

Wartość prognostyczna sVEGFR-1 w przewidywaniu oporności na cisplatynę i paclitaxel u chorych na raka jajnika

Prognostic significance of sVEGFR-1 in identification of resistance to cisplatin and paclitaxel chemotherapy in ovarian cancer patients

Wiesława Bednarek, Bartłomiej Barczyński, Jan Kotarski

Większość pacjentek z rakiem jajnika (>80%), ze względu na zaawansowanie procesu w momencie diagnozy, wymaga leczenia chirurgicznego oraz dodatkowo chemioterapii adjuwantowej. Obecnie chemioterapia pierwszego rzutu obejmuje zastosowanie paclitaxelu oraz cis- lub karboplatyny. Jej ograniczona skuteczność spowodowana jest rozwojem oporności na cytostatyki. Obecność śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF) stwierdzona została w wielu nowotworach, m.in. w komórkach raka jajnika. Wykazano wysoką wartość prognostyczną tego proangiogenego czynnika; jego wysoka ekspresja w tkance guza wiąże się niekorzystnym rokowaniem. Celem pracy była ocena wartości prognostycznej rozpuszczalnej formy receptora R-1 dla VEGF (sVEGFR-1) w przewidywaniu wystąpienia oporności na chemioterapię pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika. Badania przeprowadzono w grupie 52 kobiet w wieku od 30 do 77 lat (mediana 52 lata) leczonych w I Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie z powodu raka jajnika. Pacjentki poddano leczeniu chirurgicznemu oraz chemioterapii uzupełniającej. Stężenie sVEGFR-1 oceniono metodą ELISA w surowicy krwi pobranej od pacjentek przed zabiegiem chirurgicznym. Występowanie oporności na zastosowaną chemioterapię oceniono stosując kryteria WHO oraz zasady rozpoznawania oporności na cisplatynę, zaproponowane przez Christian i Trimble'a (1994 r.). Oporność na zastosowaną chemioterapię wystąpiła w 14 przypadkach. Stężenie sVEGFR-1 mieściło się w zakresie 0–0,374 ng/ml (mediana 0,01 ng/ml) i wykazywało istotny statystycznie związek z występowaniem oporności na cytostatyki. Jedno- i wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, iż ryzyko wystąpienia oporności na cytostatyki jest istotnie wyższe u chorych z sVEGFR-1 obecną w surowicy krwi. Oznaczenie pomiarów stężenia sVEGFR-1 w surowicy krwi może okazać się pomocne do przewidywania wystąpienia oporności na paclitaxel i cisplatynę stosowane w chemioterapii raka jajnika oraz możliwość identyfikacji chorych wymagających modyfikacji leczenia uzupełniającego.

Słowa kluczowe: sVEGFR-1, rak jajnika, oporność na chemioterapię

(Przegląd Menopauzalny 2005; 5: 65–71)

I Klinika Ginekologii Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski



Wstęp

Rak jajnika występuje z częstością 1/75 kobiet żyjących w Europie Zachodniej oraz 1/58 kobiet w USA, przy czym mediana wieku w momencie rozpoznania choroby mieści się w zakresie od 59 do 63 lat. U chorych ze zmianą nowotworową ograniczoną do jajnika leczenie chirurgiczne jest skuteczne w ponad 90% przypadków. U większości chorych (>80%) proces nowotworowy w chwili rozpoznania przekracza jednak granice jajnika – w tych przypadkach konieczne jest połączenie leczenia chirurgicznego z chemioterapią [1].

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika jest zakres, w jakim pierwotny zabieg chirurgiczny redukuje masę guza. Pacjentki, u których rozmiar pozostawionej zmiany nowotworowej przekracza 2 cm, wykazują wyraźnie skrócony czas przeżycia: 12–16 mies. w porównaniu do 40–45 mies. stwierdzanych przy rozmiarze nieprzekraczającym 2 cm [2].

