek t-PA/PAI-1 i PAI-1/t-PA. W publikacji nr 2 i 3 badaniem objęto 70 pacjentek

z pierwotnym, jednostronnym luminalnym A i B rakiem piersi bez przerzutów odległych (M0) w stadium IA-IIIB. Mediana wieku wyniosła 54,5 lat, a mediana wielkości guza -1,5 cm. W klasyfikacji raka piersi TNM w stadium T1 było 48 chorych (69%), a w T2 – 22 chorych (31%). Tylko 17 (24%) z 70 pacjentów miało przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 68,5 miesiąca. Podczas tego badania wystąpiło 11 zdarzeń, w tym jeden przerzut odległy i 10 zgonów (częstość nawrotów: 15,71%). **W publikacji 2** oceniono stężenie leptyny i adiponektyny przed i po leczeniu. **W publikacji 3** oceniono stężenie rozpuszczalnych form selektyny P i E, vWF i LAR przed i po leczeniu.

WYNIKI: W wyniku przeprowadzonych analiz statystycznych **w publikacji nr 1** w celu oceny dokładności diagnostycznej elementów układu fibrynolizy skonstruowano krzywe ROC oraz odnotowano, że jedynie dla PAI-1 osiągnięto przydatność diagnostyczną testu. Wyznaczono stężenie PAI-1 w osoczu wynoszące 33,91 ng/ml (czułość 90% i swoistość 36%) jako najlepszą wartość odcięcia do rozróżnienia zdrowych osób od przypadków raka piersi. Następnie przeprowadzono dalszą analizę w celu przewidywania nawrotu choroby. Największą wartość AUC^{ROC} uzyskano dla stężenia t-PA. Punkt odcięcia dla stężenia t-PA ustalono na 5,3 ng/ml (66% swoistości i 70% czułości). Wartość ta pozwala na rozróżnienie pacjentów z nawrotem choroby i bez. Ponadto, na podstawie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera wykazano, że pacjenci ze stężeniem t-PA przed leczeniem większym niż 5 ng/ml mają większe prawdopodobieństwo wznowy choroby. Nawrót choroby w tej grupie pacjentów wystąpił u 7 z 28 (25%) osób. **W publikacji nr 2** niezależnie od zastosowanego schematu leczenia stężenie leptyny i adiponektyny wzrosło. Ponadto, wykorzystując analizę korelacji rang Spearmana wykazano, że stężenie leptyny przed leczeniem koreluje dodatnio ze stężeniem leptyny po leczeniu i ujemnie ze stężeniem adiponektyny po leczeniu oraz że stężenie adiponektyny przed leczeniem koreluje dodatnio ze stężeniem adiponektyny po leczeniu. W następnym etapie analizy statystycznej skonstruowano krzywe ROC oraz wykonano analizy przeżycia Kaplana-Meiera. Na podstawie wyników badania stwierdzono, że stężenie leptyny po leczeniu jest najsilniejszym predyktorem nawrotu choroby. Ponadto, uznano, że stężenie leptyny po leczeniu wynoszące 26,88 ng/ml przy czułości 88,9% i swoistości 64,9% jest najlepszą wartością odcięcia pozwalającą na rozróżnienie pacjentów z nawrotem choroby i bez nawrotu wykorzystując do tego maksymalną wartość wskaźnika Youdena. Ostatnim etapem analizy statystycznej było określenie modeli regresji liniowej pomiędzy adipokinami przed i po leczeniu a przeżyciem wolnym od choroby. Niezależnie od skorygowanych

czynników wykazały, że wyższe stężenie leptyny po leczeniu było skorelowane z krótszym przeżyciem wolnym od progresji choroby. **W trzeciej publikacji** niezależnie od zastosowanego schematu leczenia LAR i markery śródbłonna naczyniowego wzrosły po leczeniu. Stwierdzono, że markery stosowane przed leczeniem korelują dodatnio z ich odpowiednikami po leczeniu, wykorzystując do tego korelację rang Spearmana. Ponadto, określono powiązania markerów LAR i śródbłonna naczyniowego przed i po leczeniu oraz przeżycia wolnego od choroby za pomocą regresji liniowej. Wyższe ryzyko nawrotu raka piersi wiązało się z niższym stężeniem sP-selektyny po leczeniu potwierdzonym metodą regresji liniowej. Ponadto, w celu określenia przeżycia całkowitego i czasu wolnego od choroby wykonano krzywe Kaplana-Meiera. Pacjenci ze stężeniem LAR po leczeniu niższym niż 0,82 mieli istotnie lepszy całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) zgodnie z medianą odcięcia. Ponadto, pacjenci z poziomem LAR po leczeniu poniżej 0,83 wykazywali lepszy OS i DFS niż pacjenci z poziomem LAR po leczeniu powyżej 0,83 zgodnie z punktem odcięcia z krzywej ROC. Pacjenci ze stężeniem sP-selektyny przed leczeniem niższym niż 265,05 ng/ml prezentowali znacznie dłuższy czas wolny od progresji choroby niż pacjenci ze stężeniem sP-selektyny przed leczeniem wyższym niż 265,05 ng/ml, zgodnie z medianą wartości odcięcia. Ponadto, pacjenci ze stężeniem sP-selektyny przed leczeniem poniżej 247,40 ng/ml (punkt odcięcia z krzywej ROC) mieli dłuższy czas wolny od choroby.

WNIOSKI: Stwierdzono, że stężenia t-PA i PAI-1, sP-selektyny przed leczeniem oraz stężenie leptyny po leczeniu mogą służyć zarówno jako markery predykcyjne, jak i prognostyczne we wczesnym stadium raka piersi. Zastosowana terapia uzupełniająca, niezależnie od wybranego schematu leczenia zwiększyła stężenia markerów produkowanych przez tkankę tłuszczową i śródbłonek naczyniowy. Ponadto, wzrost stężenia leptyny i LAR po leczeniu, oraz sP-selektyny zarówno przed leczeniem jak i po leczeniu wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z rakiem piersi.