

P1

Wpływ dołączenia rytuksymabu do chemioterapii CHOP na wyniki leczenia chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością zmian pozawęzłowych

Agnieszka Badora, Sebastian Giebel, Maciej Studziński, Ewa Chmielowska, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) jest najczęstszym podtypem chłoniaka nieziarniczego dorosłych. Aktualnie standardem leczenia chorych na DLBCL jest immunochemioterapia R-CHOP. Rola immunochemioterapii w leczeniu chorych na DLBCL z obecnością zmian pozawęzłowych pozostaje przedmiotem dyskusji. Celem pracy była ocena wpływu dołączenia rytuksymabu do chemioterapii CHOP na wyniki leczenia chorych na DLBCL z obecnością zmian pozawęzłowych.

Materiały i metody. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej chorych leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach oraz w Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy, w latach 2004–2011. Kryteriami włączenia były: rozpoznanie DLBCL postawione na podstawie badania histopatologicznego, wiek chorego powyżej 18 lat oraz leczenie I linii wg schematu R-CHOP ($n = 178$) lub CHOP ($n = 52$). Za kryteria wyłączenia przyjęto: rozpoznanie pierwotnego DLBCL ośrodkowego układu nerwowego oraz pierwotnego chłoniaka śródpiersia. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: prawdopodobieństwo OS, EFS oraz PFS, szacowane metodą Kaplana-Meiera. Grupy porównywano z zastosowaniem testu log-rank. Drugorzędownymi punktami końcowymi analizy były: odsetek CR, CRu, łączny odsetek odpowiedzi CR + CRu, łączny odsetek odpowiedzi CR + CRu + PR, PR, SD, PD. Grupy porównywano z zastosowaniem testu log-rank. Różnice pomiędzy grupami analizowano z zastosowaniem dwustronnego dokładnego testu Fishera.

Wyniki: Grupy chorych nie różniły się między sobą w sposób statystycznie istotny, z wyjątkiem mediany wieku, co uwzględniono w dodatkowej analizie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 43,9 miesiąca. Wpływ immunochemioterapii na wyniki leczenia porównano w grupach chorych z obecnością zmian pozawęzłowych ($n = 125$) oraz z wyłącznie węzłową lokalizacją DLBCL ($n = 105$). U chorych ze zmianami pozawęzłowymi prawdopodobieństwo OS wyniosło $83,3 \pm 4\%$ w grupie R-CHOP i $76 \pm 8,5\%$ w grupie CHOP ($p = 0,51$), EFS: $66,6 \pm 5\%$ v. $57,8 \pm 9,7\%$ ($p = 0,45$), PFS: $89,2 \pm 7\%$ v. $81,9 \pm 9\%$ ($p = 0,16$). W grupie bez zmian pozawęzłowych obserwowano znamienne korzyść z immunochemioterapii w zakresie OS ($79,4 \pm 6\%$ v. $43,8 \pm 11\%$; $p = 0,001$), EFS ($69 \pm 6,3\%$ v. $41 \pm 11\%$; $p = 0,002$) oraz PFS ($85,9 \pm 6\%$ v. $34,2 \pm 13\%$; $p = 0,0003$). Ponadto, w grupie chorych z obecnością zmian pozawęzłowych leczonych według schematu R-CHOP wyodrębniono trzy najczęstsze lokalizacje choroby — tj. przewód pokarmowy ($n = 42$), kości ($n = 26$) oraz skóra i tkanka podskórna ($n = 18$). Typ lokalizacji pozawęzłowej DLBCL nie miał istotnego wpływu na efekt immunochemioterapii oraz nie przełożył się w sposób statystycznie istotny na prawdopodobieństwo OS, EFS czy PFS (za poziom istotności przyjęto $p(\alpha) \leq 0,017$).