Czas wolny od choroby oraz całkowity czas przeżycia ulegają wydłużeniu u wszystkich chorych poddawanych chemioterapii uzupełniającej, jednak efekt jest o wiele wyraźniejszy u chorych, u których możliwe było zredukowanie rozmiarów guza do wartości <2 cm [1].

Schematy chemioterapii pierwszego rzutu ewoluowały w ciągu ostatnich 30 lat. Pierwszy sposób leczenia przy użyciu melfalanu zastąpiony został w latach 70. poprzedniego wieku leczeniem za pomocą cyklofosfamidu i doksorubicyny. W latach 80. wprowadzono w leczeniu raka jajnika schemat złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny i cisplatyny oraz alternatywny schemat złożony tylko z cyklofosfamidu i cisplatyny. Obecnie chemioterapia pierwszego rzutu złożona jest z paclitaxelu i cisplatyny lub karboplatyny. Zastosowana w 6 cyklach podawanych w odstępie 3 tyg., prowadzi do regresji zaawansowanego raka jajnika w ponad 80% przypadków, przy czym w 40–60% przypadków jest to regresja całkowita. Mimo to przeciętny czas wolny od choroby jest u tych pacjentek stosunkowo krótki – mediana czasu wolnego od progresji wynosi 18 mies. U większości chorych dochodzi do nawrotu choroby [3]. Pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być poddane ponownie chemioterapii przy użyciu tych samych cytostatyków. Odsetek regresji obserwowanych po chemioterapii drugiego i kolejnych rzutów jest wprost proporcjonalny do długości czasu upływającego od zastosowanego uprzednio leczenia [4]. Ograniczona skuteczność standardowej chemioterapii spowodowana jest rozwojem oporności raka jajnika na stosowane cytostatyki [1].

Rozpoznanie oporności na cytostatyki oparte jest na kryteriach WHO, służących do oceny skutków zastosowanego leczenia nowotworu [5] oraz na zasa-

dach rozpoznawania oporności na cisplatynę, zaproponowanych przez Christian i Trimble'a [6]. W ocenie oporności wykorzystywane są wyniki badania klinicznego i pomiaru stężenia markera CA125 uzyskiwane w 3–4-tygodniowych odstępach. Całkowita remisja (*complete remission*, CR) definiowana jest jako ustąpienie wszystkich klinicznych i biochemicznych objawów raka jajnika, stwierdzone po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu i potwierdzone po upływie 4 tyg. [5]. W grupie chorych z CR wyodrębnia się przypadki wrażliwe na działanie cytostatyków, jeśli czas upływający pomiędzy zakończeniem leczenia a pojawieniem się nawrotu choroby (*disease-free survival*, DFS) przekracza 6 mies. Oporność na cytostatyki stwierdzana jest wtedy, gdy DFS po uzyskaniu CR nie przekracza 6 mies. lub w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać CR [6].

Występowanie oporności na cytostatyki jest bezpośrednią przyczyną niekorzystnego rokowania co do całkowitego czasu przeżycia w przypadkach zaawansowanego raka jajnika. Zgodnie z obliczeniami Greenlee i wsp. [3] ok. 30% chorych z zaawansowanym rakiem jajnika przeżywa 5 lat od zakończenia chemioterapii pierwszego rzutu.

Badania nad powstawaniem oporności, prowadzone bardzo intensywnie w ciągu ostatnich 20 lat, stwarzają szansę na poprawę tej niekorzystnej sytuacji, głównie dzięki odkrywaniu kluczowych zjawisk i mechanizmów, których poznanie stanowi może podstawę do opracowania nowych rozwiązań terapeutycznych, umożliwiających przełamanie oporności na cytostatyki [1].

Dane eksperymentalne wskazują, że w przypadku wielu cytostatyków odsetek komórek nowotworowych niszczonych w czasie chemioterapii jest proporcjonalny do całkowitej ekspozycji guza na działanie zastosowanych leków. Zbyt niskie stężenie cytostatyków wewnątrz guza, zależne od czynników farmakokinetycznych, może tłumaczyć niektóre przypadki oporności na cytostatyki.

Do czynników regulujących stężenie cytostatyków i ich pochodnych wewnątrz guza należą: szybkość, z jaką lek przekształcany jest do aktywnych metabolitów, filtracja kłębuszkowa leku w nerkach, jego metabolizm w wątrobie oraz unaczynienie guza [7]. Ten ostatni czynnik związany jest z nasileniem nowotworowej angiogenezy (neoangiogenezy).

Naczynia guza powstające w wyniku neoangiogenezy są nieprawidłowe pod względem strukturalnym i czynnościowym. W przeciwieństwie do prawidłowych tkanek, unaczynienie guza jest wysoce nieuporządkowane. Naczynia są zwykle poskręcane i rozłożone nierównomiernie w tkance nowotworowej. Rozwijając się w sposób niekontrolowany, tworzą rozległe pętle i przetoki. Zjawiska te wywołane są rozchwianiem równowagi w działaniu regulatorów angiogenezy. W konsekwen-



cji, przepływ krwi w takich naczyniach jest chaotyczny i zmienny [8]. Prowadzi to do powstawania obszarów niedotlenienia, w których dochodzi do obniżenia pH mikrośrodowiska [9]. Warunki te obniżają skuteczność stosowanego leczenia, przyczyniając się do rozwoju oporności na cytostatyki i radioterapię [10].

W rozważaniach dotyczących wpływu angiogenezy na przebieg choroby nowotworowej, uwzględnia się oddziaływanie białek pobudzających angiogenezę, tzw. czynników proangiogennych. Do najdokładniej zbadanych czynników z tej grupy należy śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) [11]. Wykazuje on duże powinowactwo do dwóch receptorów: VEGFR-1 (Flt-1) i VEGFR-2 (KDR/Flk-1) [12].

VEGF po przyłączeniu się do swoistego receptora pobudza migrację i proliferację komórek endotelialnych w tętnicach, żyłach i w naczyniach włosowatych *in vitro* oraz *in vivo* [13]. VEGF powoduje degradację macierzy zewnątrzkomórkowej wokół rozwijającego się naczynia [14]. Zwiększając przepuszczalność ściany naczyniowej, VEGF ułatwia odkładanie się fibryny wokół naczyń, przez co dodatkowo nasila angiogenezę [15]. Poprzez zdolność do pobudzania produkcji tlenu azotu, VEGF powoduje rozszerzenie naczyń i wzrost przepływu krwi, który poprzedza angiogenezę [16].

Obecność VEGF stwierdzona została w wielu nowotworach, m.in. w raku oskrzela, tarczycy, gruczołu piersiowego, żołądka, jelita grubego, nerki oraz pęcherza moczowego [12]. Sowter i wsp. [17] wykazali, że mRNA kodujące VEGF produkowane jest także w komórkach raka jajnika w ilościach przewyższających ilości mRNA stwierdzane w prawidłowych komórkach nabłonkowych jajnika.

Prace, które dotyczą zależności pomiędzy VEGF a czasem wolnym od choroby i całkowitym czasem przeżycia w chorobie nowotworowej, wskazują na istotną wartość prognostyczną tego proangiogennego czynnika – jego wysoka zawartość w tkance guza wiąże się niekorzystnym rokowaniem w przypadku raka gruczołu piersiowego, raka oskrzela, raka jelita grubego oraz raka jajnika [10].

Działanie czynników proangiogennych, takich jak VEGF czy należące do tej grupy cytokin czynniki VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz łożyskowy czynnik wzrostu (*placenta growth factor*, PlGF), modyfikowane jest przez endogenne inhibitory angiogenezy, do których zalicza się w chwili obecnej 27 białek o różnej budowie i funkcji fizjologicznej [18]. Najistotniejszą rolę w tej regulacji przypisuje się rozpuszczalnym formom receptorów dla VEGF – sVEGFR-1, -2 i -3. Pomiar zawartości receptorów sVEGFR w tkance guza wskazują na istotną wartość prognostyczną tego białka w raku gruczołu piersiowego i raku jelita grubego [18].

Rozpuszczalną formę receptora R-1 dla VEGF wykryto także w osoczu krwi krążącej [19]. Wydaje się, że interesujących wyników może dostarczyć badanie zależności pomiędzy stężeniem sVEGFR-1 w osoczu krwi a skutkami leczenia raka jajnika. Analiza bazy Medline przeprowadzona w lipcu 2005 r. wykazała brak publikacji na ten temat.

Cel pracy

Celem przeprowadzonych badań było określenie wartości prognostycznej stężenia endogennego inhibitora angiogenezy sVEGFR-1 w surowicy krwi, w przewidywaniu wystąpienia oporności na chemioterapię pierwszego rzutu złożoną z cisplatyny i paclitaxelu u chorych leczonych z powodu raka jajnika.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 52 kobiet w wieku od 30 do 77 lat (mediana 52 lata) leczonych w I Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie. Pacjentki poddano leczeniu chirurgicznemu z powodu surowiczego: n=22 (55,8%), śluzowego: n=12 (23,1%) lub endometroidalnego: n=11 (21,2%) raka jajnika. W leczeniu uzupełniającym zastosowano chemioterapię opartą na cisplatynie i paclitaxelu.

Zaawansowanie kliniczne choroby oceniono wg klasyfikacji FIGO [20] na podstawie wyników laparotomii, którą przeprowadzano przed zastosowaniem chemioterapii. Stwierdzono stopień I + II u 21 (40,4%) chorych, a stopień III u 31 (59,6%) chorych.

Ocenę stopnia złośliwości histologicznej guza (*grading*) przeprowadzono w oparciu o 3-stopniową skalę Hensona [21], stwierdzając stopień G1 + G2 u 29 (55,8%) chorych, a stopień G3 u 23 (44,2%) chorych.

Stężenie rozpuszczalnego receptora VEGFR-1 w surowicy krwi pobranej od pacjentek przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego oznaczono przy użyciu zestawu human sVEGFR-1 firmy Bender MedSystems. Zestaw zawiera mikropłytki opłaszczane przeciwciałami anty-VEGFR-1. Precyzja metody określana w serii wynosi CV=8%. Czulość analityczna, oznaczająca najniższe stężenie możliwe do zmierzenia za pomocą tego zestawu, wynosi 0,1 ng/ml. Pomiar oparte na wykorzystaniu techniki ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) przeprowadzono zgodnie z instrukcją dołączoną do zestawu [22].

Wyniki pomiarów stężenia sVEGFR-1 w surowicy krwi poddano dychotomizacji na podstawie czulości analitycznej metody pomiarowej, tworząc II grupy chorych: z niskim (sVEGFR-1 <0,1 ng/ml) i podwyższonym stężeniem sVEGFR-1 (sVEGFR-1 ≥0,1 ng/ml).



Występowanie oporności na zastosowaną chemioterapię pierwszego rzutu oceniono, stosując kryteria WHO, służące do oceny skutków zastosowanego leczenia nowotworu [5], oraz zasady rozpoznawania oporności na cisplatynę, zaproponowane przez Christian i Trimble'a [6].

Wyniki z przeprowadzonych badań poddano analizie statystycznej, wykorzystując test χ^2 Pearsona. W sytuacji, gdy liczebność oczekiwana w tabelach wielozmiennych była niższa od 5, test χ^2 Pearsona zastąpiono dwustronnym testem dokładnym Fishera. Obserwowane różnice uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Wartość prognostyczną analizowanych markerów molekularnych w przewidywaniu wystąpienia oporności na chemioterapię oceniono, stosując jedno- i wieloczynnikową analizę logistyczną. Zgodnie z opinią Altmana [23] w sytuacji, gdy ocenianym punktem końcowym jest wystąpienie lub brak określonego zjawiska (tu oporności na cytostatyki), poprawną ocenę wartości prognostycznej analizowanego czynnika umożliwia analiza logistyczna służąca do obliczenia względnego wskaźnika ryzyka (*odds ratio*, OR) oraz jego 95-% przedziału ufności (*confidence interval*, CI).

