

Doniesienia USTNE

Biochemiczne i molekularne podstawy terapii nowotworów

ID: 1848

Kliniczne znaczenie aberracji w obrębie genu kodującego receptor estrogenowy (ESR1) u chorych na raka piersi

A. Nagel¹, A. Żaczek¹, M. Iliszko², J. Szade³, M. Welnicka-Jaśkiewicz⁴, J. Skokowski⁵, R. Sądziej¹, A. Markiewicz¹

¹Katedra Biotechnologii Medycznej, ²Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, ³Katedra i Zakład Patomorfologii, ⁴Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, ⁵Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wstęp. Molekularna heterogenność raków piersi z pozytywnym statusem receptora estrogenowego (ER+) wiąże się z różnicami w odpowiedzi chorych na leczenie, co może wynikać z rearanżacji strukturalnych w obrębie genu kodującego ER i ekspresji różnych izoform ER o odmiennej funkcji. W badaniu analizowany był związek pomiędzy amplifikacją genu *ESR1* (kodującego ER) a ekspresją pełnej (ERa66) i skróconej (ERa36) izoformy ER oraz kliniczne znaczenie amplifikacji *ESR1*.

Materiał i metody. Analizę amplifikacji genu *ESR1* wykonano techniką PCR w czasie rzeczywistym (qPCR) w pierwotnych ogniskach raka piersi od 402 chorych. Dodatkowe analizy amplifikacji *ESR1* techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) oraz ekspresji izoformy ERa66 i ERa36 (techniką qPCR) objęły 73 chore. Wyniki zostały skorelowane z danymi kliniczno-patologicznymi i czasem przeżycia chorych.

Wyniki. Amplifikacja *ESR1* (liczba kopii *ESR1*/APP) oceniana qPCR zaobserwowana została u 9% chorych; częściej w guzach ER- (15%) niż ER+ (5%; $p = 0,001$) i wiązała się z wyższym ryzykiem nawrotu choroby (HR = 1,95 [1,09–3,47], $p = 0,02$) w całej badanej grupie. Amplifikacja *ESR1* mierzona qPCR korelowała z ekspresją izoformy ERa36 (R Spearman 0,304, $p = 0,026$). W analizie FISH amplifikacja *ESR1* (liczba kopii *ESR1*/CEN6) występowała tylko u chorych z ER+ guzami piersi, silnie korelowała z ekspresją izoformy ERa66 (R Spearman 0,552, $p = 0,00002$), ale nie izoformy ERa36 (R Spearman 0,197, $p = 0,17$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w poziomie ekspresji izoformy ERa36 pomiędzy ER- i ER+ guzami piersi.

Omówienie. Zwiększenie liczby kopii genu *ESR1* związane jest z gorszym rokowaniem chorych na raka piersi. Aberracja ta może wpływać na ekspresję izoformy receptora estrogenowego — ERa36, także u chorych z ER- guzami piersi.

ID: 1922

Rola oksygenazy hemowej-1 (HMOX1) w skuteczności chemioterapii paklitaksel/ karboplatyna u pacjentek z rakiem jajnika

Ł. Milewski¹, Z. Dąbrowska^{1,2}, A. Synowiec¹, L. Bodnar¹, C. Szczylik¹, J. Malejczyk²

¹Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp. HMOX1 jest kluczowym enzymem metabolizmu hemu, ponadto reguluje przebieg stresu oksydacyjnego i ma działanie cytoprotekcyjne, w tym przypuszczalnie względem komórek nowotworowych. Poziom ekspresji HMOX1 zależy od wariantów genetycznych w promotorze, jak polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) -413A/T oraz polimorfizm liczby krótkich powtórzeń tandemowych GT (STR). Celem pracy było określenie, czy dane polimorfizmy mogą być czynnikami predykcyjnymi i prognostycznymi dla pacjentek z rakiem jajnika poddawanych chemioterapii paklitaksel/karboplatyna.

Materiał i metody. Badanie zostało przeprowadzone na materiale genetycznym od 135 pacjentek z rakiem jajnika FIGOIII/IV poddawanych chemioterapii paklitaksel/karboplatyna. SNP -413A/T i STR GT oznaczono w oparciu o techniki PCR. Wyniki badań genetycznych skorelowano z danymi klinicznymi, czasem całkowitego przeżycia (OS) i czasem wolnym od progresji choroby (PFS). Zahamowano również ekspresję *HMOX1* w komórkach raka jajnika i oceniono ich wrażliwość na leki *in vitro*.

Wyniki. Pacjentki o genotypie -413AA w odróżnieniu od -413AT/TT charakteryzowały się dłuższym czasem przeżycia i późniejszym wystąpieniem progresji choroby (PFS: 22,2 vs 14,5 miesiąca, $p = 0,0335$; OS 3-letni: 77,9% vs 52,5%; $p = 0,00138$). Analiza STR wykazała, że obecność wariantu krótkiego S ($S < 27$, $L \geq 27$ powtórzeń) wiązała się z gorszym rokowaniem (PFS SS/SL vs LL: 13,8 vs 26,4 miesiąca, $p = 0,0223$, a 3-letni OS odpowiednio 39,7% vs 66,1%). Badania *in vitro* wykazały, że zahamowanie ekspresji *HMOX1* uwrażliwia komórki raka jajnika na działanie cytostatyków.

Omówienie. Aktywność i poziom ekspresji *HMOX1*, poprzez działanie cytoprotekcyjne, może wpływać na skuteczność chemioterapii paklitaksel/karboplatyna i kliniczny przebieg

choroby. Funkcjonalne warianty genetyczne w promotorze *HMOX1* mogą pełnić rolę czynników prognostycznych, jak i predykcyjnych odpowiedzi na leczenie.

ID: 1884

Sygnatura pięciu mikroRNA (miRNA) w przewidywaniu rozsiewu raka okrężnicy w stopniu pT2-3N0

M. Bobowicz¹, M. Skrzypski¹, P. Czapiewski¹, M. Marczyk², A. Maciejewska¹, M. Jankowski^{3,4}, A. Szulgo-Paczkowska³, W. Zegarski^{3,4}, R. Pawłowski¹, J. Polańska², W. Biernat¹, J. Jaśkiewicz¹, J. Jassem¹

¹Gdański Uniwersytet Medyczny, ²Politechnika Śląska w Gliwicach, ³Centrum Onkologii w Bydgoszczy, ⁴Collegium Medicum w Bydgoszczy; Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp. Rola pooperacyjnej chemioterapii we wczesnym raku okrężnicy pozostaje dyskusyjna. Kwalifikację chorych do tej metody mógłby ułatwić test określający indywidualne ryzyko nawrotu. Celem badania było stworzenie sygnatury opartej na miRNA związanej z wysokim ryzykiem uogólnienia raka okrężnicy.

Materiał i metody. Przedmiotem badania było 85 chorych na raka okrężnicy w stopniu pT2-3N0 poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu bez pooperacyjnej chemioterapii (40 chorych z późniejszym rozsiewem i 45 chorych bez rozsiewu nowotworu w ciągu co najmniej 4 lat od operacji). Materiał do oceny uzyskano z wycinków guza utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie. Za pomocą techniki qRT-PCR oceniono ekspresję 754 miRNA. Porównano ekspresję miRNA w wycinkach pochodzących od chorych z rozsiewem i bez rozsiewu nowotworu, w wycinkach nowotworu oraz w tkankach zdrowego jelita (odpowiednio 85 i 14 próbek), a także z uwzględnieniem stanu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR).

Wyniki. Sygnatura złożona z pięciu miRNA (miR-1296, miR-135b, miR539, miR-572 i miR-185) związana była silnie z czasem przeżycia bez rozsiewu nowotworu ($p = 1,28 \text{ E-}7$, HR 8,4 [95% CI 3,81–18,52]). Dalsza walidacja krzyżowa w wariancie *leave-one-out* wykazała swoistość i czułość testu na poziomie odpowiednio 74% i 78%. W analizie jednoczynnikowej z korektą dla wielokrotnych powtórzeń niska ekspresja miR-1300 oraz miR-939 związana była z krótszym czasem do rozsiewu ($p < 0,05$). Ekspresja miR-592 była związana ze statusem MMR (skorygowane $p < 0,01$). Ekspresja miR-888 oraz miR-1243 była specyficzna dla nowotworu (skorygowane $p < 0,05$).