Omówienie. Przedstawiona analiza nie dostarczyła dowodów na zysk z immunochemioterapii u chorych na DLBCL z obecnością zmian pozawęzłowych. Typ lokalizacji pozawęzłowej wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność immunochemioterapii R-CHOP, jednak analizowane grupy były stosunkowo małe i heterogenne. Powyższe obserwacje wymagają weryfikacji w niezależnych populacjach chorych, a optymalnie, w prospektywnych badaniach klinicznych.

P2

Różnice immunohistochemiczne i molekularne między guzem pierwotnym i zmianami przerzutowymi u chorych z podtypem włóknistoblastyczny raka wątrobowokomórkowego oraz ocena ich wartości predykcyjnej i prognostycznej na podstawie serii przypadków klinicznych

Izabela Nowak¹, Rafał Stec¹, Cezary Szczylik¹, Wojciech Kozłowski¹, Lech Chyczewski², Jacek Nikliński², Urszula Brzósowska¹, Bartłomiej Grala¹, Radosław Charkiewicz², Joanna Reszec²

¹Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wstęp. Podtyp włókniastoblastkowy raka wątroby (FLC) stanowi bardzo rzadki pierwotny nowotwór wątroby (ok. 5%), rozpoznawany najczęściej między 2. a 4. dekadą życia u chorych bez uznanych czynników ryzyka zachorowania na raka wątrobowokomórkowego. Cechami różnicującymi są charakterystyczny układ komórek z obecnością kolagenowych włókien w barwieniu hematoksyliną i eozyną oraz immunohistochemiczna ekspresja cytokeratyny 7 i białka CD68. Etiologia choroby pozostaje nieznana. Charakterystyczną cechą nowotworu jest szybki nawrót miejscowy lub powstawanie przerzutów odległych po pierwotnym leczeniu o założeniu radykalnym. Za niekorzystny czynnik rokowniczy uważa się obecność przerzutów w mięszu płuc. Nie ustalono jak dotąd standardów postępowania przyczynowego w chorobie uogólnionej.

Materiały i metody. Przeanalizowano dane kliniczne z historii chorób 4 chorych z potwierdzonym histopatologicznie FLC, z postacią uogólnioną choroby, którzy zgłosili się do Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w 2013 i 2014 roku. Wykonano następujące oznaczenia immunohistochemiczne w materiale histopatologicznym z guza pierwotnego oraz zmiany przerzutowej u każdego chorego — oceniono brak lub obecność receptorów: estrogenowych (ER), progesteronowych (PR); brak lub obecność receptora: HER2, CD117, CD68, brak lub obecność białek: Ki67, p53, alfa-fetoproteiny, E-kadheryny, beta-kateniny; brak lub obecność cytokeratyn: CK 7, CK19, CK20, CK34, CK10; brak lub obecność antygenów MSH2, MSH6, MHL1, PMS2. Wykonano badania molekularne — metodą bezpośredniego sekwencjonowania oceniano obecność mutacji w genach *BRAF*, *PIK3CA*, zaś metodą *real-time* PCR w genach *KRAS*, *EGFR* i *NRAS*. U 3 chorych oceniane zmiany wtórne miały charakter zmian synchronicznych. Pacjenci wyrazili pisemnie świadomą zgodę na wykonane badania, projekt został zaopiniowany pozytywnie przez lokalną Komisję Bioetyczną.

Wyniki. U 3 z 4 chorych komórki guza przerzutowego wykazywały wyraźnie większą aktywność proliferacyjną względem ogniska pierwotnego mierzoną indeksem wyznaczenia przeciwciałem Ki67 oraz przeciwciałem p53. Największą zmiennością immunohistochemiczną względem guza pierwotnego wyróżniały się komórki zmiany metachronicznej u pacjentki, u której w przebiegu choroby nie doszło do wtórnego zajęcia mięszu płuc (wzrost ekspresji Ki67 z ok. 5% do 80% oraz dodatnia reakcja dla białka p53 w 20% komórek zmiany przerzutowej). U tej chorej 2% komórek zmiany wtórnej wykazało ponadto ekspresję receptora progesteronowego. Porównywalną zmienność proliferacyjną stwierdzono u 2 pacjentów z synchronicznymi zmianami w płucach — u chorego z progresją podczas I linii leczenia w zmianie wtórnej zaobserwowano utratę ekspresji MSH6 oraz nieobecność w zmianie pierwotnej ekspresję CD68 zaś u pacjentki stwierdzono nieobecność w zmianie wtórnej mutacji w eksonie 18. genu *EGFR*, wykrytej w komórkach guza wątroby. Najdłuższy z obserwowanych czas przeżycia wolnego od progresji w kolejnych liniach leczenia przyczynowego korelował z nieobecnością różnic immunohistochemicznych; u tej chorej zmiany przerzutowe miały lokalizację pozapłucną.

