

Przydatność oznaczeń stężenia osteopontyny (OPN) u chorych na raka jajnika poddanych chemioterapii I rzutu

Usefulness of osteopontin (OPN) determinations in ovarian cancer patients who underwent first-line chemotherapy

Mrochem-Kwarciak Jolanta¹, Mrochen-Domin Izolda², Wojcieszek Andrzej³,
Deja Regina¹, Chmura Aleksandra¹, Masłyk Barbara¹, Nowara Elżbieta²,
Kaleta Beata², Kołosza Zofia⁴, Bartnik Wiesława¹

¹ Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej

² Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej,

³ Przychodnia Przykliniczna, Centrum Onkologii

⁴ Zakład Epidemiologii i Śląski Rejestr Nowotworów

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska

Streszczenie

Wstęp: Aktualnie markerem z wyboru dla monitorowania raka jajnika jest antygen CA 125. Jednakże wciąż trwają poszukiwania nowych markerów, które mogłyby dostarczyć dodatkowych informacji dla oceny skuteczności leczenia. Szczególnie u chorych, u których stężenie CA 125 mimo postępu choroby pozostaje w zakresie wartości prawidłowych. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami potencjalnym nowym markerem może być osteopontyna (OPN).

Cel pracy: Określenie przydatności oznaczeń OPN w monitorowaniu leczenia chorych na raka jajnika.

Materiał i Metody: Grupę badaną stanowiły 54 chore na raka jajnika, poddane chemioterapii (CT). Oznaczenia markerów wykonywano przed, w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Dynamikę zmian stężenia OPN przedstawiono na wykresach liniowych, używając programu Microsoft Excel. Analizę statystyczną przeprowadzono stosując metodę Kaplana-Meiera oraz test log-rank.

Wyniki: W badanej grupie, u 44% chorych stwierdzono niskie stężenia CA 125. U części chorych z tej grupy obserwowano wzrost stężenia OPN, który jako jedyny zwiastował nawrót choroby. U 43% chorych wyjściowo wysokie stężenie CA 125 oraz OPN uległo obniżeniu w trakcie CT. U tych chorych stwierdzono całkowitą regresję choroby. Jednakże u 13/17 chorych zaobserwowano ponowny wzrost stężenia OPN sygnalizujący nawrót choroby. Wzrost poziomu białka wyprzedzał zarówno wzrost stężenia CA 125, jak i kliniczną manifestację nawrotu. U 13% chorych wysokie stężenia markerów nie obniżyły się pomimo zastosowanej CT, co związane było z progresją choroby. W badaniu wykazano, że jedynie stężenie CA 125 miało istotny wpływ ($p=0,00063$) na czas przeżycia bezobjawowego chorych.

Adres do korespondencji

Jolanta Mrochem-Kwarciak
Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
Polska, 44-101 Gliwice, ul. Wybrzeża Armii Krajowej 15
tel. 32-278-9435; fax. 32-278-9438
e-mail: jmrochem@io.gliwice.pl

Otrzymano: 09.08.2011
Zaakceptowano do druku: 14.11.2011

Wnioski: Stwierdzono dużą przydatność oznaczeń OPN w przewidywaniu wznowy u chorych na raka jajnika, jednak nie wykazano korelacji pomiędzy wyjściowym stężeniem OPN a czasem przeżycia bezobjawowego.

Słowa kluczowe: **rak jajnika / CA 125 / osteopontyna / chemioterapia I rzutu /**

Abstract

Introduction: Currently CA 125 is a marker of choice for monitoring ovarian cancer. Nonetheless, scientists are still searching for new markers, which could provide additional information for the evaluation of treatment, especially in patients with normal CA 125 levels, despite the progression of the disease. According to the latest reports, OPN can be a potential new marker.

Aim: Estimation of usefulness of OPN determinations in the monitoring of ovarian cancer patients.

Material and Methods: The study included 54 ovarian cancer patients, undergoing chemotherapy. Markers were measured before, during and after treatment. The dynamics of the change of OPN levels was shown on line graphs, using Microsoft Excel programme. Statistical analysis was performed by Kaplan-Meier method and log-rank test.

Results: 44% of patients from the study group were found to have low CA 125 levels. In these cases only the increase of OPN concentration indicated recurrence of the disease. In 43% of patients the high initial CA 125 and OPN levels decreased during chemotherapy and complete regression was stated in these patients. Nevertheless, in 13/17 patients a repeated increase of OPN concentration signalling the recurrence, earlier than CA 125 and clinical recurrence manifestation, was observed. In 13% of patients high initial levels of markers did not decrease during chemotherapy, which correlated with the progression of the disease. Our study showed that only the CA 125 levels had a significant influence ($p=0.00063$) on the disease-free survival time.

Conclusions: Our data suggest a potential usefulness of the OPN determinations in estimating ovarian cancer recurrence. Nonetheless, there was no correlation between the initial OPN concentration and the disease-free survival time.

Key words: **ovarian cancer / CA 125 / osteopontin / first-line chemotherapy /**

Wstęp

Rak jajnika jest przedmiotem szczególnego zainteresowania naukowców i klinicystów z uwagi na trwające wciąż poszukiwanie skutecznych metod wczesnego wykrycia. Z tego powodu rak jajnika najczęściej rozpoznawany jest w III i IV stopniu zaawansowania choroby.

