

Wprowadzenie:

Rak jajnika zajmuje czwarte miejsce wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów złośliwych u kobiet i jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów układu rozrodczego. W ostatnich latach dużą uwagę poświęca się predyspozycjom genetycznym raka jajnika. Wśród najczęściej występujących mutacji wymieniane są zaburzenia w sekwencjach genów *BRCA1*, *BRCA2*. U chorych z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA*, po leczeniu systemowym, możliwe jest leczenie z użyciem inhibitora PARP. Uważa się, że tego typu terapie, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, przyczyniają się do stabilizacji choroby lub opóźnienia jej rozwoju. Uzasadnione jest zatem poszukiwanie czynników mogących mieć znaczenie w ocenie skuteczności przebiegu leczenia zarówno systemowego jak i uzupełniającego oraz w prognozowaniu wznowy po zakończeniu terapii.

Cel pracy:

1. Określenie klinicznej użyteczności oraz wartości predykcyjnej stężeń CA125 i HE4 u chorych na nawrotowego raka jajnika z potwierdzoną bądź nie mutacją w genach *BRCA* w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe.
2. Analiza użyteczności klinicznej i ocena wartości predykcyjnej stężeń CA125 i HE4 u chorych z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA* w trakcie terapii celowanej inhibitorem PARP - Olaparybem.

Metody:

Stężenia CA125 i HE4 w surowicy krwi oznaczano metodą elektrochemiluminescencji. Materiał pobierano przed rozpoczęciem kolejnego rzutu chemioterapii, w trakcie leczenia (po 3 i 6 kursie CHTH) oraz po jego zakończeniu (po 6 i 12 miesiącach). Status mutacji w genach *BRCA*, u chorych określano metodą NGS – sekwencjonowanie następnej generacji.

Materiał:

Do badania zakwalifikowano 111 pacjentek w wieku od 39 do 82 lat (mediana wieku 60 lat), z potwierdzonym nawrotem raka jajnika przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia systemowego. W badanej grupie chorych stosowano standardową chemioterapię (CHTH). U 48 pacjentek, u których wykryto mutacje w genach *BRCA*, po zakończeniu leczenia systemowego, wdrożono terapię celowaną inhibitorem PARP (Olaparyb).

Wyniki:

U chorych leczonych systemowo wykazano, że podwyższone stężenia CA 125 i HE4 korelowały z obrazem klinicznym według TK. Na podstawie krzywych ROC wyznaczono własne punkty odcięcia dla stężeń CA125 i HE4, różnicujące chore z progresją do roku od zakończenia leczenia. Były one niższe niż zalecane przez producenta zestawu odczynnikowego. Największe pola pod krzywą ROC odpowiadały oznaczeniom CA125 i HE4 po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wykazano, że po roku od zakończenia leczenia systemowego, aż 93% chorych bez potwierdzonej mutacji w genach *BRCA* miało podwyższone stężenia CA125, podczas gdy u pacjentek z potwierdzoną mutacją, odsetek ten wynosił jedynie 36%. Ponadto u chorych *BRCA* dodatnich zarówno czas wolny od choroby jak i całkowity czas przeżycia był znacząco dłuższy.

U chorych z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA*, u których wdrożono terapię podtrzymującą Olaparybem, wykazano silniejszą moc diagnostyczną CA125 do wykrywania wznowy w trakcie leczenia. Wykazano ponad trzykrotny wzrost stężeń CA125 u chorych z progresją potwierdzoną w TK. Własne punkty odcięcia dla wznowy były poniżej norm

producenta zestawu. Widoczny powolny wzrost punktów odcięcia CA125 (po 3, 6, 12 dawce leku) wskazywał na wystąpienie wznowy mimo leczenia podtrzymującego Olaparybem.

Wnioski:

Niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA* u chorych na nawrotowego raka jajnika, markery nowotworowe: CA125 i HE4 mają wartość predykcyjną w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe. Wzrost stężeń obu markerów nowotworowych między 3 a 6 kursem chemioterapii wskazuje w badanej grupie na progresję choroby do roku od zakończenia leczenia. Stężenia CA125 i HE4 oznaczane w trakcie terapii oraz w ciągu roku od jej zakończenia korelują z wynikami badań obrazowych. U chorych z mutacją w genach *BRCA*,

w trakcie chemioterapii stężenia CA125 i HE4 są znacznie niższe, a wznowę potwierdza się u mniejszego odsetka chorych, co wskazuje na lepszą odpowiedź na leczenie. Ponadto okres bez progresji oraz czas całkowitego przeżycia w tej grupie jest dłuższy, niż u chorych bez mutacji w genach *BRCA*. Własne punkty odcięcia dla stężeń CA125 > 29 IU/mL; HE > 100 pmol/L, wyznaczone u chorych po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia, wskazują na ryzyko progresji choroby. W grupie chorych z mutacją w genach *BRCA*, w trakcie leczenia podtrzymującego Olaparybem, oznaczanie stężeń CA125 ma większą użyteczność kliniczną oraz wartość predykcyjną niż HE4 i odgrywa kluczową rolę w oszacowaniu skuteczności terapii celowanej.

Słowa kluczowe: nawrotowy rak jajnika, mutacja w genach *BRCA*, markery nowotworowe: CA125 i HE4, terapia celowana, Olaparyb.