Wnioski. Wysoką zmiennością biologiczną wobec zmiany pierwotnej charakteryzują się komórki nowotworowe przerzutów nie tylko metachronicznych, lecz również obecnych w chwili rozpoznania guza pierwotnego. Koreluje ona z klinicznym przebiegiem choroby. W komórkach pierwotnej zmiany w przebiegu FLC nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych ani obecności mutacji w badanych genach w stopniu pozwalającym na rozważenie u chorych leczenia hormonalnego lub ukierunkowanego molekularnie. Określenie immunohistochemicznych i molekularnych czynników predykcyjnych oraz możliwości terapeutycznych dla pacjentów z FLC wymaga dalszych badań.

P3

Heterogenność immunohistochemiczna guza w kontekście podtypów molekularnych raka trzonu macicy

Anna Supernat¹, Sylwia Łapińska-Szumczyk², Hanna Majewska³, Jacek Gulczyński⁴, Anna J. Żaczek¹

¹Katedra Biotechnologii Medycznej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Patologii i Neuropatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wstęp. Pomimo że rak trzonu macicy to często występujący, hormonozależny nowotwór, nie opracowano dotąd klasyfikacji molekularnej opartej na statusie receptorów (receptor estrogenowy — ER, receptor progesteronowy — PR i receptor HER2). Zakładając, że podtypy molekularne różnią się znacząco pod względem rokowania, charakterystyki kliniczno-patologicznej i molekularnej, wyróżniliśmy 4 podtypy molekularne (ER+/PR+/HER2+; ER+/PR+/HER2-; ER-/PR-/HER2+; ER-/PR-/HER2-). Niewiele uwagi poświęcono również tematowi heterogenności guza w raku endometrium, pomimo że najnowsze odkrycia wskazały na szczególną rolę tego zjawiska w progresji nowotworu. Celem niniejszego badania była więc analiza zjawiska heterogenności w kontekście wyróżnionych podtypów molekularnych.

Materiały i metody. Badania wykonano na zebranych retrospektywnie materiale tkankowym utrwalonym w postaci bloczków parafinowych. Próbkę pochodziły od 406 chorych z operacyjnym rakiem trzonu macicy. Charakterystyka kliniczno-patologiczna badanej grupy chorych obejmowała takie parametry, jak: status menopauzalny, istnienie otyłości, nadciśnienia, cukrzycy, typ histologiczny, zaawansowanie kliniczne, stopień zróżnicowania histologicznego, naciekanie szyjki macicy, naciekanie miometrium, obecność przerzutów. Dane dotyczące przeżyć dostępne były dla grupy 403 (99,3%) chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 72 miesiące (zakres od 0 do 158 miesięcy). W trakcie obserwacji trwającej od stycznia 2000 do września 2013 roku zmarło 115 (28,5%) chorych. Z każdego bloczka parafinowego, zawierającego fragment guza pierwotnego, pobrano 4 reprezentatywne korki do konstrukcji mikromacierzy tkankowych. Ekspresję białek analizowano immunohistochemicznie. Wyłoniono 4 podtypy molekularne: ER+/PR+/HER2+; ER+/PR+/HER2-; ER-/PR-/HER2+; ER-/PR-/HER2-. Za globalnie heterogenne uznano guzy, w których ekspresja co najmniej 3 spośród 9 analizowanych białek (ER, PR, TOP2A, PIK3CA, pAKT1, MYC, CDKN2A, RAD21, RUNX1) została uznana za heterogenną. Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej uwzględniającej dane kliniczno-patologiczne oraz wskaźniki czasu przeżycia chorych na raka trzonu macicy.