Omówienie. Sygnatura ekspresji 5 miRNA pozwala zidentyfikować chorych na raka okrężnicy, u których istnieje wysokie ryzyko rozsiewu po radykalnym zabiegu operacyjnym. Obecnie sygnatura ta jest przedmiotem wielośrodkowego badania walidacyjnego.

ID: 1972

Stężenie rozpuszczalnej formy cząstki kostymulującej sCD86 koreluje z czasem całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych terapii ipilimumabem

M.Z. Wojtukiewicz¹, P. Tokajuk¹, P. Skali¹, E. Sierko¹, J. Kruszewska¹, M. Myśliwiec¹, M. Kamińska¹, M. Ziobro², W. Poborski³, P. Rutkowski⁴

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ³Katowickie Centrum Onkologii, ⁴Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Ipilimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG1, wiążącym się z antygenem CTLA-4. Antygen CTLA-4 wraz z glikoproteiną CD28 znajdującą się na limfocytach T oraz ligandami CD80 i CD86 są jednymi z najważniejszych cząstek biorących udział w procesie aktywacji limfocytów T. Terapia ipilimumabem wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka, w porównaniu do stosowania dakarbazyny. U części z nich (około 20%) obserwuje się długotrwałe, wieloletnie przeżycia. Celem niniejszej pracy była ocena korelacji pomiędzy stężeniem rozpuszczalnych form cząstek kostymulujących sCD80 i sCD86 i czasem całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych ipilimumabem.

Materiał do badań stanowiła surowica krwi 40 chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych terapii ipilimumabem. Chorzy ci byli uprzednio leczeni z udziałem co najmniej jednej linii terapii systemowej. Badania przeprowadzono metodą ELISA.

Czas całkowitego przeżycia pacjentów leczonych ipilimumabem w niniejszym badaniu wyniósł od 2 do 28 miesięcy. Uzyskane stężenia badanych cząstek zawierały się w przedziale od 0 do 2,42 ng/ml w przypadku sCD80 oraz od 0,06 do 1,23 ng/ml w przypadku sCD86. W modelu regresji jednoczynnikowej Coxa wykazano istotną korelację pomiędzy stężeniem rozpuszczalnej formy cząstki sCD86 i czasem całkowitego przeżycia chorych, takiej zależności nie wykazano natomiast w przypadku sCD80.

W niniejszym badaniu udokumentowano znamienne korelację pomiędzy stężeniem cząstki kostymulującej sCD86 i czasem całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych terapii ipilimumabem. Jednym z ograniczeń prezentowanego badania może być ograniczona wielkość badanej grupy chorych. Ponadto, do badania byli włączani chorzy poddawani uprzednio dowolnej liczbie linii chemioterapii paliatywnej, co mogło wpływać na efektywne funkcjonowanie układu immunologicznego.

ID: 1846

Selekcja genów różnicujących łagodne i złośliwe guzy pęcherzykowe tarczycy na podstawie badania profilu ekspresji genów

B. Wojtas^{1,2}, A. Pfeifer², M. Oczko-Wojciechowska², A. Kukulska², A. Czarniecka², M. Eszlinger³, T. Musholt⁴, T. Stokowy^{2,5,6}, M. Świerniak^{2,7}, E. Stobiecka², D. Rusinek², T. Tyszkiewicz², M. Kowal², J. Krajewska², S. Hauptmann⁸, D. Lange², M. Jarzqb², R. Paschke⁹, B. Jarzqb²

¹Institut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN w Warszawie, ²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ³The University of Calgary, Canada, ⁴University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, ⁵Politechnika Śląska w Gliwicach, ⁶University of Bergen, Norway, ⁷Warszawski Uniwersytet Medyczny, ⁸Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, ⁹University of Leipzig, Germany

Wstęp. Rozróżnienie łagodnych guzów pęcherzykowych (FA) i pęcherzykowych guzów złośliwych tarczycy (FTC) stanowi istotny problem w diagnostyce histopatologicznej. Ocena ekspresji genów w guzach może stanowić wsparcie dla ich diagnostyki.

Materiały i metody. Przeprowadziliśmy analizę ekspresji genów w materiale mrożonym z 52 guzów pęcherzykowych tarczycy (27FTC/25FA) za pomocą mikromacierzy HGU133plus2.0 (Affymetrix). Na podstawie otrzymanych danych wyselekcjonowaliśmy geny różnicujące pomiędzy gruczolakami i rakami. Dodatkowo przeprowadziliśmy metaanalizę 14 publikacji, w których za pomocą wysoko- przepustowych metod analizowane były różnice ekspresji genów między rakami i gruczolakami. Wyselekcjonowaliśmy geny, które wykazywały różnice istotne statystycznie w co najmniej 2 publikacjach. Na podstawie analizy własnego zbioru danych oraz wyników metaanalizy, wybraliśmy interesujące geny i poddaliśmy je walidacji za pomocą metody qPCR, na niezależnym zbiorze 71 guzów pęcherzykowych, w materiale uzyskanym z bloczków parafinowych (FFPE).

Wyniki. W analizie własnego zbioru danych mikromacierzowych, wyselekcjonowaliśmy 72 geny różnicujące między rakami i gruczolakami. Natomiast w metaanalizie 7 genów wykazało istotność statystyczną równolegle w trzech publikacjach, a 43 geny w dwóch publikacjach. Większość genów różnicujących miało obniżoną ekspresję w rakach. Na podstawie obu przeprowadzonych analiz, do walidacji za pomocą metody qPCR wybraliśmy 18 genów różnicujących. Otrzymaliśmy pozytywny wynik walidacji dla ponad połowy genów.

Omówienie. Różnica w ekspresji genów między gruczolakami i rakami jest istotna statystycznie, lecz skala różnic nie jest duża. Listy genów różnicujących wyselekcjonowanych

w poszczególnych publikacjach pokrywają się w niewielkim stopniu. Jednakże wybrane geny mogą wspomóc diagnostykę różnicową guzów pęcherzykowych tarczycy.

ID: 1847

Pojemność błony komórkowej jako wskaźnik prognostyczny u chorych na nowotwory głowy i szyi

T. Małecka-Massalska¹, R. Mlak¹, A. Brzozowska², A. Smoleń³, K. Morshed³

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, ²Zakład Onkologii, ³Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp. Zmiany elektrochemiczne zachodzące w obrębie błony komórkowej mogą poprzedzać zaburzenia biochemiczne oraz objawy kliniczne choroby. Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA) jest uznanym narzędziem obiektywnej oceny składu ciała i stanu odżywienia. Utrata masy ciała jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym wielkości nowotworów. Jednym z parametrów ocenianych w BIA jest pojemność błony komórkowej (Cm — *capacitance of membrane*).

Cel pracy. Ocena wartości prognostycznej Cm mierzonej za pomocą BIA u chorych na nowotwory głowy i szyi.

Materiały i metody. Grupa badana obejmowała 75 chorych na nowotwory głowy i szyi (stadium zaawansowania: IIIB i IV). Pomiary przeprowadzono przy pomocy analizatora ImpediMed SFB7 Biolmp v1.55 przy częstotliwości 50 kHz. Cm wyrażono w nanoFaradach (nF). Do oceny wpływu Cm na przeżycie całkowite (OS — *overall survival*) badanych chorych użyto metody Kaplana-Meiera.

Wyniki. Mediana Cm była znacząco wyższa u chorych dobrze odżywionych (n = 45) w porównaniu do pacjentów niedożywionych (n = 30) (1,41 nF vs 1,01 nF; p = 0,0009). Za pomocą krzywych ROC wyznaczono punkt odcięcia (0,743) charakteryzujący się 98% czułością i 37% specyficznością jako marker niedożywienia. Mediana OS w grupie badanej wynosiła 32 miesiące. W grupie badanej odnotowano 62,7% zgonów. U pacjentów z niskim Cm (< 0,743) ryzyko skrócenia OS było istotnie wyższe w porównaniu do pozostałych chorych (12,1 vs 43,4 miesiące; HR = 8,47, 95% CI: 2,91–24,66; p = 0,0001).

Omówienie. Cm mierzona przy pomocy BIA jest silnym, niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na nowotwory głowy i szyi. Cm może u tych chorych stanowić dodatkowy parametr dla już znanych czynników prognostycznych.

