

Streszczenie w języku polskim

CEL: Celem pracy była próba określenia wartości prognostycznej wybranych czynników hemostatycznych, w tym elementów układu krzepnięcia: czynnika tkankowego (TF) i inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI) oraz fibrylizy: tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), aktywatora plazminogenu typu urokinazy (u-PA) oraz inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi oraz ocena wpływu zastosowanego leczenia uzupełniającego na ich stężenie i aktywność. Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą wybranych czynników hemostatycznych w odniesieniu do parametrów demograficzno-antropometrycznych oraz kliniczno-patologicznych w obrębie badanej grupy zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu.

MATERIAŁ I METODY: W publikacji numer 1 badaniem o charakterze obserwacyjnym i prospektywnym objęto 41 kobiet w wieku 45-69 lat z rozpoznaniem pierwotnym, jednostronnym, inwazyjnym rakiem piersi bez przerzutów odległych. Pacjentki z populacji objętej badaniem obserwowano od momentu rozpoznania raka piersi do chwili nawrotu choroby nowotworowej lub zgonu. W ramach badania oceniono aktywność oraz stężenie podstawowych elementów układu fibrynolitycznego: t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-1/t-PA oraz PAI-1/u-PA z wykorzystaniem techniki immunoenzymatycznej. W publikacji numer 2 badaniem objęto 60 pacjentek z pierwotnym, inwazyjnym rakiem piersi z medianą wieku 56 lat. W ramach badania oceniono aktywność i stężenie TF, TFPI, t-PA oraz PAI-1. Próbkę krwi od pacjentek pobrano dwukrotnie- 24 godziny przed planowaną operacją oraz 8 miesięcy po operacji usunięcia guza. W tym okresie pacjentki zostały poddane uzupełniającej terapii przeciwnowotworowej.

WYNIKI: Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej, w pierwszej publikacji przy wykorzystaniu krzywej ROC za najsilniejszy predyktor nawrotu choroby wśród badanych elementów fibrynolitycznych uznano t-PA, którego stężenie na poziomie 1,37 ng/ml ze swoistością 65,6% i czułością 88,9% uznano za najlepszą wartość odcięcia pozwalającą na odróżnienie pacjentek z nawrotem choroby od pacjentek bez nawrotu choroby nowotworowej. Wykorzystując analizę krzywych Kaplana-Meiera oraz test long-rank zaobserwowano, że pacjentki z aktywnością PAI-1 poniżej 3,04 U/ml charakteryzowały się znacząco dłuższym czasem przeżycia wolnym od choroby w porównaniu z pacjentkami z aktywnością PAI-1 powyżej 3,04 U/ml. Z kolei w kontekście biomarkera t-PA, prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby nowotworowej było zdecydowanie

niższe u pacjentek ze stężeniem t-PA poniżej 1,37 ng/ml lub 1,41 ng/ml (w zależności od zastosowanego punktu odcięcia - mediany lub indeksu Youdena). Zgodnie z wynikami analizy regresji Coxa, pacjentki ze stężeniem t-PA wyższym niż 1,41 ng/ml są o 90% mniej narażone na wystąpienie wznowy nowotworu piersi w porównaniu z pacjentkami z niższym stężeniem t-PA. **W drugiej publikacji** obszernie przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że skojarzona terapia uzupełniająca znacząco zwiększyła osoczowe stężenie TF i PAI-1, a także aktywność TF i TFPI, ale istotnie obniżyła stężenie t-PA. Dodatkowo, przy pomocy krzywej ROC zidentyfikowano, że przedoperacyjna aktywność TF z wartością odcięcia 13,32 U/ml oraz przedoperacyjne stężenie PAI-1 z wartością odcięcia 36,46 ng/ml stanowią najsilniejsze predyktory nawrotu choroby nowotworowej. W aspekcie porównania poszczególnych biomarkerów po leczeniu, najlepszym czynnikiem prognostycznym wznowy raka po leczeniu adjuwantowym okazał się t-PA, którego stężenie na poziomie 3,13 ng/ml ze swoistością 59,2% i czułością 90,9% może w sposób wiarygodny przewidzieć efekty leczenia chorych na raka piersi. Krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że wysokie stężenie TF i PAI-1 przed leczeniem oraz wysoka aktywność TF przed leczeniem odpowiada istotnie krótszemu czasowi przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Z kolei pacjentki z wyższym stężeniem antygenu t-PA po leczeniu charakteryzowały się gorszym rokowaniem w zakresie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego.

WNIOSKI: W ramach przeprowadzonych badań uzyskano wyniki potwierdzające istotny związek pomiędzy czynnikami hemostatycznymi a progresją raka piersi. Niniejsze badania udowodniły, że niskie wyjściowe stężenie t-PA w osoczu jest silnym czynnikiem prognostycznym przewidującym ryzyko nawrotu choroby nowotworowej. Dodatkowo, wykazano, że wyższa przedoperacyjna aktywność TF i stężenie PAI-1 oraz wyższe stężenie t-PA po leczeniu istotnie zwiększają prawdopodobieństwo nawrotu raka piersi i śmierci spowodowanej ogólnoustrojową chorobą przerzutową. Jako punkt kulminacyjny, zaobserwowano, że zastosowanie skojarzonego leczenia uzupełniającego u pacjentek z pierwotnym, jednostronnym nowotworem piersi zwiększyło osoczowe stężenie TF i PAI-1 oraz aktywność TF i TFPI, a jednocześnie obniżyło stężenie t-PA. Biorąc pod uwagę rolę biomarkerów hemostatycznych oraz nasilony wpływ leczenia przeciwnowotworowego na stan nadkrzepliwości i hipofibrylizy, można sugerować, że u chorych na raka piersi leczonych terapią uzupełniającą istnieje wyższe ryzyko wystąpienia żylnych i tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych.