

Abstrakt:

Cíl: Cílem dizertační práce bylo sledování biologické aktivity nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) pomocí širokého spektra parametrů: klasických nádorových markerů, matrix metaloproteináz (MMPs) a jejich tkáňových inhibitorů (TIMPs), pro-zánětlivých a pro-angiogenních cytokinů, růstových faktorů a adhezivních molekul, a stanovit biomarkery, které mohou zlepšit diagnostiku a prognózu nemocných s NSCLC.

Metodika: Celkem bylo sledováno 22 biomarkerů: 8 standardních nádorových markerů (cytokeratiny Cyfra 21-1, TPA, TPS a MonoTotal, CEA, SCC, TK, Chromogranin A) a 14 potenciálně klinicky užitečných biomarkerů, vhodných pro sledování biologické aktivity nádoru - pro-zánětlivé cytokiny IL-6, IL-8, MCP-1, pro-angiogenní cytokiny VEGF, matrix metaloproteinasy MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 a jejich inhibitory TIMP-1 a TIMP-2, adhezivní molekuly ICAM-1, VCAM-1, růstový faktor IGF-1 a PAI-1 stimulující růst nádoru a angiogenezi. S ohledem na hodnocení klinického významu těchto markerů u NSCLC byly systematicky sledovány jejich hladiny v séru nebo plazmě ve skupině 93 pacientů s NSCLC v době primární diagnózy před zahájením léčby a dále v průběhu follow up pomocí imunoanalytických metod a multiplexové analýzy. V kontrolní skupině bylo 20 pacientů s benigním onemocněním plic.

Výsledky: Výsledky získané z uvedené široké skupiny hodnot biomarkerů jsme hodnotili z hlediska jejich sensitivity v době primární diagnózy a v průběhu follow up, z hlediska vztahu k histologickému typu NSCLC a stadiu onemocnění. U nemocných s NSCLC v okamžiku stanovení diagnózy nebo v průběhu follow up bylo prokázáno signifikantní zvýšení hladin většiny sledovaných biomarkerů než u pacientů s benigním onemocněním plic. Hladiny MMP-2, MMP-9, TIMP-2, IL-8, PAI-1, IGF-1 a VCAM-1 se nelišily u pacientů s NSCLC ve srovnání s kontrolami. Sensitivity biomarkerů při 95% specificitě pro primární diagnostiku NSCLC byly v širokém rozmezí od 2,4% do 54,1%. Nejvyšší sensitivity pro rozlišení mezi NSCLC diagnózou a benigním onemocněním plic byla prokázána u cytokeratinů (Cyfra 21-1, TPA a MonoTotal), IL-6 a CEA. Nejlepší kombinace biomarkerů pro rozlišení mezi benigním plicním onemocněním a NSCLC bylo dosaženo použitím CEA (>3,7 ng/ml), Cyfra 21-1 (>2,0 ng/ml), IL-6 (>9,8 pg/ml) a VEGF (>405 pg/ml), s 75,6% senzitivitou, specificitou 86,7%, a s vysokou pozitivní prediktivní hodnotou 97%. Žádný ze sledovaných biomarkerů ani jejich kombinace nedosáhl dostatečných sensitivit a specificit pro primární diagnostiku NSCLC. Sensitivity biomarkerů při 95% specificitě pro včasný záchyt recidivy či progresse onemocnění byly v širokém rozmezí od 4,8% do 52%. Nejvyšší sensitivity pro rozlišení mezi remisí a progresí byla prokázána u cytokeratinů (Cyfra 21-1, TPA a MonoTotal), thymidinkinasy a CEA. Předoperační hladiny cytokeratinových markerů (TPA, TPS, a MonoTotal), CEA a také stadium a velikost nádoru byly významné prognostické faktory pro bezpříznakové (DFS) i celkové (OS) přežití.

Závěr: Nízká senzitivita i specificita sledovaných parametrů neumožňuje jejich využití pro screening ani pro primární diagnostiku NSCLC. Některé biomarkery se však jeví jako užitečné pro posuzování závažnosti onemocnění, hodnocení efektu léčby či odhad prognózy onemocnění. Nové biomarkery mohou zvýšit u pacientů s NSCLC přínos rutinně používaných markerů v diagnostickém procesu a v odhadech průběhu onemocnění v období follow-up. Ve svém důsledku by měla tato práce přispět ke zkvalitnění léčebného algoritmu nemocných s NSCLC a zlepšit jejich dlouhodobé přežití.