ID 1966

Rokownicze znaczenie mikroRNA (miRNA) w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC)

M. Filipka, M. Skrzypski, J. Bigda, J. Jassem

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wstęp. Wciąż poszukiwane są rokownicze biomarkery umożliwiające wyodrębnienie chorych o wysokim ryzyku nawrotu po chemioterapii pooperacyjnej. W naszych wcześniejszych badaniach (Skrzypski i wsp. *Br J Cancer* 2014) wykazaliśmy, że nadmierna ekspresja trzech miRNA (miR-662, -192 i -192*) związana jest ze zwiększonym ryzykiem pooperacyjnego nawrotu płaskonabłonkowego raka płuca (SCC — *squamous cell lung carcinoma*). Celem niniejszego badania było określenie biologicznego znaczenia tych miRNA w liniach komórkowych SCC.

Materiał i metody. Jedenaście linii komórkowych NSCLC poddano analizie profilu ekspresji miRNA za pomocą RT-qPCR. W liniach komórkowych SCC H520 i H1703 określono zdolność do migracji, naciekania, potencjał klonogenny i chemiowrażliwość. Linie komórkowe SCC H520 i H1703 transfekowano inhibitorami miRNA, a następnie porównano wrażliwość komórek transfekowanych i kontrolnych na cisplatynę i etopozyd. Potencjał klonogenny oceniono testem formowania kolonii w półpłynnym agarze.

Wyniki. Komórki linii H520 wykazały naturalną nadekspresję miR-662, -192 i -192*. Komórki te były odporne na oba chemioterapeutyki i wykazywały zdolność do tworzenia kolonii w półpłynnym agarze. Inhibicja miR-662 i miR-192 uwrażliwiła H520 na etopozyd ($p = 0,004$ i $0,016$), lecz nie na cisplatynę. Podobne wyniki otrzymano dla komórek H1703 ($p = 0,002$ i $0,02$). Po inhibicji miR-192 i miR-662, w komórkach H520 obserwowano zmniejszenie ilości kolonii w półpłynnym agarze ($p < 0,001$).

Omówienie. Geny regulowane przez miR-662 i/lub miR-192 mogą być zaangażowane w warunkowanie oporności na chemioterapię i klonogenność SCC, a cechy te mogą być hamowane przez blokowanie specyficznych miRNA. Dalsze badania mogą wskazać wartość predykcyjną tych genów oraz możliwości dla opracowania na tej podstawie nowych strategii leczniczych.

ID: 2009

The role of SWI/SNF ATP-dependent chromatin remodeling complex in triple negative breast cancer (TNBC) development

J.A. Siedlecki¹, E. Sarnowska¹, I. Jancewicz¹, N. Rusetska¹, M. Leszczyński¹, K. Pogoda², W. Olszewski³, A. Niwińska², Z. Nowecki², T.J. Siedlecki¹

¹Department of Molecular and Translational Oncology,

²Department of Breast Cancer and Reconstructive

Surgery, ³Department of Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw

TNBC is a subtype of breast cancers that are associated with early recurrence and an aggressive metastatic progression and mostly is chemotherapy-resistant. In this type of cancer metabolic switch to glycolysis is observed. Furthermore, the epigenetic silencing of gene encoding fructose-1,6-bisphosphatase (FPB1) enzyme by the transcriptional repressor Snail protein is obligatory and characteristic for the development of TNBC. Snail together with Slug proteins belong to SNAI family transcription factors. Snail and Slug are the epithelial to mesenchymal transition (EMT) driving factors. EMT is a process leading to the loss of epithelial cell characteristics and gain migratory and invasive properties manifested by the mesenchymal phenotype featured by reduced level of typical epithelial markers and up-regulation of vimentin and N-cadherin. In cancer cells, EMT is associated with increased aggressiveness, as well as invasive and metastatic potential. EMT markers expression is associated with poor prognosis. Our data indicated that SWI/SNF chromatin remodeling complex directly controls genes coding for glycolysis enzymes. We have also shown that Snail and Slug proteins co-precipitate from HeLa cells with BAF155 and other core subunit of SWI/SNF complex. Therefore, our study provided new evidences for an important regulatory function of SWI/SNF complexes in control of main metabolic genes expression and likely EMT process. Furthermore, we analyzed more than 100 TNBC clinical samples and found the aberration of main SWI/SNF subunits. We confirmed those data by highthroughput analysis from 106 clinical samples obtained from GEO database.

ID: 1899

HPV jako czynnik etiologiczny i prognostyczny dla chorych na raka gardła lub krtani leczonych z zastosowaniem radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią. Badania w populacji polskiej (2012–2014)

A. Brewczyński, T. Rutkowski, A. Mazurek, M. Śnietura, A. Wygoda, K. Skłodowski, A. Celejewska, E. Małusecka, A. Fiszer-Kierzkowska, U. Bojko, W. Pięglowski, A. Hajduk, P. Polanowski, U. Dworzecka, I. Gawron, M. Kentnowski, B. Pilecki, T. Stępień, I. Domińczyk, E. Nadolska, A. Tatar, P. Widlak

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

Wstęp. Mimo licznych doniesień potwierdzających wyjątkowe znaczenie prognostyczne HPV w leczeniu chorych na raki regionu głowy i szyi (RRGiSz), w szczególności raka gardła środkowego (RGŚ), wyniki badań opartych o rodzimy materiał kliniczny są wyjątkowo nieliczne. Celem pracy była ocena częstości występowania raka HPV-zależnego oraz roli HPV jako czynnika prognostycznego u chorych na raka gardła i krtani (RK) z zastosowaniem radioterapii samodzielnej (RT)

lub w skojarzeniu z chemioterapią (RTCHT) w latach 2012–2014 w Centrum Onkologii — Instytucie, Oddział w Gliwicach.

Materiał i metody. Włączono 247 chorych zakwalifikowanych do RT lub CHRT, w tym chorych na raka nosogardła (RN) 16 (6,5%), RGŚ 93 (37,5%), raka gardła dolnego (RGD) 28 (11%), (RK) 108 (44%). U 102 (41%) chorych zastosowano RT, a u 145 (59%) chorych — CHRT. Potwierdzenie etiologii HPV uzyskiwano z materiału tkankowego i/lub oznaczano pozakomórkowy krążący DNA HPV. Porównano wskaźniki przeżycia dla chorych na raka HPV zależnego (HPV+) i na raka HPV niezależnego (HPV-).

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 miesiące. HPV stwierdzono u 59 (24%) chorych, odpowiednio u 0 (0%), 48 (19%), 1 (0,5%), 8 (3%) chorych na RN, RGŚ, RGD i RK. Chorzy HPV+ mieli znamienne wyższe odsetki 2-letnich wyleczeń miejscowych (94% vs 78%, $p = 0,01$) i lokoregionalnych (88% vs 74%, $p = 0,03$) niezależnie od stopnia zaawansowania T i N. Odsetki 2-letnich przeżyć bez przerzutów odległych nie różniły się w obu grupach (92% vs 88%, $p = 0,3$)

Omówienie. Blisko 20% chorych na RGŚ w Polsce jest HPV+. Wstępne wyniki potwierdzają, że HPV jest silnym, niezależnym, korzystnym czynnikiem prognostycznym w populacji polskich chorych na RRGiSz.

Skojarzone leczenie nowotworów. Jakość życia

ID: 1880

Analiza czasu oczekiwania pacjentów na diagnozę i leczenie chorób nowotworowych w Polsce

K. Osowiecka¹, M. Rucińska^{1,2}, S. Nawrocki³

¹Zakład Radioterapii, SP ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, ²Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ³Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wstęp. Pięcioletnie przeżycie względne w Polsce jest o około 10% niższe niż średnie w Unii Europejskiej. Celem pracy była ocena realnego czasu oczekiwania pacjentów na diagnozę nowotworu złośliwego i leczenie.