Wyniki. 129 (32,3%) próbek zaklasyfikowano jako podtyp ER+/PR+/HER2+, 224 (56,0%) jako ER+/PR+/HER2-, 18 (4,5%) jako ER-/PR-/HER2+ i 29 (7,3%) jako ER-/PR-/HER2-. Globalna heterogenność występowała w 76 (21,0%) próbkach. Występowanie heterogenności korelowało z występowaniem najgorzej rokującego podtypu (ER-/PR-/HER2+), $p = 0,001$. W analizie jednoczynnikowej podtyp ER-/PR-/HER2+ oraz heterogenność guza korelowały ze skróconym czasem przeżycia (odpowiednio: HR = 3,49; 95%CI: 1,87–6,54, $p = 0,00009$ oraz HR = 1,85; 95% CI: 1,22–2,80, $p = 0,004$), utrzymując wartość rokowniczą w wieloczynnikowej analizie uwzględniającej stopień zróżnicowania guza, typ histologiczny i naciekanie miometrium.

Omówienie. Podtyp ER-/PR-/HER2+ i heterogenność guza korelują ze sobą. Oba parametry wiążą się z agresywnym fenotypem choroby oraz wydają się być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w raku trzonu macicy. Proponowane klasyfikacje podtypów molekularnych i globalnej heterogenności mogą służyć jako ważne klinicznie markery molekularne, a wykorzystana w doświadczeniach immunohistochemia ma szansę stać się szybkim i prostym sposobem ich oznaczania. Dalsza analiza wyróżnionych podtypów molekularnych, zwłaszcza w zakresie terapii celowanych, jest potrzebna, jako że wzrasta liczba dowodów popierających wykorzystanie ER, PR i HER2 jako markerów odpowiedzi na leczenie w raku endometrium. Z kolei skuteczne leczenie nowotworów będzie w przyszłości wymagało jeszcze bardziej złożonego podejścia do choroby, uwzględniającego także heterogenność guza. Niemniej, dalsze badania nad heterogennością są potrzebne, by możliwe było wykorzystanie tej wiedzy w praktyce klinicznej.

P4

Możliwość wykrycia substytucji S768R w eksonie 18. w genie *DDR2* u chorych z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca do ośrodkowego układu nerwowego za pomocą metod o różnej czułości

Marcin Nicos^{1, 2}, Tomasz Powrózek¹, Paweł Krawczyk¹, Bożena Jarosz³, Beata Pająk^{4, 5}, Marek Sawicki⁶, Krzysztof Kucharczyk⁴, Tomasz Trojanowski³, Janusz Milanowski^{1, 7}

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Studium Medycyny Molekularnej w Warszawie

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴BioVectis Ltd, Kucharczyk TE w Warszawie

⁵Środowiskowe Laboratorium Mikroskopii Elektronowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Wstęp. Diskodiny receptor śmierci 2 (*DDR2*, *discoidin death receptor 2*) należy do rodziny receptorów DDR wykazujących aktywność kinazy tyrozynowej. Rodzina receptorów DDR poprzez wiązanie kolagenu jako liganda stymulującego, ulega fosforylacji, która prowadzi do migracji i proliferacji komórek. Mutacje w genie *DDR2* notowane są jako rzadkie w różnych chorobach nowotworowych (raki nerki, endometrium, jelita grubego), jednakże najczęściej (3,8%) zostały one opisane w płaskonabłonkowym raku płuca (*SCC*, *squamous cell carcinoma*). Badania genetyczne wykazały, że mutacja ta jest substytucją aminokwasową seryny na argininę w pozycji 768 w domenie kinazy tyrozynowej w eksonie 18. genu *DDR2*. Dane kliniczne chorych, u których wykryto tę mutację, sugerują, że jej obecność jest niezależna od płci, wieku oraz statusu palenia. Do tej pory wykazano, że komórki z mutacją w genie *DDR2* są wrażliwe na dasatynib — inhibitor kinaz tyrozynowych BCR/ABL oraz Src. Dodatkowo wykazano, że onkogenna mutacja w genie *DDR2* może być skutecznie blokowana przez kombinację IKT EGFR i dasatynibu, nawet jeśli wcześniej nie stwierdzono mutacji w genie *EGFR*. Dlatego określenie statusu genu *DDR2* może mieć duże znaczenie w leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca.