Od wielu lat w diagnostyce różnicowej guzów jajnika wykorzystuje się antygen CA 125, uznawany za marker z wyboru. Antygen CA 125 nie posiada jednak dostatecznej czułości ani swoistości diagnostycznej (odpowiednio 78-85% i 78-93%) [1, 2, 3].

Według danych piśmiennictwa, u około 20% pacjentek w przebiegu choroby nie obserwuje się wzrostu stężenia CA 125, nawet w stadiach terminalnych [4, 5]. Ponadto oznaczenie markera związane jest z wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich wśród kobiet ze schorzeniami łagodnymi [4].

Oznaczenia antygenu CA 125 są jednak przydatne dla monitorowania skuteczności leczenia chorych na raka jajnika. Pomiar stężenia CA 125 wykorzystuje się do oceny radykalności zabiegu cytoredukcyjnego. Utrzymujące się wysokie stężenie markera po zabiegu może wskazywać na pozostałość tkanki nowotworowej [1]. W przypadku leczenia systemowego potwierdzono, że dobrej odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię towarzyszy spadek stężenia CA 125 w surowicy [6].

Uważa się, że w przypadku wznowy po zakończonym leczeniu wzrost stężenia CA 125 wyprzedza o 1-15 m-cy (z medianą 3-4 m-ce) możliwość pojawienia się masy patologicznej widocznej w badaniach obrazowych [7, 8, 9].

Mimo korzyści jakie wnosi oznaczenie CA 125 wciąż trwają poszukiwania nowych markerów, które mogłyby dostarczyć dodatkowych informacji przydatnych dla monitorowania skuteczności leczenia chorych na raka jajnika. Szczególnie dotyczy to tych chorych, u których stężenie CA 125 mimo postępu choroby pozostaje w zakresie wartości referencyjnych.

Największe zainteresowanie badaczy budzi obecnie osteopontyna (OPN) białko, które jak wykazano bierze udział w procesie tworzenia przerzutów [10-15].

W badaniach zaobserwowano wyższe stężenie osoczowej OPN u chorych na raka jajnika w porównaniu z grupą kobiet zdrowych [16]. Stwierdzono, podobnie jak w przypadku CA 125, korelację pomiędzy spadkiem stężenia OPN, a radykalnością zabiegu chirurgicznego [17]. W części badań wykazano, że wzrost stężenia osoczowej OPN w procesie nawrotu choroby po leczeniu znacznie wyprzedza wzrost CA 125 [18]. Zdarza się także, że u chorych na raka jajnika, u których stężenie CA 125 w surowicy pozostaje w granicach wartości referencyjnych wraz z postępem choroby dochodzi do wzrostu ekspresji OPN w tkance zmienionej nowotworowo [19]. Może to mieć odzwierciedlenie w postaci wzrostu stężenia tego białka w krwioobiegu. Dotychczasowe wyniki badań wydają się sugerować potencjalną korzyść z oznaczeń stężenia OPN w monitorowaniu leczenia chorych na raka jajnika.

Cel pracy

Celem pracy była próba określenia czy oznaczenia stężenia OPN wykonywane równolegle z oznaczeniami CA 125 mogą dostarczyć dodatkowych informacji dla oceny odpowiedzi chorych na leczenie oraz być przydatne w prognozowaniu wznowy choroby.

Przydatność oznaczeń stężenia osteopontyny (OPN) u chorych na raka jajnika poddanych chemioterapii I rzutu.

Materiał i metodyka

Grupę badaną stanowiły 54 chore na raka jajnika, po zabiegu operacyjnym, które zgłosiły się do Centrum Onkologii – Instytutu, oddziału w Gliwicach celem leczenia systemowego.

U wszystkich chorych w materiale pooperacyjnym ustalono utkanie surowiczego raka jajnika.

Chore poddano leczeniu systemowemu z użyciem schematu dwulekowego zawierającego pochodną platyny (carboplatyna) i paklitaksel. Każda z chorych otrzymała 6 cykli chemioterapii (CT), w rytmie co 21-28 dni. Oznaczenia markerów (CA 125, OPN) wykonano przed rozpoczęciem leczenia, przed kolejnymi cyklami CT oraz podczas kontroli po zakończeniu leczenia (1-3 miesięcy po leczeniu).

Badanie było realizowane zgodnie z projektem zaakceptowanym przez Komisję Bioetyczną Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach.

Chore po zapoznaniu się z protokołem wyraziły świadomą zgodę na udział w badaniach.

Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych.

Liczba chorych	54		
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia (mediana)	22 - 82 lat (54,5 lat)		
Stopień zaawansowania klinicznego (wg FIGO)	Liczba i odsetek chorych (%)	mediana wieku	
I C	9 16,7 %	49	
II B-C	3 5,5 %	56	
III A-C	31 57,4 %	55	
IV	11 20,4 %	56	
Czas obserwacji klinicznej w miesiącach (mediana)	3 – 30 (12)		
Liczba zgonów	13 (24 %)		

U wszystkich włączonych do badania kobiet wykonano oznaczenia markerów białkowych

CA 125 – w surowicy i OPN – w osoczu. Metodyka oznaczeń oraz punkty odcięcia zostały przedstawione w tabeli II.

Metody statystyczne

W celu porównania stężeń CA 125 i OPN w czasie obserwacji, sporządzono wykresy liniowe posługując się programem Microsoft Excel.

Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby nowotworowej (czas przeżycia bezobjawowego) określono jako czas od daty rozpoczęcia I cyklu chemioterapii do daty wykrycia nawrotu choroby podczas badań kontrolnych.

Analizę statystyczną przeprowadzono stosując metodę Kaplana-Meiera do obliczenia skumulowanej proporcji przeżyjących oraz test *long-rank* do porównania krzywych przeżycia.

W badaniu przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Podczas 2,5-letniej obserwacji odnotowano różny przebieg zmian stężenia CA 125:

1. u 24 chorych (grupa I) stężenie CA 125 podczas leczenia systemowego pozostawało w zakresie wartości referencyjnych.
2. u 23 chorych (grupa II) wyjściowe stężenie CA 125 było wysokie i w trakcie leczenia uległo obniżeniu do wartości referencyjnych.
3. u 7 pacjentek (grupa III) wysokie stężenia CA 125 stwierdzano zarówno przed, jak i w trakcie chemioterapii.

Grupy chorych utworzone na podstawie różnej dynamiki zmian stężenia CA 125 podzielono na podgrupy w zależności od obserwowanych zmian poziomu osteopontyny w trakcie leczenia. Zależności te przedstawiono w tabeli III.

Ocena możliwości wykorzystania markerów CA 125 i osteopontyny do monitorowania leczenia chorych na raka jajnika

Podgrupa I.1.

Podgrupa obejmuje chore głównie w I-II stopniu zaawansowania klinicznego. (Tabela III). U wszystkich chorych podczas obserwacji stężenie CA 125 nie przekraczało wartości referencyjnych. Podobnie stężenie OPN u 5/7 chorych pozostawało poniżej punktu odcięcia (71 ng/ml).

W podgrupie I.1 po zakończonej chemioterapii I rzutu u wszystkich chorych stwierdzono całkowitą regresję choroby. Można przypuszczać, że stężenia CA 125 i OPN pozostające poniżej punktów odcięcia odzwierciedlały niski stopień klinicznego zaawansowania chorych (IC, IIB), choć również u dwóch chorych (nr 5 i 6) w wyższym stopniu zaawansowania (IIIC) nie stwierdzono wzrostu stężenia markerów. Niewielki wzrost stężenia OPN w trakcie CT I rzutu (2-3 dawka leku) u chorej nr 2 nie wiązał się z progresją choroby. U chorej nr 4 (I C) w trakcie pierwszej wizyty kontrolnej odnotowano nieznaczny wzrost stężenia OPN (do wartości 88 ng/ml). W końcowym okresie obserwacji okazało się, że wzrost ten sygnalizował nawrót choroby z 2-miesięcznym wyprzedzeniem.

Tabela II. Metody oznaczeń oraz zakresy wartości referencyjnych markerów CA 125 i OPN.

Oznaczenie	Punkt odcięcia (<i>cutt-off</i>)	Producent odczynników	Metoda
CA 125	< 35 IU/ml	Abbott Laboratories	Chemiluminescencji mikrocząsteczkowej (CMIA)
Osteopontyna	< 71 ng/ml*	R&D Systems	immunoenzymatyczna (ELISA)

* W przypadku OPN punkt odcięcia (*cutt-off*) został wyznaczony w oparciu o badania własne

Tabela III. Schemat podziału grup chorych, u których proces leczenia monitorowano oznaczeniami CA 125 i OPN.

Grupa liczba i odsetek (%) chorych	Charakterystyka grup chorych (podział ze względu na poziom stężenia CA 125)	Podgrupa liczba i odsetek (%) chorych	Charakterystyka podgrup chorych (podział ze względu na poziom stężenia OPN)	Stopień zaawansowania wg FIGO
I n=24 (44 %)	stężenie CA 125 podczas obserwacji pozostawało w zakresie wartości referencyjnych	I. 1. n=7 (13%)	stężenie OPN utrzymywało się na stałym poziomie, poniżej lub w granicach punktu odcięcia	I C – 4 II B – 1 III C – 2
		I. 2. n=17 (31%)	stężenie OPN zmieniało się niecharakterystycznie (wzrost, spadek) podczas obserwacji	I C – 4 II C – 1 III A-C – 11 IV – 1
II n=23 (43 %)	wysokie stężenie CA 125 przed rozpoczęciem CT, podczas leczenia ulegało obniżeniu do wartości referencyjnych	II. 1. n=6 (12%)	wyjściowo wysokie stężenie OPN, podczas leczenia ulegało znacznemu obniżeniu	III B-C – 5 IV – 1
		II.2. n=17 (31%)	stężenie OPN podczas leczenia zmieniało się dwukierunkowo	III B-C – 12 IV – 5
III n=7 (13 %)	stężenie CA 125 zarówno przed rozpoczęciem , jak i w trakcie CT utrzymywało się powyżej zakresu wartości referencyjnych	III n=7 (13%)	wysokie wyjściowo stężenie OPN, pozostawało bez zmian podczas obserwacji	I C – 1 III C – 3 IV – 3

Podgrupa I. 2.

Podgrupa stanowi chore, głównie w III stopniu klinicznego zaawansowania. (Tabela III).

U chorych z tej grupy podczas obserwacji stężenie CA 125 nie przekraczało wartości referencyjnych, odnotowano natomiast zarówno wzrost, jak i spadek stężenia OPN w tym czasie. Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem CA 125 i OPN w tej grupie. U trzech chorych (nr 12,13,14) w stopniu klinicznego zaawansowania IIIC–IV, wysokie stężenia OPN w trakcie prowadzonej terapii znacznie się obniżyły. Jednak już podczas pierwszej wizyty kontrolnej (wizyta VII) stwierdzono wzrost stężenia białka. Chore, z uwagi na progresję choroby (stwierdzoną w badaniu klinicznym) zmarły w krótkim czasie po zakończeniu chemioterapii I rzutu. Przedstawione obserwacje sugerują, że obserwowany u tych chorych wzrost stężenia OPN korelował z szybko postępującą progresją choroby.

W grupie I liczącej dwadzieścia cztery chore, u dziesięciu stwierdzono niski stopień klinicznego zaawansowania choroby (IC, IIB, IIC). U dziewięciu z nich, podczas obserwacji stężenie CA 125 i OPN pozostawało poniżej punktu odcięcia i nie stwierdzono w tym czasie cech aktywnej choroby nowotworowej. Tylko u jednej chorej (nr 4) w niskim stopniu zaawansowania (IC) stwierdzono wzrost stężenia OPN sygnalizujący (z dwumiesięcznym wyprzedzeniem) progresję choroby potwierdzoną metodami obrazowymi.

U pozostałych czternastu chorych – odnotowano zaawansowane stadium choroby (stopień III–IV wg FIGO), u sześciu chorych po zakończonej terapii obserwowano progresję choroby. W tej grupie wzrost stężenia osoczowej OPN wystąpił zdecydowanie wcześniej (3-6 miesięcy) niż progresja choroby stwierdzona metodami obrazowymi. U pozostałych ośmiu pacjentek, u których stężenie CA 125 pozostawało w zakresie wartości referencyjnych obserwowano zarówno wzrost jak i obniżenie stężenia OPN. Być może przejściowy wzrost stężenia OPN był związany z stosowaną CT. Do czasu zakończenia obserwacji nie stwierdzono u tych chorych progresji klinicznej choroby zarówno w badaniu obrazowym, jak i przedmiotowym.

Podgrupa II.1.

Podgrupę stanowi sześć chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej (Tabela III), u których pooperacyjne stężenie CA 125 pozostawało powyżej wartości referencyjnych, co sugerowało brak radykalności pierwotnego zabiegu operacyjnego. Podczas chemioterapii I rzutu zarówno stężenie CA 125, jak i OPN uległo obniżeniu.

W podgrupie II.1 stwierdzono korelację zmian stężenia markerów CA 125 i OPN. Po pierwszym cyklu chemioterapii zaobserwowano spadek stężenia obu markerów. Nie stwierdzono progresji choroby nowotworowej w trakcie leczenia systemowego I rzutu u tych chorych. Na podstawie obserwacji wydaje się, że obniżenie stężenia markerów było wynikiem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie.

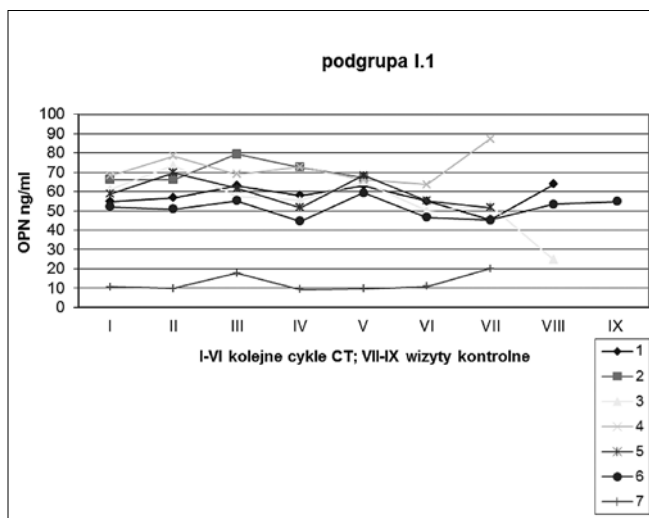
U chorej nr 18 oznaczono bardzo wysokie wyjściowe stężenie CA 125 (>1000IU/ml) oraz OPN (>600ng/ml). W wyniku leczenia stężenie CA 125 obniżyło się do wartości referencyjnych, a stężenie OPN do 100ng/ml (zatem powyżej wartości odcięcia). Pomimo zastosowanej chemioterapii u chorej doszło do rozsiewu choroby. Pacjentka zmarła po 3 miesiącach od zakończenia leczenia I rzutu. Wydaje się zatem, że stwierdzone bardzo wysokie stężenia markerów przed rozpoczęciem chemioterapii (miesiąc po zabiegu chirurgicznym) wskazywały na zaawansowany proces nowotworowy i w tym przypadku zastosowanie CT nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

