

Streszczenie w języku polskim

CEL: Celem pracy była ocena stężeń heparanazy, wybranych markerów angiogenezy (VEGF-A, sVEGFR1, sVEGFR2), liczby krążących komórek progenitorowych śródbłonna o immunofenotypie CD45-/CD34+/CD31+/CD133+, hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową (adiponektyna, leptyna), markera stanu zapalnego- białka YKL-40 oraz ocena aktywności czynnika tkankowego (TF) w grupie pacjentek z pierwotnym, jednostronnym nowotworem piersi bez przerzutów odległych. Ponadto określono zależności pomiędzy tymi parametrami a wybranymi wskaźnikami antropometrycznymi oraz kliniczno-patologicznymi takimi jak: klasyfikacja kliniczna TNM, ocena stopnia złośliwości histologicznej, podtyp molekularny nowotworu piersi, średnica guza i ekspresja markera proliferacji Ki67. Oceniono także wpływ zastosowanego leczenia chirurgicznego oraz standardowych terapii uzupełniających na zmianę stężenia heparanazy. Dodatkowym celem badania była próba określenia wartości prognostycznej analizowanych parametrów w przewidywaniu nawrotu choroby nowotworowej.

MATERIAŁ I METODY: W publikacji numer 1 badaniem objęto 86 kobiet w wieku od 40 do 71 lat (mediana 55 lat) z nowo zdiagnozowanym jednostronnym nowotworem piersi w stopniu zaawansowania IA-IIB (bez przerzutów odległych). W grupie badanej najczęściej występującym typem molekularnym nowotworu piersi był typ luminalny A (58% pacjentek). W ramach badania oceniano stężenia: heparanazy, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF-A), rozpuszczalnych form receptora 1 i receptora 2 dla VEGF (odpowiednio sVEGFR1 i sVEGFR2) oraz liczbę krążących komórek progenitorowych śródbłonna o immunofenotypie CD45-/CD34+/CD31+/CD133+. W publikacji numer 2 badaniem objęto 81 pacjentek z rozpoznaniem jednostronnym inwazyjnym nowotworem piersi w stopniu zaawansowania IA-IIB, których mediana wieku wynosiła 54 lata (Q1/Q3 – 49/59 lat). Pod względem rodzaju histologicznego najczęściej występującym nowotworem piersi był inwazyjny rak przewodowy (IDC) (69 pacjentek). W grupie badanej mediana średnicy guza wynosiła 1,67 cm (Q1/Q3 – 1,2/2,1 cm). Natomiast brak zajęcia węzłów chłonnych występował u 62 pacjentek. W ramach badania oceniano stężenie adiponektyny, leptyny i białka YKL-40 oraz oznaczono aktywność czynnika tkankowego (TF). W publikacji 3 badaniem zostało objętych 80 pacjentek z potwierdzonym operacyjnym, pierwotnym i jednostronnym nowotworem piersi bez przerzutów odległych: 53 pacjentki po menopauzie (66%) oraz 27 pacjentek przed menopauzą (34%). Mediana czasu obserwacji wynosiła 55 miesięcy (Q1/Q3

– 49/59 miesięcy). Najczęściej obserwowanym typem molekularnym nowotworu piersi był typ luminalny A (59% grupy badanej). Ponadto w grupie badanej zaobserwowano następujące występowanie wybranych cech kliniczno-patologicznych: wielkość guza < 2cm u 53 pacjentek (66%) oraz brak zajęcia węzłów chłonnych u 61 pacjentek (76%). Większość grupy badanej, 65 pacjentek (81%) zostało poddanych leczeniu oszczędzającemu pierś. Natomiast w ramach terapii adjuwantowej chemioterapię zastosowano u 38 badanych (47,5%), a leczenie hormonalne u 68 pacjentek (85%). W całej grupie badanej dwukrotnie oznaczono stężenie heparanazy: dzień przed zabiegiem chirurgicznym oraz po ok. 8 miesiącach od operacji (Q1/Q3 – 6,2/10,7).