Obliczone OR (analiza jednoczynnikowa) lub skorygowane OR uwzględniające oddziaływanie innych czynników (analiza wieloczynnikowa) określają, ile razy wzrastało ryzyko wystąpienia oporności na cytostatyki w sytuacji, gdy stwierdzono podwyższone stężenie (sVEGFR-1). OR uznano za statystycznie istotne na podstawie estymacji przedziałowej, zakładającej, że obliczony 95-% przedział ufności dla OR nie zawiera wartości 1,0.

Wyniki

Analiza skutków leczenia pozwoliła stwierdzić, że oporność na zastosowane cytostatyki wystąpiła w 14 przypadkach (27%). Zjawisko to występowało istotnie statystycznie częściej u pacjentek starszych oraz przy wyższym stopniu zaawansowania klinicznego choroby ocenianym wg FIGO. Występowanie oporności na cytostatyki nie było powiązane z typem histologicznym raka jajnika, ani ze stopniem jego złośliwości. Częstość występowania oporności na cytostatyki w relacji do podstawowych cech klinicznych i histopatologicznych raka jajnika przedstawiono w tab. I.

Stężenie sVEGFR-1 w surowicy krwi, zmierzone u 52 chorych, mieściło się w zakresie od 0 do 0,374 ng/ml (mediana 0,01 ng/ml). Uzyskane wyniki wykazywały rozkład asymetryczny, z wyraźną przewagą (75%) wartości nieprzekraczających progu czułości analitycznej – 0,1 ng/ml.

Podział stwierdzonych stężeń sVEGFR-1 na niskie i podwyższone wykazał, że jest to parametr niezależny

od wieku badanych chorych, stopnia zaawansowania choroby, typu histologicznego raka, jak również stopnia jego złośliwości histologicznej.

Stężenie sVEGFR-1 w surowicy krwi wykazywało istotny statystycznie związek z występowaniem oporności na cytostatyki. Podwyższone stężenie tego markera stwierdzono w przypadku 13,2% guzów wrażliwych i 57,1% guzów opornych na działanie zastosowanych cytostatyków.

Częstość występowania podwyższonego stężenia sVEGFR-1 w surowicy krwi w relacji do omówionych cech klinicznych i patologicznych oraz do oporności na zastosowane cytostatyki przedstawiono w tab. II.

Jednoczynnikowa oraz wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej, uwzględniająca związek wieku i stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika wg FIGO, wykazała, że podwyższone stężenie sVEGFR-1 jest czynnikiem prognostycznym, wskazującym na ryzyko wystąpienia oporności na zastosowane cytostatyki. Po uwzględnieniu wpływu wieku i stopnia zaawansowania klinicznego choroby stwierdzono, że ryzyko wystąpienia oporności na cytostatyki było 7,84 razy większe (95% CI: 1,51–40,63) u chorych z podwyższonym stężeniem sVEGFR-1 w porównaniu z ryzykiem u chorych z niskim stężeniem tego markera (tab. III).

Dyskusja

Występowanie oporności na związki platyny i taksony jest główną przyczyną niezadowolających wyników leczenia zaawansowanego raka jajnika. Oporność na te cytostatyki dotyczyć może ok. 25% pacjentek poddanych chemioterapii uzupełniającej pierwszego rzutu [24], dlatego też konieczne jest poszukiwanie skutecznych predyktorów występowania oporności, które umożliwiłyby identyfikację chorych wymagających modyfikacji leczenia uzupełniającego.

W badanej przez nas grupie chorych oporność na cisplatynę i paclitaxel, rozpoznana zgodnie z kryteriami Christian i Trimble'a [6], występowała w 26% przypadkach i powiązana była z dwoma stosowanymi w praktyce klinicznej czynnikami prognostycznymi – wiekiem chorych i stopniem zaawansowania klinicznego raka jajnika, ocenianym zgodnie z klasyfikacją FIGO. Uwzględniając te zależności, podjęliśmy próbę określenia wartości prognostycznej kilku wybranych markerów molekularnych, których udział w powstawaniu oporności na cytostatyki potwierdzony został w badaniach przedklinicznych [1].

