

STRESZCZENIE

Lek. Aleksandra Strojna

Ocena przydatności markera HE4 w prognozowaniu wznowy procesu nowotworowego oraz monitorowaniu leczenia pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika

Wstęp

Rak jajnika pozostaje poważnym problemem współczesnej ginekologii onkologicznej. Jest drugim najczęściej rozpoznawanym nowotworem ginekologicznym i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów żeńskich narządów płciowych. U około 75% chorych na raka jajnika dochodzi do nawrotu po pierwszorazowym leczeniu. Markerami używanymi w diagnostyce raka jajnika są CA 125 i HE4. Analiza swoistości pokazuje większą efektywność markera HE4 niż białka CA 125 w identyfikowaniu pacjentek ze złośliwymi zmianami zlokalizowanymi w jajniku. Badanie pokazuje, że podwyższone stężenie białka HE4 jest czułym markerem wznowy raka jajnika.

Cele

1. Porównanie surowiczych stężeń markera HE4 oraz CA 125 pomiędzy grupą pacjentek z rakiem jajnika ze wznową oraz takich, u których nie rozpoznano wznowy do czasu obserwacji w badaniu.
2. Ocena zachowania surowiczych stężeń markera HE4 oraz CA 125 w różnych punktach kontrolnych w trakcie chemioterapii I, II oraz III linii.
3. Ocena wartości prognostycznej surowiczych wartości HE4, CA 125 i wskaźnika PI w aspekcie:
 - 3.1. Platynowrażliwości.
 - 3.2. Przewidywania stopnia klinicznego zaawansowania.
 - 3.3. Przewidywania przebiegu leczenia operacyjnego (pierwotne leczenie operacyjne vs chemioterapia neoadjuwantowa).
 - 3.4. Przewidywania efektu leczenia operacyjnego w aspekcie choroby resztkowej.
 - 3.5. Przewidywania wystąpienia nawrotu choroby.
 - 3.6. Przeżycia 2 letniego.
 - 3.7. Przeżycia 5 letniego.
4. Ocena zachowania surowiczych stężeń HE4, CA 125 oraz PI na czas trwania PFS, PFS2, TFI oraz OS w różnych punktach I, II i III linii leczenia; z uwzględnieniem platynowrażliwości oraz przebiegu leczenia (pierwotne leczenie operacyjne vs chemioterapia neoadjuwantowa).

Materiały i metody

Do badania włączono 188 pacjentek leczonych z powodu raka jajnika w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w czasie od listopada 2011 do marca 2018 roku. U każdej pacjentki przeanalizowano retrospektywne wyniki badań CA 125, HE4 i PI oznaczane zarówno w chwili diagnozy, w trakcie leczenia chemioterapią jak i po jej zakończeniu, w okresie obserwacji po leczeniu. Do oznaczeń użyto testów immunoenzymatycznych Abbott (Architect) dla CA 125 i Roche (Cobas e) dla HE4. Do oceny efektów leczenia będą posługiwała się następującymi parametrami: DFS (disease free survival), PFS (progression-free survival), OS (overall survival). Do obrazowej oceny wyników leczenia posłużyliśmy się Kryteriami RECIST 1.1.

Wyniki

Wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 przy rozpoznaniu procesu nowotworowego u pacjentek u których wystąpiła w późniejszym czasie wznowa procesu nowotworowego vs bez wznowy, odpowiednio 648,1 vs 295,5 ($p=0,0150$), podobne zależności stwierdzono po operacji interwałowej i po 3 i 6 cyklu chemioterapii. Tendencja utrzymała się też na koniec leczenia I linii i potwierdziła istotnie statystycznie wyższe wartości marker HE u pacjentek u których wystąpiła wznowa, odpowiednio 95,2 pmol/l vs 79,25 pmol/l ($p=0,2936$). Wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 przy rozpoznaniu procesu nowotworowego u pacjentek u których stosowano schemat chemioterapii neoadjuwantowej vs adjuwantowej, odpowiednio 775,8 pmol/l vs 342,9 pmol/l ($p=0,001$) w całej populacji. U pacjentek z typem nowotworu high-grade wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 przy rozpoznaniu choroby niż u pacjentek z nowotworem low grade odpowiednio 618,3 pmol/l vs 266,7 pmol/l ($p=0,0026$) w całej populacji. Pacjentki z typem surowicznym nowotworu miały istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 przy rozpoznaniu niż pacjentki z niesurowicznym rakiem jajnika, odpowiednio 510 pmol/l vs 218,9 pmol/l ($p=0,0028$) w całej populacji. Wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 na koniec leczenia I linii u pacjentek z surowicznym typem nowotworu vs niesurowicznym, odpowiednio 87,6 pmol/l vs 65,3 pmol/l ($p=0,0413$) w całej populacji. Dodatkowo stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości markera HE4 u pacjentek z zaawansowanym procesem nowotworowym (FIGO III i IV) vs wczesną postacią choroby (FIGO I i II) przy rozpoznaniu, po 3 kursie chemioterapii i na koniec leczenia I linii, odpowiednio 543,5 pmol/l vs 92,1 pmol/l ($p=0,0000006$), 101,3 pmol/l vs 59,8 pmol/l ($p=0,001$), 92,35 pmol/l vs 60 pmol/l ($p=0,005$). Wykazaliśmy, że marker HE4 lepiej różnicuje stopień zaawansowania procesu