Materiał i metody. Do badania włączono losowo wybranych 1377 pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej przed wprowadzeniem pakietu onkologicznego i 378 pacjentów leczonych po jego wprowadzeniu w 6 ośrodkach onkologicznych (3 publiczne i 3 prywatne). Dane zbierano za pomocą stworzonego na potrzeby badania kwestionariusza ankietowego, pogłębionego wywiadem oraz uzupełnionego danymi z historii chorób pacjentów. Oszacowano mediany czasu oczekiwania: A — od podejrze-

nia (data pierwszej wizyty u lekarza z powodu zauważenia przez pacjenta niepokojących objawów lub wykonanego badania przesiewowego lub profilaktycznego, które ujawniło podejrzenie nowotworu) do diagnozy (data uzyskania wyniku histopatologicznego), B — od podejrzenia do rozpoczęcia leczenia, C — od diagnozy do rozpoczęcia leczenia. Do analizy statystycznej zastosowano testy: Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa, χ^2 , korelacji rang Spearmana, uogólnione modele liniowe z kryterium Akaike.

Wyniki. Mediana czasu oczekiwania od podejrzenia do leczenia wyniosła 11 tygodni przed reformą i 10,6 tygodnia po reformie. W analizie wieloczynnikowej istotny wpływ na czas oczekiwania miały: wyjściowa lokalizacja guza, metoda rozpoczynająca leczenie i ośrodek.

Omówienie. Czas oczekiwania na leczenie choroby nowotworowej w Polsce był i jest nadal długi — wynosi około 11 tygodni (u większości pacjentów przekracza 9 tygodni). Największe znaczenie w długości oczekiwania na leczenie ma rodzaj nowotworu i czynniki związane z systemem. Wprowadzenie pakietu onkologicznego nie wpłynęło istotnie na skrócenie czasu oczekiwania chorych na nowotwory na leczenie. Sposób raportowania czasów na podstawie danych z karty DiLO nie odzwierciedla rzeczywistych czasów oczekiwania.

ID: 1912

Ogólnopolskie badania sondażowe „Wiedza o nowotworach i profilaktyce”. Analiza porównawcza wyników dotyczących częstości występowania nadwagi i otyłości w Polsce w latach 2006 i 2014

K. Janik-Koncewicz

Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowotwory złośliwe stają się główną przyczyną przedwczesnej umieralności w Polsce i na świecie. Badania naukowe przeprowadzone w ostatnich dziesięcioleciach podkreśliły rolę czynników związanych ze stylem życia w procesie inicjowania i rozwoju nowotworów. W świetle wzrostu liczby zachorowań na nowotwory, jednym z największych wyzwań zdrowia publicznego wydają się być kompetencje zdrowotne w zakresie prewencji pierwotnej chorób nowotworowych, a szczególnie wiedza w zakresie czynników ryzyka związanych ze stylem życia możliwych do modyfikacji, jak np. masa ciała.

Wiedza, postawy i zachowania w zakresie prewencji chorób nowotworowych badane były w Polsce w 2006 i 2014 roku w ogólnopolskich badaniach sondażowych przeprowadzonych na reprezentatywnych próbach liczących 8000 Polaków w wieku 18 i więcej lat. W badaniu mierzono masę ciała i wzrost respondentów, na podstawie których obliczono wskaźnik masy ciała i oszacowano częstość występowania nadwagi i otyłości. W 2006 roku prawie połowa Polek (49,0%) miała prawidłową masę ciała, około jednej trzeciej (27,5%) nadwagę, a 19,4% otyłość. Wśród mężczyzn prawidłowa masa ciała występowała rzadziej (42,9%), podobnie jak otyłość (16,1%), natomiast nadwaga znacznie częściej — u 39,0% mężczyzn. Analiza wyników badania z 2014 roku wskazała, że u kobiet istotnie zmniejszyła się częstość występowania otyłości (10,1%), a wzrósł odsetek kobiet z prawidłową masą ciała (57,2%). Wśród mężczyzn zmniejszył się odsetek osób z otyłością (11,5%), jednak istotnie wzrósł odsetek osób z nadwagą (49,9%). Wyniki analizy wskazują, iż mimo korzystnych zmian w częstości występowania otyłości, nadal odsetek osób z nadmierną masą ciała w Polsce jest wysoki, co powinno stanowić podstawę do nasilenia strategicznych działań prewencyjnych na skalę kraju.

ID: 1812

Analiza poczucia koherencji kobiet leczonych z powodu nowotworu piersi

E. Kupcewicz, A. Tołoczko

Wydział Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Wstęp. Na kształtowanie poczucia koherencji mają wpływ zasoby odpornościowe i doświadczenia życiowe jednostki. Celem badań była analiza poczucia koherencji wśród kobiet z rozpoznaniem nowotworem piersi i kobiet zdrowych oraz ocena wpływu wybranych zmiennych socjodemograficznych i medycznych na poziom poczucia koherencji.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono w 2015 r. w podmiotach leczniczych i klubach „Amazonek” na terenie województwa warmińsko-mazurskiego i pomorskiego. Zastosowano dobór losowy. Do grupy 1 zakwalifikowano 109 (55,61%) kobiet z rozpoznaniem nowotworem piersi, a do grupy 2 — 87 (44,39%) kobiet zdrowych jako grupę kontrolną. Średnia wieku kobiet chorych wynosiła $59,70 \pm 9,33$, a zdrowych $58,69 \pm 8,07$. Do pomiaru zmiennych zastosowano Kwestionariusz Orientacji Życiowej SOC-29 Aarona Antonovsky’ego. Zebrany materiał empiryczny poddano analizie statystycznej. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki. W grupie kobiet chorych wartości globalnego poczucia koherencji wynosiły $128,17 \pm 18,92$ i były istotnie statystycznie ($U = 4375$, $p < 0,35$) niższe, niż w grupie kobiet zdrowych ($129,18 \pm 8,28$). Wykazano, że poczucie koherencji było istotnie niższe wśród kobiet chorych niż zdrowych w komponencie: zrozumiałości ($U = 2263,5$; $p < 0,0000001$), zaradności ($U = 2880$; $p < 0,0000002$) i sensowności ($U = 3945$; $p < 0,05$). Czas trwania choroby istotnie ($p < 0,02$) determinował poczucie zaradności. Owdowiałe kobiety chore miały istotnie niższe ($p < 0,0001$) poczucie zrozumiałości i istotnie wyższe ($p < 0,02$) zaradności, a pozostające w związku małżeńskim charakteryzowały się istotnie wyższym ($p < 0,02$) poczuciem sensowności w stosunku do kobiet zdrowych.

Omówienie. W badaniach własnych kobiety chore zamężne posiadają wyższe poczucie sensowności niż kobiety zdrowe, a to oznacza stopień, w jakim kobiety czują, że życie ma sens, określa emocjonalno-motywacyjny stosunek do wydarzeń, z jakimi się spotyka kobieta chora.

ID: 1859

Analiza czynników rokowniczych u chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej

J. Mądrzak¹, P. Jaśkiewicz², M. Bryl³, M. Sinacki¹,
D. Kowalski², Ł. Spychalski⁴, M. Krzakowski², R. Ramlau⁴,
R. Dziadziuszko¹, J. Jassem¹

¹Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ³Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu, ⁴Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wstęp. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest nowotworem o wzrastającej częstości zachorowania i złym rokowaniu. W pracy przedstawiono analizę wartości rokowniczej wybranych czynników demograficznych i klinicznych oraz weryfikację przydatności systemów rokowniczych EORTC i CALGB w dużej grupie chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej z trzech polskich ośrodków onkologicznych wyspecjalizowanych w leczeniu tego nowotworu.

Materiał i metody. Przedmiotem analizy było 218 chorych na zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, leczonych w latach 1999–2012 w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (n = 121), Instytucie Onkologii w Warszawie (n = 61) i Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii (n = 36), u których zastosowano chemioterapię jako pierwszorazowe leczenie.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia w całej grupie wynosiła 12,6 miesięcy. Przeżycia jednoroczne i dwuletnie wynosiły odpowiednio 52% i 21%. Spośród ocenianych zmiennych niekorzystny wpływ na czas przeżycia w analizie jednoczynnikowej miały następujące cechy: starszy wiek, ubytek masy ciała, wyższa liczba płytek krwi oraz leukocytów, niższe stężenie hemoglobiny, wyższy stopień zaawansowania klinicznego, wyższe zaawansowanie miejscowe określane cechą T, gorszy stan sprawności, wysokie ryzyko wg skali EORTC, wyższe grupy ryzyka wg skali CALGB, brak odpowiedzi na chemioterapię oraz nieoperacyjność nowotworu. W analizie wieloczynnikowej znamienny związek z czasem przeżycia miały następujące zmienne: stan sprawności (HR = 2,42), stopień zaawansowania (HR = 1,37), wiek (HR = 1,34), liczba leukocytów (HR = 1,80) oraz brak odpowiedzi na chemioterapię (1,80). Potwierdzono silne znaczenie rokownicze zarówno skali EORTC, jak i CALGB (p < 0,001 dla obu zmiennych w analizie wieloczynnikowej).

