

lekarz Marzena Lenda-Petrykowska

**OCENA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO ORAZ PRZEŻYCIA WOLNEGO OD NAWROTU
NOWOTWORU PACJENTÓW Z RAKIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO PODDANYCH
CHEMIOTERAPII GEMCYTABINA PLUS CISPLATYNA LUB GEMCYTABINA PLUS
KARBOPLATYNA Z UWZGLĘDNIENIEM NOWEJ KLASYFIKACJI
PATOMORFOLOGICZNEJ**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Violetta Sulżyc-Bielicka

Streszczenie

Rak pęcherza moczowego (BC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych i stanowi 3% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce.[2]. Na podstawie profilowania ekspresji mRNA w skali całego genomu i barwień IHC wyodrębniono w nowej klasyfikacji patomorfologicznej dwa główne podtypy raka pęcherza moczowego: podtyp luminalny GATA3(+), CK5/6(-) i podtyp bazalny GATA3(-), CK5/5(+), a także podtyp mieszany CK5/6(+), GATA3(+) oraz podwójnie ujemny CK5/6(-), GATA3(-) [10,14] GATA3 jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów i bierze udział w rozwoju embrionalnym różnych tkanek, odpowiedzi humoralnej i zapalnej organizmu. Obniżenie GATA3 promuje transformację nowotworową.[15] CK5/6 jest polipeptydowym włóknem typu alfa, występującym w cytoszkieletcie komórek nabłonkowych. Występuje m.in. w nabłonku przejściowym. W poniższej pracy retrospektywne badania przeprowadzono w niewyselekcjonowanej grupie 77 pacjentów z UCa NMIBC i MIBC bez danych klinicznych dla rozsiewu nowotworu, leczonych w Poradni Onkologii i Oddziale Chorób Wewnętrznych i Onkologii oraz w Oddziale Urologii SPWSZ w Szczecinie w okresie od 2013 do 2021 roku. Rozpoznanie UCa ustalano w oparciu o wynik obrazu cystoskopowego lub materiału operacyjnego z oceną cech T, N (klasyfikacji TNM) oraz stopnia dojrzałości guza Grade. Leczeniu operacyjne przeprowadzono u 35 chorych. Do chemioterapii zakwalifikowano 46 pacjentów. Cykle chemioterapii podawane były w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Onkologii SPWSZ w

Szczecinie w schematach zawierających cisplatynę lub karboplatinę oraz gemcytabinę. Radioterapię zastosowano w przypadku 18 (23,4%) pacjentów. Średnia wieku pacjentów w momencie rozpoznania wynosiła 68,9 lat. Dokonano analizy dokumentacji medycznej. W materiale histopatologicznym UCa preparatów wyjściowych i preparatów nawrotów wykonano oznaczenia immunohistochemiczne ekspresji CK5/6 i GATA3. Analizie poddano przeżycie pacjentów (DFS i OS). Na potrzeby badania, jako DFS-1 przyjęto czas od pierwszego rozpoznania do nawrotu \geq T1. DFS-2 przyjęto jako czas od pierwszego rozpoznania nowotworu do jakiegokolwiek nawrotu nowotworu lub pojawienia się nowych ognisk raka urotelialnego. DFS-3 zdefiniowano, jako czas od pierwszego rozpoznania raka \geq T1 do jakiegokolwiek nawrotu nowotworu lub pojawienia się nowych ognisk UCa w cystoskopii. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica 13.

Celami pracy były:

1. Odpowiedź na pytanie czy w nawrotach raka pęcherza moczowego zmienia się ekspresja markerów immunohistochemicznych CK5/6 i GATA3 związanych z nową klasyfikacją patomorfologiczną w porównaniu do preparatu wyjściowego UCa.
2. Ocena przeżycia wolnego od nawrotu nowotworu (DFS) pacjentów z rakiem urotelialnym z uwzględnieniem ekspresji CK5/6 i GATA3 w UCa
3. Ocena przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z rakiem urotelialnym z uwzględnieniem ekspresji CK5/6 i GATA3 w UCa.
4. Odpowiedź na pytanie czy czas przeżycia jest związany z określonym podtypem raka urotelialnego w chwili rozpoznania.
5. Odpowiedź na pytanie czy istnieje związek podtypu UCa w chwili rozpoznania nowotworu z odpowiedzią na zastosowaną chemioterapię mierzoną czasem przeżycia.

Uzyskano następujące wyniki: Najczęstszym podtypem był podtyp luminalny UCa, następnie mieszany. Istotny związek z przeżyciem DFS-1 i DFS-3 miało wykonanie operacji (odpowiednio $p=0,005$ i $p=0,027$).). Operacja radykalna wiązała się z istotnie krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby DFS-1 i DFS-3. W analizie jednoczynnikowej istotny wpływ na OS miało prawdopodobieństwo nawrotu UCa z ekspresją CK5/6(+) i prawdopodobieństwo nawrotu UCa z ekspresją GATA3(+). Wykazano, że wyższe prawdopodobieństwo nawrotu z ekspresją CK5/6(+) związane było z istotnie krótszym OS ($p=0,004$), natomiast wyższe prawdopodobieństwo nawrotu z ekspresją GATA3(+) wiązało się z istotnie dłuższym OS

(**p=0,026**). W analizie wieloczynnikowej (n=43) wyższe prawdopodobieństwo nawrotu CK5/6(+) było istotnym niezależnym czynnikiem związanym z krótszym OS (**p=0,044**), natomiast wyższe prawdopodobieństwo nawrotu z ekspresją GATA3(+) było istotnym niezależnym czynnikiem związanym z dłuższym OS (**p=0,015**). Wykazano istoty związek wyjściowej ekspresji CK5/6 w UCa z ekspresją w nawrotach i z wiekiem pacjentów w chwili rozpoznania.

Wysunięto następujące wnioski: Raki urotelialne z ekspresją CK5/6(+) w preparacie wyjściowym wiązały się z 73% prawdopodobieństwem nawrotu CK5/6(+) (**p=0,000005**) oraz zachorowaniem w młodszym wieku. Raki urotelialne bez ekspresji CK5/6(-) w guzie wyjściowym wiązały się z 84% prawdopodobieństwem nawrotu bez ekspresji CK5/6(-) (**p=0,000005**) oraz zachorowaniem w późniejszym wieku. Większe prawdopodobieństwo nawrotów z ekspresją GATA3(+) raków urotelialnych było związane z dłuższym OS (**p=0,015**). Ekspresja GATA3(+) w nawrotach UCa jest markerem prognostycznym lepszego rokowania. Większe prawdopodobieństwo nawrotów UCa z ekspresją CK5/6(+) UCa było związane ze skróceniem przeżycia całkowitego (OS) (**p=0,044**). Pacjenci z nawrotami UCa wyłącznie CK5/6(+) mieli istotnie gorsze całkowite przeżycie OS w porównaniu z chorymi z UCa z przynajmniej jednym nawrotem CK5/6(-). Ekspresja CK5/6(+) w nawrotach UCa jest markerem prognostycznym złego rokowania. Czas wolny od nawrotu nowotworu DFS -3 był związany na granicy istotności statystycznej z ekspresją CK5/6(+) w UCa wyjściowym, p=0,056 (krótszy DFS-3). Czas wolny od nawrotu nowotworu DFS -3 był związany na granicy istotności statystycznej z zastosowaną chemioterapią p=0,057 (dłuższy DFS-3). Czas przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z rakiem urotelialnym nie był związany z podtypem UCa w chwili rozpoznania.