Materiały i metody. DNA wyizolowano z materiału tkankowego przechowywanego w bloczkach parafinowych od 143 chorych z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Częstość występowania mutacji oceniono przy użyciu techniki *ASP-real time PCR* z allelospecyficznymi starterami do zmutowanej i dzikiej formy genu, *ASP-DNA-FLA PCR* z elektroforezą poliakrylamidową oraz bezpośredniego sekwencjonowania (DS) w celu weryfikacji wyników pozytywnych.

Wyniki. Na podstawie analizy *ASP-real-time PCR* i *ASP-DNA-FLA PCR* stwierdzono obecność substytucji S768R w genie *DDR2* u 3 (2,1%) palących chorych. U 2 z nich (52-letniego mężczyzny i 60-letniej kobiety) zaobserwowano płaskonabłonkowy podtyp raka płuca i nie wykazano współistnienia innych mutacji. Natomiast u 70-letniej kobiety z rozpoznaniem gruczolowo-płaskonabłonkowym podtypem raka płuca (*ADSQ*, *adeno-squamous*) stwierdzono współwystępowanie substytucji G12C w genie *KRAS*. Dodatkowo u kolejnych 5 chorych zaobserwowano produkt reakcji *ASP-real-time PCR*. Jednakże DS nie potwierdziło obecności mutacji w żadnym badanym przypadku.

Omówienie. Przeprowadzone badanie wykazało, że substytucja S768R w genie *DDR2* może być obecna zarówno w guzach pierwotnych NDRP, jak i przerzutach do OUN. Współwystępowanie mutacji było do tej pory opisywane w pojedynczych analizach. Niewykluczone jest, że u chorej z rozpoznaniem *ADSQ* substytucja S768R była obecna w płaskonabłonkowej komponente guza, natomiast mutacja w genie *KRAS* w gruczolowej. Jednakże mikrodesekcja nie została przeprowadzona w celu weryfikacji tych przypuszczeń. W zależności od zastosowanej techniki w przeprowadzonej analizie zaobserwowano rozbieżności między wynikami pozytywnymi. Wszystkie metody wykorzystane w analizie charakteryzują się różną czułością detekcji mutacji w zależności od ilości komórek zmutowanych (DS — 40%, *real-time PCR* — 1%, *ASP-DNA-FLA PCR* — 5%) oraz jakości DNA użytego do badania. Dlatego na podstawie wartości ΔCt dla dzikiej i zmutowanej formy genu *DDR2* i matematycznej formuły ($\% \text{zmutowanego DNA} = 2^{-\Delta Ct} \times 100\%$) oszacowano odsetek zmutowanych komórek w badanym materiale na < 10%, co było główną przyczyną rozbieżności wyników.

P5

Związek polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów kodujących białka naprawy DNA z toksycznością chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Radosław Mlak^{1,2}, Tomasz Powrózek², Iwona Homa², Paweł Krawczyk², Piotr Koziol³, Marzanna Ciesielka³, Janusz Milanowski^{2,4}, Teresa Małecka-Massalska¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Wstęp. Pomimo wzrostu dostępności terapii ukierunkowanych molekularnie leki cytostatyczne stosuje się obecnie u ok. 90% chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Standardowa chemioterapia ze względu na mechanizm działania cechuje się występowaniem licznych działań niepożądanych. Zmiany w genach kodujących białka naprawy DNA (tj. polimorfizmy pojedynczych nukleotydów — SNPs, *single nucleotide polymorphisms*), w zależności od tego czy są związane ze wzrostem czy obniżeniem wydajności komórkowych systemów reperacyjnych, mogą warunkować wrażliwość lub oporność komórek nowotworowych na chemioterapię jak również występowanie związanej z nią toksyczności.