Badania nad czynnikami decydującymi o powstawaniu oporności prowadzone są głównie na modelach komórkowych i hodowlach tkankowych [1, 25]. Obserwacje pochodzące z tych badań wykorzystywane są następnie w warunkach klinicznych, w ocenie war-



tości prognostycznej zidentyfikowanych czynników warunkujących powstawanie oporności oraz możliwości wykorzystania tych markerów jako celu dla nowo opracowywanych leków, takich jak np. erlotinib, gefitinib, cetuximab. Niestety, w wielu przypadkach ta kliniczna weryfikacja nie potwierdza danych eksperymentalnych.

W badanej grupie chorych, stężenie rozpuszczalnej formy receptora VEGFR-1, zmierzone przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego, wykazało istotny statystycznie związek z występowaniem oporności raka jaj-

nika na zastosowane cytostatyki. Obecność sVEGFR-1 została stwierdzona u 25% zbadanych pacjentek. Stężenie sVEGFR-1 stwierdzone u pozostałych 75% pacjentek nie przekraczało wartości 0,1 ng/ml, stanowiącej próg czułości analitycznej dla użytego zestawu human sVEGFR-1 firmy Bender MedSystems. Zgodnie z instrukcją do zestawu [22], sVEGFR-1 w surowicy krwi osób zdrowych jest niewykrywalna tzn., że nie przekracza progu czułości analitycznej.

Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że ryzyko wystąpienia oporności na cytostatyki

Tab. I. Częstość występowania oporności na cytostatyki w relacji do cech klinicznych i histopatologicznych raka jajnika (test χ^2)

Cecha		Oporność na cytostatyki		p
		nie	tak	
wiek	<52 lat	40 (83,3%)	8 (16,7%)	0,0409
	≥52 lat	34 (65,4%)	18 (34,6%)	
stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO	I + II	41 (89,1%)	5 (10,9%)	0,0014
	III	33 (61,1%)	21 (38,9)	
typ histologiczny raka	surowiczy ^{a,b}	34 (72,3%)	13 (27,7%)	0,3837
	śluzowy ^c	19 (67,9%)	9 (32,1%)	
	endometroidalny	21 (84,0%)	4 (16,0%)	
stopień złośliwości histologicznej	G1 + G2	41 (71,9%)	16 (28,1%)	0,5869
	G3	33 (76,7%)	10 (23,3%)	

^a – w porównaniu z rakiem śluzowym $p=0,6799$
^b – w porównaniu z rakiem endometroidalnym $p=0,3842$
^c – w porównaniu z rakiem endometroidalnym $p=0,2129$

Tab. II. Ocena stężenia sVEGFR-1 w surowicy krwi w relacji do cech klinicznych i histopatologicznych raka jajnika oraz do oporności na zastosowane cytostatyki (test χ^2)

Cecha		Stężenie sVEGFR-1 w surowicy		p
		niskie	podwyższone	
wiek	<52 lat	20 (76,9%)	6 (23,1%)	0,7488
	≥52 lat	19 (73,1%)	7 (26,9%)	
stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO	I + II	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,0503
	III	20 (64,5%)	11 (35,5%)	
typ histologiczny raka	surowiczy ^{a,b}	22 (75,9%)	7 (24,1%)	0,9793
	śluzowy ^c	9 (75,0%)	3 (25,0%)	
	endometroidalny	8 (72,7%)	3 (27,3%)	
stopień złośliwości histologicznej	G1 + G2	22 (75,9%)	7 (24,1%)	0,8719
	G3	17 (73,9%)	6 (26,1%)	
oporność na cytostatyki	nie	33 (86,8%)	5 (13,2%)	0,0012
	tak	6 (42,9%)	8 (57,1%)	