nowotworowego. Wartość liczbowa AUC wykazująca 95% CI dla CA 125, HE4 i PI w różnicowaniu nowotworu w różnym stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO tj. FIGO I i II vs FIGO III i IV wynosiła odpowiednio 0,73 (0,617-0,844), 0,84 (0,733-0,947) oraz 0,819 (0,712-0,926). Markery HE4 i PI znacząco lepiej niż CA 125 różnicowały zmiany o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO (wartość p dla HE4 $p=0,0000000005$, PI $p=0,0000000$, a dla CA 125 $p=0,001$). Długość PFS była istotnie statystycznie zależna od wyjściowo podwyższonego markera HE4 oraz wyjściowo podwyższonego markera HE4 powyżej mediany w całej populacji. Dodatkowo zauważono istotny statystycznie wpływ normalizacji markera HE4 po 3 kursie chemioterapii w całej populacji pacjentek oraz normalizację markera HE4 po ostatnim kursie chemioterapii na PFS. Wpływ na długość PFS w całej populacji pacjentek miała również normalizacja markera HE4 przed IDS oraz normalizacja markera HE4 po operacji radykalnej. Długość OS była statystycznie zależna od wyjściowo podwyższonego markera HE4, wyjściowo podwyższonego markera HE4 powyżej mediany, normalizacji po 3 oraz ostatnim kursie chemioterapii, normalizacji markera HE4 po IDS i operacji radykalnej.

Wnioski

1. Surowicze stężenia markera HE4 różnią się istotnie w kluczowych punktach czasowych podczas pierwszej linii chemioterapii pomiędzy pacjentkami, u których wystąpiła wznowa procesu nowotworowego, a tymi które żyją bez objawów choroby, co może mieć znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby.
2. Wysokie wartości markera HE4 stwierdzone w momencie rozpoznania raka jajnika mogą przemawiać za wysokim stopniem klinicznego zaawansowania oraz niskozróżnicowanym typem nowotworu.
3. Wydaje się, że opisane zachowanie surowicznych stężeń markera HE4 jest godnie z danymi literaturowymi i pośrednio potwierdza, iż choroba resztkowa oraz platynowrażliwość są jednymi z najistotniejszych czynników prognostycznych w raku jajnika.
4. Przedoperacyjne wartości markera HE4 wydają się ważnym czynnikiem prognostycznym w aspekcie przewidywania wystąpienia wznowy procesu nowotworowego u pacjentek z rakiem jajnika.
5. Monitorowanie wartości markera HE4 w czasie chemioterapii 2 i 3 linii ma znaczenie prognostyczne w aspekcie przeżycia 2 letniego i 5 letniego przede wszystkim w grupie pacjentek platynowrażliwych oraz po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej.
6. Istnieje potrzeba dalszych badań oceniających przydatność markera HE4 w prognozowaniu platynowrażliwości w czasie chemioterapii I linii.

7. Wysokie surowicze stężenia HE4 w chwili rozpoznania oraz w różnych punktach czasowych podczas chemioterapii I linii są związane gorszymi parametrami w zakresie PFS i OS co potwierdza ich znaczenie prognostyczne.
8. Również wysokie surowicze stężenia markera HE4 w chwili rozpoznania I nawrotu choroby oraz w trakcie chemoterapii II linii wydają się mieć znaczenie prognostyczne ponieważ wiążą się gorszymi wartościami PFS2 oraz OS.
9. Ocena wpływu wysokich stężeń markera HE4 w chwili rozpoznania II nawrotu i w trakcie chemioterapii III linii na czas całkowitego przeżycia wymaga dalszych badań.