WYNIKI: W wyniku przeprowadzonych analiz statystycznych **w pierwszej publikacji** w zależności od statusu receptora estrogenowego (ER) oraz progesteronowego (PR) odnotowano istotnie wyższe stężenie heparanazy wśród pacjentek z ujemnym statusem ER i PR receptorów w porównaniu do pacjentek z dodatnim statusem tego receptora. Zaobserwowano istotnie wyższe stężenie heparanazy w podgrupie pacjentek z guzami T2 w porównaniu do podgrupy pacjentek z guzami T1. W zależności od niskiego, średniego i wysokiego stężenia heparanazy odnotowano wzrost stężenia krążących EPCs oraz wzrost stężenia sVEGFR2 wraz ze wzrostem stężenia heparanazy. Dodatkowo wraz ze wzrostem stężenia heparanazy odnotowano spadek potencjału antyangiogennego wyrażonego przez stosunek sVEGFR1/VEGF-A oraz wykazano wzrost wartości stosunku sVEGFR2/sVEGFR1. Analiza krzywych ROC wykazała, że stężenia heparanazy oraz sVEGFR1 mogą być przydatne do oszacowania wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej. Natomiast analiza krzywej ROC stworzonej dla modelu uwzględniającego stężenia heparanazy, krążących EPCs, VEGF-A, sVEGFR1 oraz sVEGFR2 wskazuje na silny potencjał diagnostyczny tego modelu do przewidywania nawrotu choroby nowotworowej. Analiza regresji Cox'a wykazała, że w analizowanym modelu najistotniejszymi predyktorami nawrotu choroby nowotworowej są stężenia VEGF-A oraz sVEGFR2. Na podstawie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera odnotowano znacznie większą częstość nawrotu choroby u pacjentek z wysokim stężeniem heparanazy wynoszącym > 200 pg/ml w porównaniu do podgrup z niskimi i średnimi stężeniami heparanazy. **W drugiej publikacji** odnotowano niższe stężenie adiponektyny wśród pacjentek z ekspresją markera proliferacji komórkowej Ki67 \geq 20% w porównaniu do grupy z ekspresją poniżej 20%. Dodatkowo stwierdzono wyższe stężenie adiponektyny w przypadku występowania podtypu luminalnego A w porównaniu do podtypu potrójnie

ujemnego. Aktywność czynnika tkankowego również różniła się w zależności od podtypu molekularnego i była najwyższa w podgrupie z nowotworem piersi luminalnym B HER2(+). Na podstawie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera odnotowano znacznie większą częstość nawrotu choroby w grupie pacjentek z wysokim stężeniem YKL-40 wynoszącym $> 2,50$ ng/ml oraz wśród pacjentek z wysoką aktywnością TF wynoszącą > 24 pM w porównaniu do podgrup z niskimi i średnimi wartościami tych parametrów. Stwierdzono krótszy czas przeżycia bez nawrotu choroby w grupie pacjentek z BMI < 25 kg/m² w porównaniu do grupy pacjentek, których BMI wynosiło 25-30 kg/m². Ponadto u pacjentek z wysokim stężeniem leptyny $> 12,58$ ng/ml wykazano istotnie większą częstość nawrotów choroby. Podobną zależność stwierdzono również wśród pacjentek z niskim stężeniem adiponektyny $< 27,05$ ng/ml. **W trzeciej publikacji** wykazano prawie czterokrotne obniżenie stężenia heparanazy w całej grupie badanej w wyniku zastosowania leczenia adjuwantowego. Wykazano, że stężenia heparanazy przed i po leczeniu różnią się w zależności od rodzaju zastosowanej terapii hormonalnej. Wyniki analizy przeżycia uzyskane w ramach 3 badania potwierdziły wyniki uzyskane w 1 badaniu. Większą częstość nawrotów choroby zaobserwowano w grupie pacjentów z wysokim (>181 pg/ml) stężeniem heparanazy przed leczeniem. W analizie jednoczynnikowej pacjenci z nadwagą i pacjenci z guzami T2 wykazywali mniejszą szansę na niskie stężenie heparanazy przed leczeniem. Natomiast pacjenci z dodatnim statusem ER i PR wykazywali większą szansę na niskie stężenie początkowe heparanazy.

WNIOSKI: W ramach przeprowadzonych badań uzyskano wyniki potwierdzające związek wysokiego stężenia heparanazy z nasiloną waskulogenezą i angiogenezą. Wysokie stężenie heparanazy może prowadzić do zwiększonej mobilizacji krążących EPCs m.in. poprzez zwiększone uwalnianie VEGF. Dodatkowo wykazano obniżenie stężenia heparanazy niezależnie od zastosowanego modelu terapii. Stwierdzono również, że wysokie stężenie heparanazy, wysokie stężenie YKL-40 i wysoka aktywność TF przed rozpoczęciem leczenia są niezależnymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi i wiążą się z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu choroby. Także połączenie wysokiego początkowego stężenia YKL-40 i leptyny w surowicy przy prawidłowym BMI oraz połączenie prawidłowego BMI z niskim stężeniem adiponektyny wiąże się ze złym rokowaniem. Ponadto stwierdzono, że pacjentki z rakiem piersi z nadwagą mają lepsze rokowanie niezależnie od poziomu YKL-40, leptyny i adiponektyny.