Podgrupa II. 2

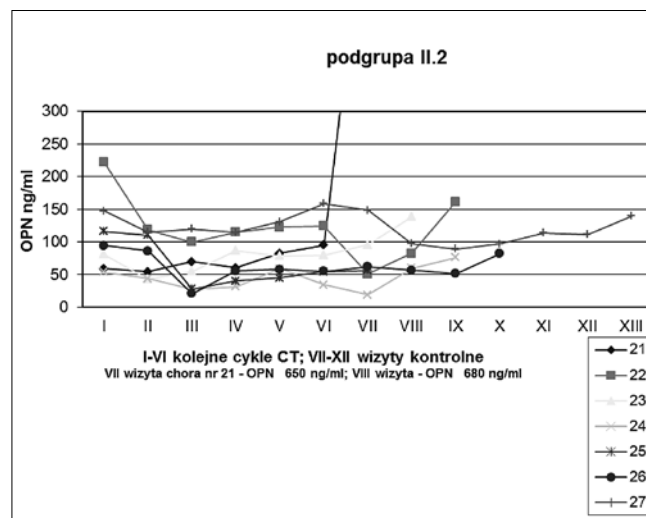
Podgrupa zawiera siedemnaście chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, z wysokim pooperacyjnym stężeniem CA 125, które podczas leczenia obniżyło się do wartości referencyjnych. (Tabela III).

Następnie utrzymywało się na niskim poziomie albo ulegało wzrostowi podczas kontroli. Wzrost stężenia CA 125 zwiastował tym samym progresję choroby. W przypadku OPN obserwowano podobny przebieg zmian stężenia jak w przypadku CA 125. Wzrost stężenia białka już w trakcie chemioterapii zwiastował nawrót choroby.

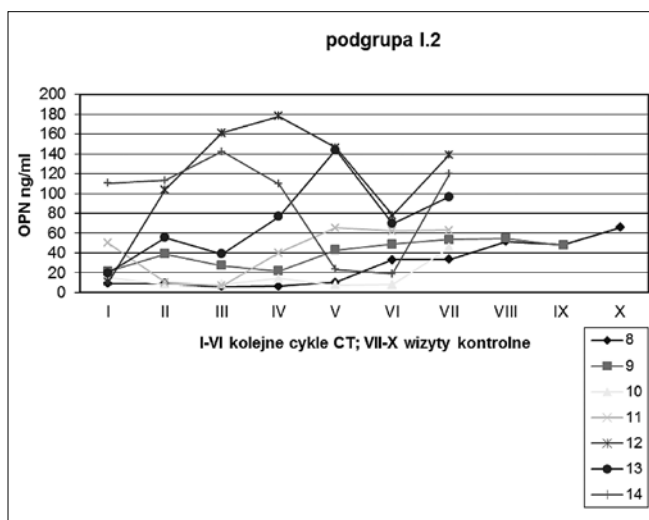
Przydatność oznaczeń stężenia osteopontyny (OPN) u chorych na raka jajnika poddanych chemioterapii I rzutu.



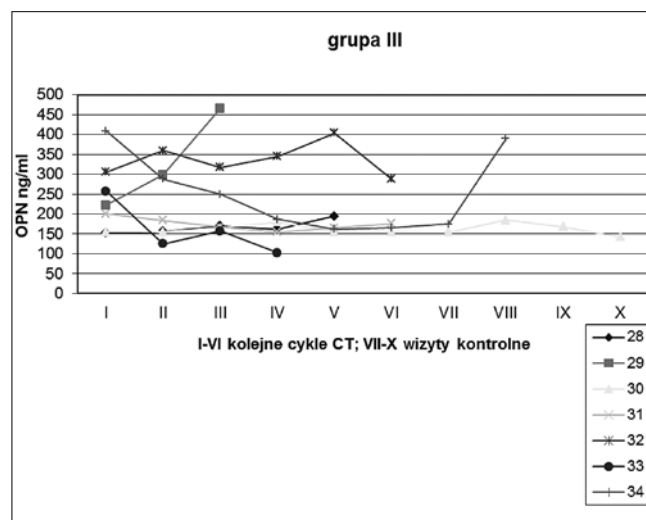
Rycina 1. Zmiany stężenia OPN w grupie chorych z CA 125 w zakresie wartości referencyjnych (podgrupa I.1).



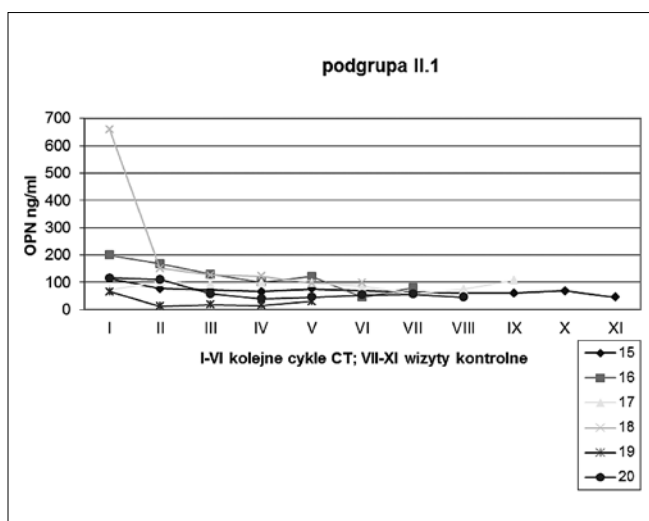
Rycina 4. Zmiany stężenia OPN w grupie chorych z wysokim wyjściowym stężeniem CA 125 (podgrupa II.2).