Wnioski. Skuteczność leczenia zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej jest nadal niezadowolająca. Przedstawione wyniki wykazały rokownicze znaczenie wybranych cech klinicznych i demograficznych oraz potwierdziły kliniczną przydatność systemów rokowniczych EORTC i CALGB.

ID: 1977

Zastosowanie radiochirurgii Gamma Knife w leczeniu guzów okolicy kąta mostowo-mózdzkowego o radiologicznych cechach schwannoma

M. Ząbek¹, S.M. Dzierżęcki¹, D. Kiprian², K. Dyttus-Cybulok²,
A. Jarzqbski², M. Niemiec²

¹Centrum Gamma Knife w Warszawie, ²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Cel. Celem pracy jest ocena zastosowania radiochirurgii stereotaktycznej Gamma Knife w leczeniu guzów okolicy kąta mostowo-mózdzkowego o radiologicznym charakterze schwannoma w aspekcie kontroli wzrostu guza, stopnia użyteczności słuchu oraz funkcji nerwu twarzowego.

Metodyka. Grupę badaną stanowi 600 chorych leczonych w Centrum Neuroradiochirurgii w Warszawie, u których stwierdzono w badaniach neuroobrazowych guz w okolicy kąta mostowo-mózdzkowego o radiologicznym charakterze schwannoma. Wszyscy chorzy leczeni byli według standaryzowanej procedury napromieniania oraz dozymetrii: 1) określenie obszaru tarczowego na podstawie trzech różnych badań obrazowych MRI (projekcja poprzeczna T1-zależna z kontrastem, projekcja poprzeczna T2-zależna, projekcja poprzeczna PD-zależna); 2) przepisanie dawki 12 Gy na izodozę 50%; planowanie dozymetryczne z użyciem techniki kompozytowej różnych kolimatorów; 3) napromienienie za pomocą urządzenia Gamma Knife Perfexion; 4) w przypadku zachowanego słuchu użytecznego dążono do obniżenia dawki średniej na ślimak Dmax < 3,2 Gy. Chorzy w ramach kontroli wyniku leczenia zostali poddani obserwacji radiologicznej MRI, audiometrycznej oraz klinicznej w okresach 6, 12, 18 miesięcy po napromienieniu. Okres obserwacji wynosił minimalnie 6 miesięcy, a maksymalnie 48 miesięcy.

Wyniki i wnioski. Zadowolającą kontrolę wzrostu guza obserwowano u 576 chorych (96%) — w grupie tej w ponad 32% przypadków obserwowano regresję objętościową guza, zaś u pozostałych chorych objętość guza nie uległa powiększeniu. U niewielkiego odsetka chorych obserwowano komplikacje po leczeniu: masywne zawroty głowy, niedowład nerwu twarzowego oraz połowiczny kurcz twarzy. Autorzy przedstawiają szczegółowy algorytm postępowania w przypadku braku kontroli wzrostu guza oraz pojawienia się powikłań neurologicznych. Zastosowanie radiochirurgii Gamma Knife w leczeniu guzów o radiologicznym charakterze schwannoma stanowi atrakcyjną alternatywę dla leczenia mikrochirurgicznego.

ID 1828

Napromienianie całego mózgu (WBRT) w porównaniu do wyłączonego stereotaktycznego napromieniania łoży po usunięciu pojedynczego przerzutu do mózgu

L. Kępka¹, D. Tyc-Szczepaniak², K. Bujko², M. Olszyna-Serementa², A. Sprawka³, B. Trąbska-Kluch⁴, K. Komosińska¹, E. Wasilewska-Teśluk¹, B. Czeremczyńska¹
¹SP ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, ²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ³Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej NU-MED w Tomaszowie Mazowieckim, ⁴Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wstęp. Przetawiamy wyniki badania z randomizacją NCT01535209 porównującego stan neurologiczny i poznawczy chorych z usuniętym pojedynczym przerzutem do mózgu poddanych stereotaktycznej radioterapii (SRT) łoży po usunięciu przerzutu w stosunku do napromieniania całego mózgu (WBRT).

Metody. Włączono do badania 60 chorych – SRT (30) i WBRT (30) z całkowitą/subtotalną resekcją pojedynczego w MRI przed kraniotomią przerzutu do mózgu i KPS \geq 70. Chorzy w ramieniu SRT otrzymywali dawkę 15 Gy/1 frakcja lub 5×5 Gy. Chorzy w ramieniu WBRT otrzymywali 30 Gy/10 frakcji. Wyjściowo 8 tygodni po radioterapii, a następnie co 3 miesiące oceniano stan neurologiczny, MiniMental test i MRI mózgu. Kryterium oceny końcowej był czas przeżycia bez wystąpienia niepowodzenia neuro-poznawczego (PNN-P) definiowanego jako pogorszenie stanu neurologicznego o 1 punkt w skali MRC lub pogorszenie wyniku testu MiniMental o 3 punkty lub zgon neurologiczny. Za zgon neurologiczny uznawano zgon, który nastąpił z powodu progresji w mózgu, toksyczności przebytego leczenia przerzutu do mózgu lub w przypadku nieustalenia jego przyczyny.

Wyniki. W ramieniu SRT 21/30 chorych było leczonych według protokołu, a w ramieniu WBRT 29/30. Mediana okresu obserwacji dla żyjących wyniosła 29 miesięcy. W analizie *intention to treat*: 2-letnie całkowite przeżycie wyniosło 10,3% i 28,6% dla ramienia SRT i WBRT, HR: 1,82 (95% CI: 0,99–3,32), $p = 0,044$; 1-roczone i 2-letnie PNN-P wyniosły 39% i 16,2% oraz 43% i 34,7% w ramieniu SRT oraz WBRT odpowiednio, HR: 1,40 (95% CI: 0,74–2,65), $p = 0,28$; 2-letni czas bez zgonu neurologicznego 22,8% i 62,6%, w ramieniu SRT oraz WBRT, HR: 2,58 (95% CI: 1,18–5,46), $p = 0,013$.

Wnioski. Nie stwierdzono różnicy w arbitralnie zdefiniowanym funkcjonowaniu neuro-poznawczym chorych poddanych WBRT i SRT po resekcji przerzutu do mózgu.

ID: 1839

Analiza wybranych czynników prognostycznych u chorych na raka odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii

T. Skóra, J. Nowak-Sadzikowska, B. Sas-Korczyńska, B. Szyszka-Charewicz, E. Krzywonos, J. Jakubowicz
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp. Celem opracowania jest ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów populacyjnych, klinicznych i morfologicznych u chorych na raka odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii według schematu skróconego frakcjonowania dawki.

Materiał i metody. Analizą objęto grupę 210 chorych na raka odbytnicy (T2-4N0-3M0), u których w latach 2001–2013 zastosowano przedoperacyjną radioterapię w dawce 25 Gy w 5 frakcjach, po której stosowano leczenie chirurgiczne. Oceniono wpływ wybranych czynników w odniesieniu do ocenianych parametrów przeżyć: bezobjawowych (DFS), wolnych od wznowy lokoregionalnej (LRFS) oraz wolnych od przerzutów odległych (DMFS). W analizie statystycznej korzystano z metody Kaplana-Meiera, proporcjonalnego hazardu Coxa, przyjmując poziom istotności statystycznej dla $p \leq 0,05$.

Wyniki. Oszacowane 5-letnie odsetki DFS, LRFS i DMFS wyniosły odpowiednio: 67,2%, 91,7% i 71,5%. Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że: 1) obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla wszystkich ocenianych przeżyć; 2) większe zaawansowanie miejscowe nowotworu oraz podtyp śluzowy gruczolakoraka negatywnie wpływają na DFS i DMFS; 3) nieradykalność mikroskopowa w zakresie radialnego marginesu operacyjnego wpływa na ponad 6-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju niepowodzenia lokoregionalnego (HR=6,45); 4) niski stopień zróżnicowania gruczolakoraka związany był z 3,5-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju przerzutów odległych; 5) a obecność naciekania przestrzeni naczyniowych była niezależnym czynnikiem prognostycznym w przypadku DFS (HR = 2,17).