Materiał i metody. Celem pracy było zbadanie związku pomiędzy 14SNPs w genach naprawy DNA: *ERCC1*(19007C>T, 8092C>A), *XPB*(2251A>C, 934G>A), *XPA*(-4A>G), *XPC*(1385C>T, 2704C>A), *XRCC1*(580C>T, 1196A>G), *XPG*(3310G>C), *RRM1*(-37C>A, -524C>T), *BRCAl*(181T>A/C/G), *STMN1*(-2166T>C) a toksycznością chemioterapii I linii u chorych na NDRP. Grupa badana obejmowała 55 chorych leczonych w I linii schematem cisplatyna/winorelbina. Wśród badanych 72,7% stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 64 ± 7 lat. Chory w stopniu sprawności PS ≤ 1 stanowili 34,5%. Wśród badanych było: 56,4% obecnych palaczy, 34,5 % byłych palaczy oraz 9,1% osób niepalących. Chorzy w stadium zaawansowania IIIB i IV stanowili odpowiednio 54,5 oraz 38,2%. Dominowało rozpoznanie histopatologiczne płaskonabłonkowego (65,5%), a następnie kolejno: niesklasyfikowanego (12,7%), gruczołowego (10,9%) oraz wielkomórkowego (10,9%) raka płuca. Mediana liczby cykli chemioterapii wynosiła 4 i wahała się w zakresie od 4 do 6. Mediany czasu wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w badanej grupie wynosiły odpowiednio 5 oraz 9,5 miesiąca. Odnotowano 20% częściowych remisji, 50,9% osób ze stabilizacją choroby oraz 29,1% chorych z progresją choroby. SNPs były oznaczane metodą SNaPshot PCR[®] w DNA izolowanym z krwi obwodowej. Toksyczność terapii po 4. cyklu chemioterapii oceniana była zgodnie ze skalą CTC (*Common Toxicity Criteria*).

Wyniki. Iloraz szans (OR, *odds ratio*) wystąpienia ciężkiej toksyczności hematologicznej był istotnie niższy u nosicieli allelu T (1196A>G) genu *XRCC1* (OR: 0,22, 95% CI: 0,06–0,82, p = 0,018) oraz wyższy u nosicieli allelu T (2704C>A) genu *XPC* (OR: 7,50, 95% CI: 0,89–63,17, p = 0,036) w porównaniu do pozostałych chorych. OR wystąpienia ciężkiej: hepatotoksyczności był istotnie niższy u nosicieli allelu C (-2166T>C) genu *STMN1* (OR: 0,09, 95% CI: 0,01–1,12, p = 0,025). OR wystąpienia ciężkiej nefrotoksyczności był istotnie niższy u nosicieli allelu G (2251A>C, OR: 0,24, 95% CI: 0,07–0,81, p = 0,017) oraz T (934G>A, OR: 0,26, 95% CI: 0,07–0,90, p = 0,029) genu *XPB*.

Omówienie. Wybrane SNPs genów kodujących białka naprawy DNA mogą być użytecznymi czynnikami predykcyjnymi występowania toksyczności związanej z chemioterapią u chorych na NDRP.