Rycina 2. Zmiany stężenia OPN w grupie chorych z CA 125 w zakresie wartości referencyjnych (podgrupa I.2).



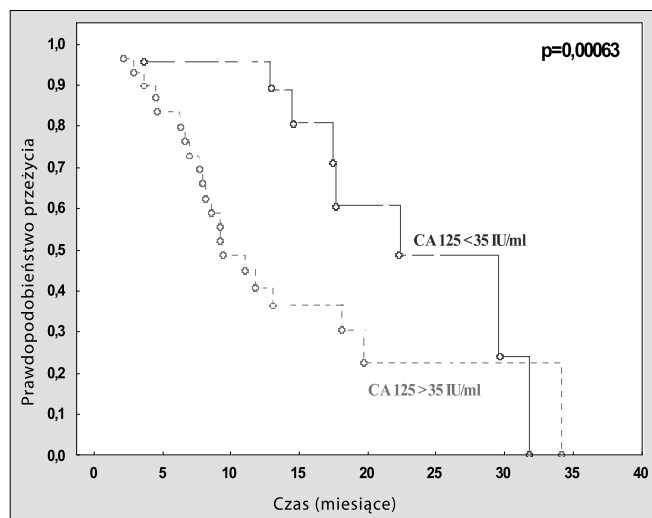
Rycina 5. Zmiany stężenia OPN w grupie chorych z utrzymującym się wysokim stężeniem CA 125 podczas okresu obserwacji (grupa III).



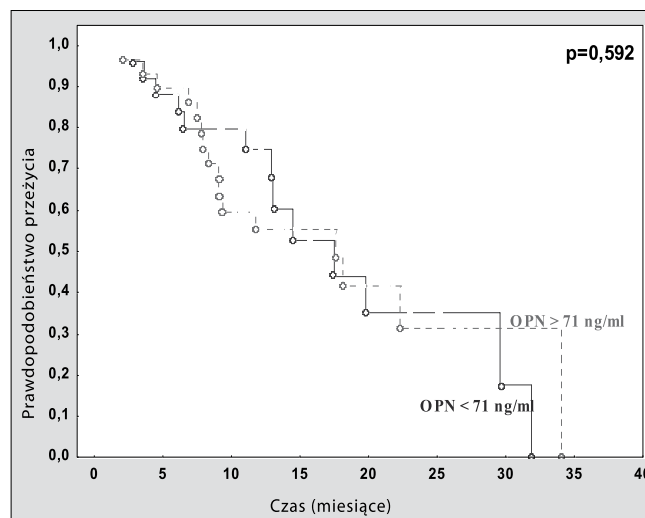
Rycina 3. Zmiany stężenia OPN w grupie chorych z wysokim wyjściowym stężeniem CA 125 (podgrupa II.1).

W grupie II.2 wzrostowi stężenia OPN w osoczu krwi (13/17) najczęściej towarzyszyła wznowa choroby. Wzrost poziomu markera wyprzedzał zarówno wzrost stężenia CA 125, jak i kliniczną manifestację procesu nowotworowego. Mimo progresji choroby, u części chorych (nr 22 i 26) nie odnotowano wzrostu stężenia CA 125. Tylko u jednej chorej (nr 24) w analizowanej grupie zaobserwowano w trakcie chemioterapii wzrost stężenia CA 125 wcześniej (VII wizyta) niż OPN (IX wizyta). Kliniczną progresję choroby u tej pacjentki potwierdzono podczas X wizyty, zatem wzrost stężenia CA 125 wyprzedził kliniczną manifestację choroby o 4 miesiące, a wzrost OPN o 1 miesiąc.

U 4/17 chorych z potwierdzoną całkowitą regresją choroby wysokie pooperacyjne stężenie CA125 uległo obniżeniu do wartości referencyjnych, natomiast podczas trwania obserwacji odnotowano niewielki wzrost poziomu OPN, który po zakończeniu terapii uległ obniżeniu do wartości poniżej punktu odcięcia (<71ng/ml).



Rycina 6. Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego chorych na raka jajnika w zależności od stężenia CA 125 w surowicy krwi.



Rycina 7. Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego chorych na raka jajnika w zależności od stężenia OPN w osoczu krwi.

Grupa III

Grupa zawiera siedem chorych, w większości w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej (Tabela III), u których zarówno stężenie CA 125, jak i OPN oznaczono powyżej punktu odcięcia zarówno przed rozpoczęciem, jak i podczas stosowanej chemioterapii.

U wszystkich chorych w tej grupie wysokie stężenia CA 125 (>200 IU/ml) korelowały z wysokimi stężeniami OPN (>100 ng/ml). Podczas leczenia systemowego u sześciu chorych potwierdzono progresję choroby. Utrzymujące się wysokie stężenia obu markerów były czynnikami prognostycznymi krótszego czasu przeżycia (3 chore zmarły już w trakcie chemioterapii, a 3 zakwalifikowano do leczenia paliatywnego).