^a – w porównaniu z rakiem śluzowym $p=1,0$
^b – w porównaniu z rakiem endometroidalnym $p=1,0$
^c – w porównaniu z rakiem endometroidalnym $p=1,0$



Tab. III. Ocena wartości prognostycznej sVEGFR-1 w przewidywaniu wystąpienia oporności na cisplatynę i paclitaxel (jedno- i wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej)

Cecha		Względny wskaźnik ryzyka (95% CI)			
		analiza jednoczynnikowa	analiza z uwzględnieniem wieku chorych	analiza z uwzględnieniem stopnia zaawansowania klinicznego	analiza z uwzględnieniem wieku chorych i stopnia zaawansowania klinicznego
stężenie sVEGFR-1 w surowicy krwi	niskie podwyższone	1,0 8,8 (2,06–37,56)	1,0 10,39 (2,13–50,77)	1,0 6,58 (1,46–9,69)	1,0 7,84 (1,51–0,63)

jest prawie 9 razy wyższe (OR 8,8, 95% CI 1,46–29,69) u chorych z sVEGFR-1 obecną w surowicy krwi niż u chorych, u których sVEGFR-1 jest niewykrywalna. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że ryzyko pozostaje nadal wysokie (OR 7,84, 95% CI 1,51–40,63), po uwzględnieniu różnic pomiędzy chorymi, zależnych od wieku i stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Rozpuszczalna forma VEGFR-1, określana też w niektórych pracach jako sFlt-1 (*fms-like tyrosine kinase 1*), zidentyfikowana została przez Kendalla i Thomasa w 1993 roku [26]. Jest to mała, rozpuszczalna forma receptora złożona z 6 domen immunoglobuli-

nowych. Rozpuszczalna forma VEGFR-1 ma bardzo silne powinowactwo do VEGF i PlGF [26, 27]. VEGF, pobudzający angiogenezę, obecny jest we krwi krążącej w formie aktywnej oraz nieaktywnej związanej z sVEGFR-1 [28].

Prezentowana przez nas praca jest pierwszym doniesieniem wskazującym na możliwość wykorzystania pomiarów stężenia sVEGFR-1 w surowicy krwi do przewidywania wystąpienia oporności na cisplatynę i paclitaxel stosowane w chemioterapii uzupełniającej pierwszego rzutu.

Praca finansowana z grantu KBN 2PO 5E 116227.

Summary

Objectives: Most of the patients (>80%) with ovarian cancer require primary debulking surgery and adjuvant chemotherapy as a standard treatment. Chemotherapy including paclitaxel and cisplatin/carboplatin is mainly used as the first-line chemotherapy. Its limited efficacy is connected with resistance to cytostatics acquired by tumor cells.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) was identified in many tumors, including ovarian cancer. High prognostic value of this proangiogenic factor was presented. Increased expression of VEGFR in tumor tissue is correlated with poor prognosis for the patients.

Design: The aim of the study was to evaluate prognostic significance of soluble VEGF receptor form (sVEGFR-1) in identification of resistance to cisplatin and paclitaxel first-line chemotherapy in ovarian cancer patients.

Materials and methods: The study was performed in a group of 52 women aged 30-77 (median 52 years) treated in 1st Department of Gynecology, Medical University of Lublin, Poland. All patients underwent debulking surgery and adjuvant chemotherapy. The concentration of sVEGFR-1 was assessed preoperatively in blood serum with the use of ELISA method. Resistance to chemotherapy was evaluated according to WHO criteria and Christian and Trimble cisplatin resistance principles (1994).

Results: There were 14 cases of chemotherapy resistant disease. Median concentration of sVEGFR-1 was 0.01 ng/ml, range 0-0.374 ng/ml, and was statistically correlated with incidence of resistance to cytostatics. The risk of chemotherapy resistance is significantly higher in patients with elevated sVEGFR-1 serum levels.

Conclusions: sVEGFR-1 serum concentration evaluation may become helpful in identification of resistance to cisplatin and paclitaxel chemotherapy in ovarian cancer patients and may present patients who need modification of adjuvant treatment.