Omówienie. Wyniki analizy pozwoliły na identyfikację niezależnych czynników prognostycznych u chorych na raka odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii według skróconego schematu frakcjonowania dawki. Wykazano, że stan regionalnych węzłów chłonnych, radykalność mikroskopowa w zakresie marginesu radialnego oraz podtyp śluzowy raka odbytnicy są najsilniejszymi czynnikami prognostycznymi w odniesieniu do DFS, LRFS oraz DMFS.

ID: 1840

Przedoperacyjna hipofrakcjonowana radioterapia u chorych na raka odbytnicy — doświadczenie własne

T. Skóra, J. Nowak-Sadzikowska, B. Sas-Korczyńska, A. Majka-Sobczyk, B. Szyszka-Charewicz, J. Jakubowicz
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp. Celem pracy jest ocena skuteczności i tolerancji stosowania skróconego schematu frakcjonowania dawki w przedoperacyjnej radioterapii u chorych na raka odbytnicy.

Materiał i metody. W okresie od 2001 do 2013 roku u 424 chorych na raka odbytnicy przeprowadzono przedoperacyjną radioterapię w dawce 25 Gy w 5 frakcjach, po której przeprowadzono leczenie operacyjne. Analizą objęto 210 chorych (49,5%) w wyjściowym stopniu zaawansowania nowotworu T2-4N0-3M0, którzy pozostają w stałych kontrolach po leczeniu. Czas obserwacji wynosi od 1,5 do 178 miesięcy (mediana 57 miesięcy). Za kryterium oceny skuteczności przyjęto 5-letnie odsetki przeżyć: całkowitych (OS), bezobjawowych (DFS), wolnych od wznowy lokoregionalnej (LRFS) oraz wolnych od przerzutów odległych (DMFS) oszacowanych metodą Kaplana-Meiera. Tolerancja leczenia w zakresie odczynów wczesnych i powikłań późnych oceniona została na podstawie klasyfikacji CTCAE.

Wyniki. Oszacowane 5-letnie odsetki DFS, LRFS, DMFS oraz OS wyniosły odpowiednio: 67,2%, 91,7%, 71,5% oraz 66,4%. Wczesny odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego i dolnej części dróg moczowych zaobserwowano u 20 (9,5%) pacjentów, spośród których tylko u 4 (2,1%) był nasilony w stopniu G3. Natomiast powikłania późne stwierdzono u 51 (24,3%) osób, z czego u 13 w stopniu G3 i tylko u 1 osoby w stopniu G4.

Omówienie. Skojarzenie zabiegu operacyjnego z poprzedzającą go radioterapią stosowaną według skróconego schematu frakcjonowania dawki wpływa na poprawę wyników w zakresie przeżycia i wyleczenia miejscowego. Jednocześnie takie postępowanie charakteryzuje się korzystnym profilem toksyczności, zarówno wczesnej, jak i późnej. Dodatkowym zyskiem stosowania skróconego schematu przedoperacyjnej radioterapii jest ograniczenie czasu trwania hospitalizacji, co jest zarówno wygodne dla pacjenta, jak i korzystne ekonomicznie.

ID 1811

Wyniki leczenia chorych na mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) na podstawie danych Polskiego Rejestru Nowotworów Kości (PRNK)

I. Ługowska¹, A. Szumera-Ciećkiewicz¹, A. Pieńkowski¹, P. Tetrycz¹, E. Mierzejewska², A. Bohatyrewicz³, D. Kotrych³, G. Guzik⁴, T. Szczurba⁴, T. Mazurkiewicz⁵, S. Dragan⁶, M. Rzeszutko⁷, J. Matysiakiewicz⁸, K. Antoniuk³, J. Spindel⁸, A. Chrobok⁸, J. Kopacz⁵, M. Walańczyk⁶, M. Panasiuk⁹, E. Kalinka-Warzocho⁹, T. Goryń¹, S. Falkowski¹, J. Placzke¹, P. Rutkowski¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ²Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, ³Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Sokołowskiego w Szczecinie, ⁴Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza w Brzozowie, ⁵Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, ⁶Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ⁷Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ⁸Szpital Urazowy w Piekarach Śląskich, ⁹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Wstęp. Mięsak kościopochodny (OSA — *osteosarcoma*) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych kości i wymaga skojarzenia leczenia operacyjnego z chemioterapią. Celem pracy jest podsumowanie wyników leczenia chorych na OSA na podstawie danych PRNK.

Materiał i metody. Z 719 chorych zgłoszonych do PRNK wybrano 218 pacjentów z rozpoznaniem OSA, których leczono w latach 1990–2014. Leczenie polegało na podawaniu chemioterapii przedoperacyjnej, po której operacyjnie usuwano ognisko pierwotne i kontynuowano chemioterapię. W przypadku obecności operacyjnych przerzutów odległych stosowano metastazektomie. Mediana okresu obserwacji to 5 lat (zakres: 18–108 miesięcy).

Wyniki. Rozsiew choroby w chwili rozpoznania stwierdzono u 14% chorych, ognisko pierwotne najczęściej zlokalizowane było w zakresie kończyn dolnych; dominował podtyp osteoblastyczny (41%) oraz 3 stopień złośliwości histologicznej (87%). U 91% stosowano chemioterapię przedoperacyjną, po której wykonano 80% zabiegów oszczędzających kończynę. 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosiło 54%. Najniższy odsetek OS dotyczył chorych z nieoperacyjnymi przerzutami odległymi w chwili rozpoznania, lepsze rokowanie mieli chorzy z operacyjnymi przerzutami odległymi, a najlepsze z chorobą wyjściowo zlokalizowaną; 5-letnie OS wynosiło odpowiednio: 1%, 16%, 64%; $p < 0,001$. Wyłączenie leczenia operacyjnego (bez chemioterapii, bez wcześniejszej biopsji) wiązało się ze zniżeniem odsetkami przeżyć całkowitych, lepiej rokowali chorzy, którzy mimo operacji *whoops* (niezaplanowanej, bez wcześniejszej biopsji) otrzymali następną leczenie skojarzone, największe szanse

na wyleczenie mieli chorzy leczeni zgodnie z rekomendacjami; 5-letnie OS wynosiło odpowiednio: 33%, 47%, 52%; $p = 0,037$.

Wnioski. Wyniki leczenia chorych na OSA w Polsce są porównywalne do wyników ośrodków zagranicznych, co jest

możliwe dzięki centralizacji leczenia w ośrodku referencyjnym oraz ścisłej współpracy z innymi ośrodkami, głównie ortopedycznymi i onkologicznymi.

Onkohematologia

ID: 1894

Inhibicja kinaz PIM indukuje apoptozę i hamuje proliferację komórek chłoniaka rozlanego z dużych komórek poprzez hamowanie translacji i aktywności Myc i NFκB

E. Jabłońska¹, M. Szydłowski¹, E. Białopiotrowicz¹, P. Kiliszek¹, T. Sewastianik¹, A. Polak¹, K. Warzocha¹, W. Czardybon², M. Gałęzowski², R. Windak², A. Gołaś², K. Brzózka², P. Juszczynski¹

¹Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie,

²Selvita S.A. w Krakowie

Wstęp. Kinazy PIM regulują wiele procesów komórkowych, a ich inhibitory wykazują aktywność przeciwnowotworową w wielu nowotworach hematologicznych. Celem pracy było określenie toksyczności nowego inhibitora pan-PIM, SEL24-B489, w stosunku do linii DLBCL oraz jego mechanizmu działania.

Materiały i metody. Do oceny proliferacji posłużył test MTS. Do analizy ekspresji białek użyto techniki *western blotting*. Ocena ekspresji genów została przeprowadzona na macierzach Illumina HT-12 v4 Chip.