P6

Ocena ekspresji genu *MTDH* w zaawansowanym raku jajnika — doniesienie wstępne

Anastazja Stój¹, Miłosz Pietrus², Kazimierz Pityński², Krzysztof Okoń¹, Marcin Oplawski³, Anna Mazur-Nasiłowska³, Dariusz Adamek¹, Danuta Piniewska⁴, Anna Sińczak-Kuta¹, Magdalena Białas¹

¹Katedra Patomorfologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

²Klinika Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

⁴Katedra Medycyny Sądowej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wstęp. Gen *MTDH* koduje metadherynę, białka zaangażowane w rozwój i progresję wielu nowotworów. Nieprawidłowości związane z nadekspresją białka *MTDH* dotyczą jego wpływu na transkrypcyjną aktywność czynnika NFκB oraz udziału w aktywacji szlaków sygnałowych PI3K-AKT i RAS-ERK, prowadzących do ekspresji metaloproteinaz i białek adhezyjnych związanych z inwazyjnością nowotworów i tworzeniem przerzutów. Wykazano, że nadekspresja białka *MTDH* była związana z gorszym rokowaniem, koniecznością stosowania suboptymalnej cytoredukcji oraz opornością na leczenie cisplatyną w zaawansowanych surowiczych rakach jajnika.

Cel pracy. Celem pracy było oznaczenie ekspresji genu *MTDH* na poziomie mRNA w raku jajnika w III–IV stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO.

Materiały i metody. Badaniem objęto pacjentki z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania klinicznego III–IV diagnozowane i leczone od maja 2013 do lipca 2014 roku w dwóch ośrodkach — w Klinice Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i w Szpitalu Specjalistycznym im. L. Rydygiera w Krakowie. Badanie przeprowadzono w grupie 15 pacjentek z rakiem jajnika, w wieku 42–80 lat (średnia wieku 59 lat). Histologicznie badane nowotwory odpowiadały: 66,7% (10/15) *adenocarcinoma serosum*, 13,3% (2/15) *adenocarcinoma endometrioides*, 6,7% (1/15) *adenocarcinoma mucinosum*, 6,7% (1/15) *granulosa cell tumor*, 6,7% (1/15) *clear cell adenocarcinoma*. Pacjentki z rakiem jajnika w IIIA i IIIB stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO stanowiły 13,3%, IIIC — 73,3%, IV — 13,3%. U 73,3% pacjentek występowało wodobrzusze. Zakres przeprowadzonych zabiegów operacyjnych obejmował u 66,7% cytoredukcję nieoptymalną, u 26,7% cytoredukcję optymalną, natomiast u 6,7% cytoredukcję całkowitą. Od 33,3% (5/15) pacjentek uzyskano pozytywny wywiad dotyczący występowania nowotworów w rodzinie. Materiałem badawczym były świeżo pobrane tkanki z guza jajnika i z przerzutów wewnątrztrzewnych. Badania prowadzone były prospektywnie. Analiza ekspresji genu *MTDH* wykonywana była za pomocą metody ilościowej PCR w czasie rzeczywistym (RT-qPCR) na aparacie 7900HT *fast real-time* PCR System (Applied Biosystems), z użyciem sond TaqMan. Poziom ekspresji genu *MTDH* wyznaczono przy zastosowaniu metody $2^{-\Delta CT}$ w odniesieniu do RNA prawidłowej tkanki jajnika.

Wyniki. Podwyższoną ekspresję genu *MTDH* wykazano ogółem u 40% (6/15) badanych pacjentek z rakiem jajnika, w tym w 50% (3/6) wyższy poziom ekspresji dotyczył tkanek z guza pierwotnego, a w 50% (3/6) tkanek z przerzutów wewnątrztrzewnych. Analiza statystyczna dotychczas zebranych i przebadanych tkanek nie wykazała istotnych zależności podwyższonej ekspresji genu *MTDH* od cech klinicznych, takich jak: wiek, zakres zabiegu operacyjnego i stopień cytoredukcji, występowanie wodobrzusza, wywiad rodzinny. Przedstawione zostaną wyniki całej grupy badanej, wraz z przypadkami zebranymi prospektywnie. Status podwyższonej ekspresji genu *MTDH* będzie oceniony w kontekście danych klinicznych.