Tylko u jednej chorej (nr 32; III C wg FIGO) uzyskano stagnację choroby, a bardzo wysokie stężenia CA 125 (powyżej 5000IU/ml) oraz OPN (powyżej 250ng/ml) podczas chemioterapii I rzutu nie były związane z nawrotem choroby.

Ocena ryzyka nawrotu choroby na podstawie oznaczeń stężenia markerów

W badaniu dokonano analizy czasu przeżycia bezobjawowego chorych, ze stwierdzonym wyjściowo (tj. przed I cyklem CT) wysokim stężeniem CA 125 (> 35 IU/ml) w porównaniu z grupą chorych, u których stężenie CA 125 przed I cyklem było w zakresie wartości referencyjnych (< 35 IU/ml).

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w czasie bezobjawowego przeżycia chorych w zależności od stężenia CA 125 przed CT I rzutu ($p=0,00063$). Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że 2-letnie przeżycie wolne od wznowy chorych z stężeniem CA 125 w zakresie wartości referencyjnych wynosiło 50%, a chorych z wysokim stężeniem 24%. (Rycina 6).

W badaniu przeprowadzono także analizę czasu przeżycia bezobjawowego chorych, u których stwierdzono przed CT wysokie stężenie OPN (>71ng/ml) w porównaniu do chorych, u których stężenie OPN było poniżej tej wartości.

W odniesieniu do OPN nie wykazano znamiennej staty-

stycznie różnicy w czasie bezobjawowego przeżycia chorych ($p=0,592$) w zależności od stężenia OPN oznaczonego przed pierwszym cyklem chemioterapii. (Rycina 7).

Dyskusja

W badaniach proteomicznych wyodrębniono wiele białek ulegających nadekspresji w przebiegu choroby nowotworowej. Wśród nich duże zainteresowanie budzi obecnie osteopontyna, białko odgrywające znaczącą rolę w procesach tworzenia przerzutów w wielu nowotworach złośliwych [10-15]. Celowe wydają się szczegółowe badania dotyczące poziomu OPN u chorych z rozpoznaniem rakiem jajnika, gdyż rutynowo wykorzystywane oznaczenia markera CA 125 nie spełniają oczekiwań związanych z monitorowaniem skuteczności leczenia w tej grupie chorych.

Z danych piśmiennictwa wynika, że u około 20% chorych na raka jajnika nie stwierdza się zmian stężenia CA 125 przez cały okres trwania choroby [5]. W prezentowanym badaniu ta grupa chorych (grupa I) stanowiła 44% wszystkich chorych. (Tabela III). Stwierdzono, że wzrost stężenia OPN w tej grupie występował częściej u chorych w wysokim stopniu klinicznego zaawansowania (III-IV, podgrupa I.2) oraz wiązał się z progresją choroby. U 6/17 chorych w podgrupie I.2 stwierdzony wzrost poziomu OPN powyżej punktu odcięcia korelował z nawrotem choroby. U 7/17 chorych wzrost stężenia OPN obserwowany był poniżej lub w granicach punktu odcięcia i u tych chorych stwierdzono regresję choroby.

W badaniu Bao i wsp. analizowano grupę chorych na raka jajnika ze stężeniem CA 125 poniżej punktu odcięcia obserwując, że u chorych z wysiękiem do otrzewnej i aktywnym procesem nowotworowym podwyższone stężenie OPN występuje u około 60% chorych [17]. Wyniki naszego badania również sugerują przydatność oznaczeń OPN u tych chorych, u których nie stwierdza się dynamiki wzrostu CA 125 podczas trwania choroby.

W niniejszej pracy stwierdzono jednak, że u 13% chorych (podgrupa I.1) nie odnotowuje się wzrostu stężenia CA 125 jak i dynamiki wzrostu stężenia OPN. Może to wynikać z niskiego zaawansowania procesu chorobowego i/lub braku aktywności procesu tworzenia przerzutów.

Przydatność oznaczeń stężenia osteopontyny (OPN) u chorych na raka jajnika poddanych chemioterapii I rzutu.

U chorych, u których stężenie CA 125 po włączeniu chemioterapii obniża się do wartości referencyjnych, stwierdzono skuteczność prowadzonego leczenia [7, 8]. W przeprowadzonym badaniu potwierdzono tę zależność. Dodatkowo wykazano, że również stężenie OPN obniża się w trakcie zastosowanego leczenia, wskazując na powodzenie terapii. (Rycina 3, podgrupa II.1).

Podczas leczenia systemowego chorych na raka jajnika ważne jest wczesne rozpoznanie wznowy. Schorge i wsp. sugerują, że OPN może być klinicznie użytecznym markerem wykrycia wznowy, a wzrost poziomu tego białka wyprzedza wzrost stężenia

CA 125 [18]. W naszych badaniach, wzrost stężenia OPN wyprzedzał zarówno wzrost stężenia CA 125, jak i potwierdzoną obrazowo progresję choroby o około 3-6 miesięcy. (Rycina 4, podgrupa II.2). Istotną obserwacją jest również fakt, że u części chorych stężenie CA 125 pozostawało w granicach wartości referencyjnych, a jedynie wzrost stężenia OPN sugerował nawrót choroby. (Rycina 4, podgrupa II.2). U 13% chorych stwierdzono wysokie stężenie OPN i CA 125 utrzymujące się podczas całego procesu leczenia, co związane było z progresją choroby nowotworowej oraz korelowało z gorszym rokowaniem (grupa III).