Wyniki. Inhibitor SEL24-B489 hamował wzrost linii DLBCL oraz indukował apoptozę w niskich stężeniach (EC50: 0,29–1,17 μ M). Inhibicja PIM zahamowała translację, o czym świadczy spadek fosforylacji białek 4EBP1 i RPS6. Ponadto SEL24-B489 spowodował degradację czynnika transkrypcyjnego Myc. Ponieważ MYC i PIM zwiększają transkrypcję aktywnych genów, oceniono wpływ inhibicji PIM na całkowity komórkowy poziom RNA. SEL24-B489 obniżył zawartość RNA, spowodował spadek fosforylacji histonu H3 (H3S10) i fosforylacji polimerazy II (S2). W celu zdefiniowania roli kinaz PIM w regulacji aktywności NFκB, oceniono profil ekspresji genów regulowanych przez NFκB przy pomocy mikromacierzy. Odnotowano spadek ekspresji genów aktywowanych przez NFκB w liniach ABC-DLBCL inkubowanych z SEL24-B489. Jednoczesna inhibicja kinaz PIM i NFκB z użyciem ibrutinibu wykazała synergiczną aktywność tej kombinacji inhibitorów. W modelu *in vivo* (model ksenoprzeszczepu komórek DLBCL myszom Nu/J lub NSG) wzrost nowotworu był wolniejszy u myszy, którym podawano SEL24-B489.

Omówienie. Nowy inhibitor kinaz PIM, SEL24-B489, wykazuje aktywność przeciwnowotworową w stosunku do komórek DLBCL w modelach *in vitro* i *in vivo*. Mechanizm działania tego inhibitora opiera się na zahamowaniu transkrypcji, indukcji degradacji Myc, blokowaniu translacji oraz hamowaniu aktywności NFκB. Jednoczesne zastosowanie SEL24 i ibrutinibu ma działanie synergiczne.

ID: 1888

Ekspresja kinaz PIM w klasycznym chłoniaku Hodgkina i pierwotnym chłoniaku śródpiersia z dużych komórek B zwiększa przeżywalność i uprzywilejowanie immunologiczne komórek nowotworowych

M. Szydłowski¹, M. Prochorec-Sobieszek², A. Szumera-Ciećkiewicz², G. Hoser³, E. Jabłońska¹, E. Białopiotrowicz¹, P. Kiliszek¹, T. Sewastianik¹, P. Górniak¹, A. Polak¹, W. Czardybon⁴, M. Gałęzowski⁴, R. Windak⁴, K. Brzózka⁴, J.M. Zaucha⁵, K. Warzocha⁶, P. Juszczynski¹

¹Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ²Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ³Zakład Cytologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ⁴Selvita S.A. w Krakowie, ⁵Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ⁶Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Wstęp. Komórki RS klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) produkują cytokiny/chemokiny i białka immunomodulujące, rekrutujące komórki odczynowe oraz zapewniające im uprzywilejowanie immunologiczne. Komórki RS dzielą liczne podobieństwa z komórkami pierwotnego chłoniaka śródpiersia (PMBL), m.in. konstytutywną aktywację NFκB i STAT prowadzącą do ekspresji białek antyapoptotycznych i immunomodulujących. Kinazy PIM modulują aktywność NFκB i STAT, mogą zatem zwiększać przeżywalność i immunologiczne uprzywilejowanie komórek nowotworowych. W pracy zbadano ekspresję kinaz PIM-1/2/3 w cHL i PMBL oraz wpływ ich zahamowania na ekspresję molekuł związanych z przeżywalnością i kształtowaniem immunosupresyjnego mikrośrodowiska.

Metody. Ekspresję kinaz PIM-1/2/3 oceniano qRT-PCR, WB oraz IHC. Wpływ PIM na przeżywalność oceniano po wyciszeniu ich ekspresji siRNA i inkubacji z inhibitorem pan-PI3K:SEL24 MTS i FACS/AnnexinV-PE. Aktywność substratów PIM, ekspresję genów NFκB-zależnych oraz PD-L1/2 po inhibicji PIM oceniano metodami WB, qRT-PCR i FACS. Aktywność SEL24 *in vivo* badano w mysim modelu z ksenoprzeszczepem linii RS.

Wyniki. Nadekspresję PIM-1/2/3 obserwowano w pierwotnych i hodowlanych komórkach RS i PMBL. Deplecja poszczególnych izoform PIM nie była toksyczna, a jednoczesne wyciszenie wszystkich trzech izoform indukowało śmierć komórek RS. Inkubacja z SEL24 była toksyczna dla wszystkich badanych linii. Zahamowanie PIM obniżało fosforylację substratów 4EBP1, RPS6 i NFκB-p65, oraz powodowała spadek NFκB-zależnej ekspresji czynników antyapoptotycznych: Bfl-1, RelB i CD40, oraz cytokin/chemokin: IL8, CCL5 i IL13. W badanych liniach SEL24 obniżał ekspresję immunomodulatorów: PD-L1/2 oraz galektyny-1. W modelu mysim SEL24 hamował rozwój guza o 95,8%.

Omówienie. W pracy wykazano, iż aktywność kinaz PIM-1/2/3 może być specyficznie zahamowana SEL24, prowadząc w komórkach RS i PMBL do spadku ekspresji białek antyapoptotycznych i kluczowych immunomodulatorów.

ID: 1887

Aktywacja czynnika transkrypcyjnego FOXO1 pełni kluczową rolę efektorową w toksyczności inhibitorów kinaz SYK i AKT w komórkach chłoniaka rozlanego z dużych komórek B zależnych od tonicznego sygnału BCR

M. Szydłowski¹, P. Kiliszek¹, T. Sewastianik¹, E. Jabłońska¹, E. Białopiotrowicz¹, P. Górniak¹, A. Polak¹, S. Markowicz², E. Nowak², M.A. Grygorowicz², M. Prochorec-Sobieszek³, A. Szumera-Ciećkiewicz³, A. Malenda⁴, E. Lech-Marańda⁴, K. Warzocha⁴, P. Juszczynski¹

¹Zakład Hematologii Doświadczalnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ²Zakład Immunologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ³Zakład Diagnostyki Hematologicznej, ⁴Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Wstęp. Aktywacja PI3K/AKT oraz inaktywacja FOXO1 są kluczowymi elementami transdukcji tonicznego sygnału BCR warunkującego przeżywalność prawidłowych limfocytów B. Zahamowanie tego sygnału prowadzi do apoptozy limfocytów B zależnej od FOXO1, a delecja FOXO1 chroni te komórki przed śmiercią spowodowaną utratą BCR. Ponieważ inhibitory sygnału BCR wykazują aktywność w niektórych chłoniakach B- komórkowych, w niniejszej pracy zbadano

rolę FOXO1 w toksyczności wywołanej zahamowaniem szlaku BCR (inhibitor SYK) w DLBCL.

Metody. Aktywność/ekspresję AKT, FOXO1, phospho-SYK, DREAM i HRK oceniano metodami FACS, WB, qRT-PCR i IHC. Toksyczność aktywacji FOXO1 badano w komórkach transdukowanych konstytutywnie jądrowym mutantem FOXO1-3A. FOXO1 wyciszono poprzez shRNA. Żywotność komórek inkubowanych z inhibitorem SYK-R406 i/lub inhibitorem AKT-MK2206 oceniano MTS i FACS.

Wyniki. W badanych liniach DLBCL R406 powodował spadek fosforylacji AKT i FOXO1 oraz FOXO1-zależną indukcję genów proapoptotycznych. Ekspresja konstytutywnie aktywnego mutantu FOXO1-3A indukowała apoptozę komórek DLBCL, a wyciszenie FOXO1 spowodowało oporność na R406. Ponieważ ekspresja proapoptotycznego białka HRK jest niezbędna dla R406-zależnej śmierci komórek, oceniono wpływ aktywacji FOXO1 na ekspresję HRK. R406 powodował proteolityczną inaktywację represora transkrypcji HRK, białka DREAM. Ponieważ AKT reguluje aktywność FOXO1 i ekspresję HRK, zbadano efekt jednoczesnej inhibicji AKT i SYK. Kombinacja R406/MK2206 synergistycznie hamowała proliferację wyłącznie w komórkach FOXO1(+). Ekspresję FOXO1 stwierdzono u 80% chorych z DLBCL, a jej wysoki poziom wiązał się z dłuższym OS.

Omówienie. Ekspresja FOXO1 jest niezbędna dla toksyczności inhibitorów SYK i AKT, a wielopoziomowe zahamowanie szlaku BCR jest racjonalną strategią terapeutyczną w DLBCL. Mechanizm wiążący aktywację FOXO1 z śmiercią komórki obejmuje zależną od kaspaz inaktywację DREAM i indukcję ekspresji HRK.