Omówienie. Obecność podwyższonej ekspresji genu *MTDH* może być związana z patogenezą raka jajnika i dotyczyć osobnego molekularnego podtypu raka jajnika. Wstępna analiza danych nie wykazała istotnych zależności ekspresji genu *MTDH* w kontekście cech klinicznych pacjentek ocenianych w momencie diagnozy. Kolejne badania będą mieć na celu określenie znaczenia rokowniczego, jak również predykcyjnego. Wyodrębnienie grupy chorych z podwyższoną ekspresją genu *MTDH* może być związane w dalszej perspektywie z ich zakwalifikowaniem do badań klinicznych dotyczących inhibitorów MTDH.

P7

Praktyka kliniczna stosowania bionastępczego filgrastimu (EP-2006) w ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej — analiza danych z polskich ośrodków uczestniczących w badaniu MONITOR-GCSF

Leszek Kraj¹, Joanna Krawczyk¹, Grzegorz Orlik²

¹Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Sandoz Polska

Wstęp. Gorączka neutropeniczna (GN) stanowi jedno z najcięższych powikłań leczenia cytostatykami. Stosowanie profilaktyki GN przy pomocy czynników wzrostu granulocytów (GCSF) jest powszechnie akceptowane w grupach wysokiego ryzyka (> 20%). U pozostałych pacjentów decyzja o zastosowaniu GCSF jest uzależniona od sytuacji klinicznej. MONITOR G-CSF to prospektywne badanie obserwacyjne, prowadzone w 12 krajach europejskich, oceniające praktykę kliniczną stosowania biopodobnego filgrastimu (EP-2006, Zarzio[®], Sandoz) w profilaktyce GN indukowanej chemioterapią.

Cel pracy. Celem pracy jest analiza danych z badania MONITOR-GCSF pochodzących z polskich ośrodków w kontekście zaleceń EORTC i praktyki w pozostałych ośrodkach europejskich.

Materiały i metody. Prospektywnej analizie poddano 286 pacjentów włączonych, w 10 ośrodkach w Polsce, do badania MONITOR-GCSF. Ocenę u każdego z pacjentów prowadzono do 6 cykli chemioterapii, uzyskując dane z 1314 cykli chemioterapii.

Wyniki. Średni wiek pacjentów wyniósł $59,3 \pm 11,5$ roku, zaś najczęstsze rozpoznania stanowiły kolejno: rak piersi (36%), rak płuca (22%) i rak jajnika (14%). Profilaktyka pierwotna/wtórna GN była stosowana zgodnie z zaleceniami EORTC u 56,5% pacjentów. Podawanie EP-2006 rozpoczynano średnio $3,0 \pm 4,0$ dnia po zakończeniu chemioterapii i stosowano średnio przez $5,5 \pm 1,8$ dnia. U 48,0% pacjentów zastosowano profilaktycznie EP-2006 z powodu wysokiego ryzyka GN, u 44,9% z powodu pośredniego ryzyka GN (10–20%) i u 7,1% z niskim ryzykiem GN (< 10%). U większości pacjentów (84%) stosowano dawkę filgrastimu 48 mln j./dobę, u pozostałych 30 mln j./dobę. Neutropenię (bez względu na stopień toksyczności) stwierdzono w trakcie 16,4% wszystkich cykli chemioterapii a u 43,7% ogółu badanych odnotowano co najmniej jeden epizod neutropenii. Neutropenia/GN u 14% pacjentów stanowiły powód redukcji dawki, odroczenia lub zakończenia chemioterapii. U 23,8% pacjentów odnotowano co najmniej jeden epizod neutropenii III lub IV stopnia, jednak tylko u 3,9% wystąpił epizod GN. Neutropenia/GN u 4,2% pacjentów stanowiły przyczynę hospitalizacji. Uzyskane wyniki nie różnią się znacząco od wyników uzyskanych w innych krajach.

Omówienie. W praktyce klinicznej odnotowano znaczące różnice w zakresie kwalifikacji, rozpoczęcia i czasu trwania profilaktyki GN przy pomocy filgrastimu. Mimo to poziom obserwowanych istotnych zdarzeń niepożądanych był relatywnie niski.