Key words: sVEGFR-1, ovarian cancer, resistance to chemotherapy



Piśmiennictwo

1. Agarwal R, Kaye SB. *Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy*. Nat Rev Cancer 2003; 3: 502-16.
2. Mutch DG: *Surgical management of ovarian cancer*. Semin Oncol 2002; 29: 3-8.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. *Cancer statistics, 2001*. CA Cancer J Clin 2001; 51 (1): 15-36.
4. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, et al. *Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds*. Gynecol Oncol 1990; 36: 207-11.
5. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, et al. *Reporting results of cancer treatment*. Cancer 1981; 47: 207-14.
6. Christian MC, Trimble EL. *Salvage chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol 1994; 55: S143-S150.
7. Iyer L, Ratain MJ. *Pharmacogenetics and cancer chemotherapy*. Eur J Cancer 1998; 34: 1493-9.
8. Baish JW, Jain RK. *Fractals and cancer*. Cancer Res 2000; 60: 3683-8.
9. Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, et al. *Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation*. Nature Med 1997; 3: 177-82.
10. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. *Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs*. Lancet Oncol 2001; 2: 278-9.
11. Nicosia RF. *What is the role of vascular endothelial growth factor – related molecules in tumour angiogenesis?* Am J Pathol 1998; 153: 11-16.
12. Ferrara N, Davis-Smyth T. *The biology of vascular endothelial growth factor*. Endocr Rev 1997; 18: 4-25.
13. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science 1989; 246: 1306-9.
14. Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, et al. *Vascular endothelial growth factor induces intrastitial collagenase expression in human endothelial cells*. J Cell Physiol 1992; 153: 557-62.
15. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular permeability, and angiogenesis*. Am J Pathol 1995; 36: 139-55.
16. Ku DD, Jaleski JK, Liu S, et al. *Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries*. Am J Physiol 1993; 265: H586-H592.
17. Sowter HM, Corps AN, Evans AL. *Expression and localization of the vascular endothelial growth factor family in ovarian epithelial tumors*. Lab Invest 1997; 77: 607-14.
18. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. *Endogenous inhibitors of angiogenesis*. Cancer Res 2005; 65 (10): 3967-79.
19. Myśliwiec P, Piotrowski Z, Zalewski B. *Plasma VEGF-A and its soluble receptor R1 correlate with the clinical stage of colorectal cancer*. Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku 2004; 49: 85-7.
20. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers*. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70: 209-62.
21. Henson DE. *The histological grading of neoplasms*. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 1091-6.
22. Human sVEGFR-1 ELISA. *Product information manual*. Bender MedSystems GmbH, Vienna 2004.
23. Altman DG. *Systematic reviews of evaluations of prognostic variables*. MBJ 2001; 323: 224-228.
24. Kelland LR. *Emerging drugs for ovarian cancer*. Expert Opin Emerg Drugs 2005; 10 (2): 413-24.
25. Li L, Luan Y, Li X, et al. *Demonstration of differential gene expression between sensitive and resistant ovarian tumor cells by fluorescence differential display-PCR analysis*. Oncol Rep 2005; 13: 793-9.
26. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. *Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR*. Biochem Biophys Res Commun 1996; 13, 226 (2): 324-8.
27. Barleon B, Totzke F, Herzog C, et al. *Mapping of the sites for ligand binding and receptor dimerization at the extracellular domain of the vascular endothelial growth factor receptor FLT-1*. J Biol Chem 1997; 18, 272 (16): 10382-8.
28. Belgore FM, Blann AD, Lip GY. *sFlt-1, a potential antagonist for exogenous VEGF*. Circulation 2000; 102: E108-109.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Wiesława Bednarek**
I Klinika Ginekologii Akademii Medycznej
im. prof. F. Skubiszewskiego
ul. Staszica 16
20-081 Lublin
tel. +48 81 532 78 47
e-mail: obgyn@panaceum.am.lublin.pl