ID: 1890

Rola szlaku sygnałowego MAPK/ERK w indukowaniu oporności na glikokortykosteroidy (GKS) w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej (OBL)

A. Polak¹, P. Kiliszek¹, T. Sewastianik¹, M. Szydłowski¹, E. Jabłońska¹, E. Białopiotrowicz¹, P. Górniak¹, S. Markowicz², M.A. Grygorowicz², E. Nowak², D. Nowis³, J. Gołąb³, S. Giebel⁴, E. Lech-Marańda¹, K. Warzocha¹, P. Juszczynski¹

¹Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ³Centrum Nowych Technologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ⁴Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp. Glikokortykosteroidy (GKS) są podstawą chemioterapii indukującej ostrej białaczki limfoblastycznej (OBL). Oporność na GKS wiąże się ze złym rokowaniem. Celem pracy jest identyfikacja mechanizmów lekooporności oraz

określenie potencjału farmakologicznej interwencji w zidentyfikowane mechanizmy.

Materiał i metody. Do analizy profilu ekspresji genów wykorzystano publicznie dostępne dane oraz program GenePattern. Linie komórkowe OBL GKS-oporne (SEM-K2, CCRF-CEM, 697), GKS-wrażliwe (RS4;11) oraz pierwotne blasty OBL inkubowano z deksametazonem (DEX, 0,05 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$) +/- inhibitorem MEK, selumetinibem (SEL, 200nM). Apoptozę mierzono analizą FACS. Aktywność ERK1/2, RSK i 4E-BP1 określono metodą immunoblot. Autofagię oceniono poprzez akumulację LC3II, barwienie MDC oraz dystrybucją GFP-LC3. Wyciszenie Bekliny-1 (BCN-1) uzyskano poprzez shRNA.

Wyniki. Analiza GSEA posłużyła identyfikacji mechanizmu lekooporności. W komórkach GKS-opornych wykazano nadekspresję szlaku MAPK/ERK ($p < 0,002$, FDR = 0,13). W linii SEM-K2 selumetinib zahamował aktywność MAPK/ERK i uwrażliwił komórki na deksametazon. Uwrażliwienie obserwowano również w komórkach pierwotnych OBL u 19 z 22 badanych chorych. Wprowadzenie konstytutywnie aktywnej kinazy MEK1 (MEK-DD) do komórek RS4; 11 indukowało oporność na DEX. Ponieważ glikokortykosteroidy indukują autofagię, niezbędną do zajścia apoptozy, oceniono markery autofagii w odpowiedzi na DEX, SEL lub kombinację leków. W komórkach lekoopornych indukcję autofagii (konwersja i redystrybucja LC3, barwienie MDC) obserwowano dopiero po kombinacji DEX/SEL. Spadek fosforylacji białka 4E-BP1, substratu kinazy mTORC1 kontrolującej autofagię, obserwowano również tylko po połączeniu DEX/SEL. W komórkach z wyciszeniem BCN-1, białka inicjującego tworzenie autofagosomów, obserwowano niższą odpowiedź apoptotyczną na połączenie leków.

Wnioski. Inhibitor kinazy MEK1, selumetinib, uwrażliwia komórki OBL na glikokortykosteroidy poprzez zahamowanie aktywności kinazy mTORC1 i indukcję autofagii, niezbędnej do apoptotycznej śmierci komórki.

ID: 2001

Jakość życia dzieci z nowotworem krwi

E. Mess

Zakład Onkologii i Terapii Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wstęp. Jakość życia rozumiana jest jako dobre życie oparte na mieć i być. Ocena jakości życia uwarunkowana stanem zdrowia według HRQL (*Health related quality of life*) to własna ocena fragmentu życia w czasie, uwzględniająca wpływ choroby i leczenia. HRQ ocenia stan zdrowia (stwierdzony obiektywnie). Subiektywna ocena chorego to stan zdrowia. Obszary HRQL: somatyczny to sprawność ruchowa, psychiczny to doznania zmysłowe, emocje, funkcje poznawcze, a społeczny to aktywność, role, finance, kontakty. Ból to do-

znania bólowe, chwilowe ograniczenie sprawności w aspekcie psychicznym to przykrość, lęk, a w aspekcie społecznym — chwilowe ograniczenie aktywności, kontaktów. Dzieci leczone z powodu choroby nowotworowej układu krwiotwórczego narażone są na długotrwałą hospitalizację. Czas diagnozowania i leczenia powoduje zmianę funkcjonowania w aspekcie psychospołecznym. Ból w trakcie diagnostyki i terapii ma wpływ na stan emocjonalny dziecka. Celem pracy jest ocena jakości życia dzieci w wymiarze fizycznym, psychicznym i społecznym.

Materiał i metody. Badaniem zostały objęte dzieci z Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu z rozpoznaną chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, od 6 do 16 roku życia. Do badań zastosowano skalę obrazkową i liczbowe: VAS, SAS do oceny bólu fizycznego. Do oceny stanu psychicznego zastosowano skalę do oceny lęku jako stanu i cechy wg Spilbergera. Do oceny aktywności fizycznej zastosowano ECOC i skalę Karnowskiego.

Wyniki. Dzieci mają poziom lęku jako stan I, cecha na poziomie średnim. Poziom bólu zależy od czasu leczenia. Aktywność fizyczna jest zależna od powikłań chorobowych. Lęk dezintegracyjny towarzyszy każdemu dziecku.

ID: 1892

Modulacja sygnału BCR przez mikro-RNA miR-155 i miR-17-92 w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B (DLBCL)

E. Jabłońska, P. Górniak, P. Kiliszek, M. Szydłowski, T. Sewastianik, E. Białopiotrowicz, A. Polak, W. Prusisz, M. Prochorec-Sobieszek, A. Szumera-Ciećkiewicz, K. Warzocha, P. Juszczyński

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Wstęp. Sygnał generowany z receptora B- komórkowego (BCR) warunkuje przeżycie prawidłowych limfocytów i odgrywa istotną rolę w patogenezie DLBCL. Onkogenne mikroRNA miR-155 i miR-17-92 wpływają na aktywność BCR poprzez obniżanie ekspresji PTEN i SHIP1-negatywnych regulatorów sygnału płynącego od tego receptora. Celem badania była identyfikacja nowych celów miR-155 i miR-17-92, które mogłyby mieć wpływ na deregulację aktywności BCR w DLBCL.

Materiał i metody. Do identyfikacji potencjalnych miejsc wiązania miR-155 i miR-17-92 wykorzystano algorytmy PicTar, Miranda, TargetScan, a ich weryfikację przeprowadzono przy użyciu wektorów z reporterem lucyferazowym. Ekspresja mikroRNA w limfocytach była modulowana poprzez transfekcję komórek analogami („mimikami”) bądź inhibitorami mikroRNA.

Wyniki. Przy użyciu algorytmów bioinformatycznych zidentyfikowano sekwencje wiążące miR-155 i miR-17-92 w rejonie 3'UTR genów regulujących amplitudę sygnału biegnące-

go od BCR: c-CBL (ligaza ubikwityny dla m.in. SYK), DEPTOR (fosfataza mTOR), PTPROt (fosfataza SYK) i PP2A (fosfataza AKT). Wprowadzenie mimików miR-155 i miR-17-92 zmniejszyło aktywność lucyferazy w komórkach transfekowanych wektorami z sekwencją 3'UTR badanych genów oraz obniżyło ekspresję badanych genów na poziomie mRNA lub białka. Ponadto nadekspresja miR-155 spowodowała wzrost fosforylacji AKT, a wprowadzenie miR-17-92 wzmocniło fosforylację SYK po pobudzeniu BCR w komórkach DLBCL. Ponieważ rola

DEPTOR nie została zdefiniowana w DLBCL, ekspresję tego genu wyciszono z użyciem shRNA. Spowodowało to podwyższenie aktywności AKT i przyspieszyło proliferację. Ponadto, podwyższona ekspresja mRNA DEPTOR w DLBCL koreluje z dłuższym całkowitym przeżyciem (log-rank test, $p = 0,018$). **Omówienie.** Przedstawione wyniki podkreślają rolę miR-155 i miR-17-92 w regulacji aktywności BCR w DLBCL oraz sugerują, że nowo zidentyfikowany cel miR-155, DEPTOR, pełni funkcję supresora nowotworowego w DLBCL.