Równoległe oznaczenia CA 125 i OPN w praktyce klinicznej wydają się być celowe, gdyż obserwowany w naszym badaniu wzrost stężenia OPN często wyprzedzał wzrost stężenia CA 125 oraz kliniczną obserwację wznowy. Wydaje się jednak, że OPN jest białkiem, które ulega większym wahaniom w przebiegu leczenia, dlatego istotne są oznaczenia antygenu CA 125, który nadal pozostaje jedynym uznanym markerem dla monitorowania skuteczności prowadzonej terapii.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdzono, że tylko wysokie stężenie CA 125 przed leczeniem koreluje z krótszym czasem przeżycia wolnego od choroby i co z tym jest związane z gorszym rokowaniem. (Rycina 6).

Takiej zależności nie stwierdzono w przypadku osteopontyny. Być może dłuższa obserwacja chorych wykaże korelację pomiędzy poziomem OPN a czasem przeżycia bezobjawowego tych chorych.

Istotne znaczenie ma fakt, że w analizowanej grupie 54 chorych na raka jajnika, najliczniejszą grupę (44% – grupa I) stanowiły pacjentki, u których stężenie CA 125 podczas obserwacji utrzymywało się w granicach wartości referencyjnych; natomiast stężenie OPN w tej grupie ulegało obniżeniu lub podwyższeniu w zależności od stanu klinicznego chorych. Daje to nadzieję, że u chorych z niskim stężeniem CA 125 OPN mogłaby być czułym markerem dla oceny skuteczności leczenia.

Nasze dotychczasowe obserwacje wykazały, że to osteopontyna jest markerem wcześniej i częściej reagującym na zmiany związane z nawrotem choroby niż CA 125.

Wnioski

- I. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono dużą przydatność oznaczeń OPN w monitorowaniu leczenia chorych na raka jajnika:
 1. wzrost stężenia OPN w osoczu krwi chorych, w większości przypadków (20/24), związany był z progresją choroby.
 2. wzrost stężenia OPN najczęściej wyprzedzał wzrost stężenia CA 125 oraz potwierdzoną obrazowo progresję choroby.

3. jednoczesny spadek stężenia CA 125 i osteopontyny korelował z regresją choroby.

- II. W przeprowadzonej analizie jedynie stężenie CA 125 miało istotny wpływ ($p=0,00063$) na czas przeżycia bezobjawowego chorych na raka jajnika, takiej zależności nie stwierdzono w przypadku OPN ($p=0,592$).

Piśmiennictwo

1. Bast R, Badgwell D, Lu Z, [et al.]. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005, 15, 274-281.
2. Bast R, Knapp R. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1985, 19, 354-356.
3. Bergmann J, Bidart J, George M, [et al.]. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987, 59, :213-217.
4. Ziolkowska-Seta I, Drabik M, Lindner B, Pietrzak K. Markery nowotworowe – przydatność w diagnostyce i monitorowaniu leczenia guzów jajnika. *Onkol Pol.* 2001, 4, 147-150.
5. Bast R. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 200-205.
6. Van Dalen A, Favier J, Burges A, [et al.]. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2000, 79, 444-450.
7. Rustin G, van der Burg M, Berek J. Advanced ovarian cancer. Tumor markers. *Ann Oncol.* 1993, 4, 71-77.
8. Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Onkologia kliniczna. Red. Krzakowski M. Warszawa: Wydawnictwo Borgis, 2006, 943-999.
9. Rustin G, Quinn M, Thigpen T, [et al.]. Re. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst.* 2004, 96, 487-488.
10. Chakraborty G, Jain S, Behera R, [et al.]. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis. *Curr Mol Med.* 2006, 6, 19-30.
11. El-Tanani M, Campbell F, Kurisetty V, [et al.]. The regulation and role of osteopontin in malignant transformation and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006, 17, 463-474.
12. Allan A, George R, Vantghem S, [et al.]. Role of the integrin-binding protein osteopontin in lymphatic metastasis of breast cancer. *Am J Pathol.* 2006, 69, 233-246.
13. Bramwell V, Doig G, Tuck A, [et al.]. Serial plasma osteopontin levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006, 2, 3337-3343.
14. Higashiyama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007, 14, 3419-3427.
15. Cho H, Hong S, Oh Y, [et al.]. Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008, 134, 909-917.
16. Visintin I, Feng Z, Longton G. Diagnostic marker for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008, 14, 1065-1071.
17. Bao L, Sakaguchi H, Fujimoto J, Tamaya T. Osteopontin in metastatic lesions as a prognostic marker in ovarian cancers. *J Biomed Sci.* 2007, 14, 373-381.
18. Schorge J, Drake R, Lee H, [et al.]. Osteopontin as an adjunct to CA125 in detecting recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004, 10, 3474-3478.
19. Spentzos D, Levine D, Ramoni M, [et al.]. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2004, 22, 4700-4710.