

Przedoperacyjnie podwyższone poziomy CA19-9 i CA125 jako predyktory całkowitego czasu przeżycia w gruczolakoraku trzustki. Badanie jednośrodkowe

Elevated preoperative levels of CA19-9 and CA125 predicts overall survival time in the pancreatic adenocarcinoma. Single institution series

Piotr Hogendorf¹, Aleksander Skulimowski¹, Adam Durczyński¹, Anna Kumor², Grażyna Poznańska³, Agnieszka Poznańska¹, Aleksandra Oleśna¹, Joanna Rut¹, Siri Overeng Juliebo¹, Aneta Szmiel¹, Wojciech Pirowski⁴, Janusz Strzelczyk¹

*P. Hogendorf i A. Skulimowski wnieśli jednakowy wkład do powstania tej pracy.

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

³Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Łodzi

⁴Klinika Chirurgii Ogólnej, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

Historia artykułu: Otrzymano: 17.02.2020 Zaakceptowano: 08.04.2020 Opublikowano: 09.04.2020

STRESZCZENIE: **Wprowadzenie:** Rak trzustki jest wyniszczającą chorobą, będącą siódmą w kolejności przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Jego agresywność wynika ze specyficznej biologii i późnego rozpoznawania. W związku z tym, rokowanie pacjentów jest wyjątkowo złe. 5-letnie przeżycia w przebiegu gruczolakoraka trzustki wynoszą około 6–10%. Na chwilę obecną jedynie kompletna resekcja chirurgiczna nowotworu gwarantuje znaczącą poprawę przeżycia chorych. Dotychczas nie wyjaśniono w pełni biologii rozwoju gruczolakoraka trzustki. Wydaje się jednak, że istnieje kilka fenotypów tego nowotworu. Z tego powodu prognozy dla indywidualnych pacjentów na początku leczenia są wysoce niepewne. Wobec powyższego, należy podkreślić znaczenie zarówno badań klinicznych, jak i podstawowych, które pozwoliłyby na standaryzację biomarkerów wpływających na długoterminowe rokowania. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że biomarkery, takie jak CA19-9 i CA125, nie tylko odzwierciedlają obecność samego guza, ale również stanowią „wskazówkę” dotyczącą jego fenotypu, a tym samym jego agresywności.

Cel: Celem pracy była przedoperacyjna ocena poziomu powszechnie stosowanych biomarkerów nowotworowych i ich wpływu na ogólną przeżywalność pacjentów.

Materiały i metody: Przeprowadzono analizę retrospektywną danych dotyczących 129 pacjentów przyjętych do naszej Kliniki z powodu rozpoznania raka trzustki. W dniu przyjęcia wszyscy chorzy mieli zmierzony poziom: CA19-9, CA125, CEA i CA15-3. Ogólne przeżycie (ang. *overall survival*; OS) zostało zdefiniowane jako czas upływający od dnia przyjęcia do dnia zgonu. Opracowano krzywe Kaplana-Meiera dla wszystkich potencjalnych czynników oraz zastosowano model regresji Coxa do przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej.

Wyniki: Do analizy włączono 129 pacjentów o średniej wieku równiej 62 lata. Łącznie 95 z nich miało nieresekcyjnego guza, a 34 poddano operacji z zamiarem wyleczenia. Ogółem analizowana grupa chorych charakteryzowała się medianą przeżycia wynoszącą 7 miesięcy i 12 dni. Skumulowane wskaźniki przeżycia rocznego, 2-letniego i 4-letniego wynosiły odpowiednio: 35%, 16% i 15%. W analizie jednoczynnikowej czynniki, takie jak: wiek \geq 60 lat, nieresekcyjny guz, CA19-9 \geq 200, CA125 \geq 20 i stosunek neutrofilów do limfocytów (ang. *Neutrophile to Lymphocyte Ratio*; NLR) \geq 5, wiązały się z niższą medianą OS. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że trzy czynniki: CA19-9 \geq 200, CA125 \geq 20 i wiek \geq 60 lat, są istotne statystycznie. W dalszej analizie wykazano, że pacjenci wykazujący je wszystkie charakteryzowali się najniższą medianą przeżycia (OS), wynoszącą 89 dni. Mediana przeżycia dla pozostałych pacjentów to zaś 235 dni ($p = 0,02$ dla testu log-rank).

Wnioski: Przeprowadzone badanie dostarcza dowodów na znaczący wpływ przedoperacyjnych poziomów CA19-9 i CA125 na długoterminowe przeżycie pacjentów. Co ciekawe, w grupie naszych pacjentów korelacja biomarkerów z OS była ściślejsza niż pomiędzy resekcyjnością a OS. Niniejsze badania mają jednak pewne ograniczenia dotyczące, np. braku danych o zastosowanym schemacie chemioterapii, chorobach współistniejących itp. Ostatnio przeprowadzone badania dotyczące udziału mucyn w rozwoju raka trzustki stanowią niejako „molekularne” umocowanie dla poczynionych ostatnio badań klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: biomarkery, chirurgia ogólna, czynniki rokownicze, rak trzustki

ABSTRACT: **Introduction:** Pancreatic cancer is a devastating disease, being the seventh cause of cancer-related deaths worldwide. Its aggressiveness is due to its specific biology and the late diagnosis of cancer. Therefore, the prognosis for patients suffering from this cancer is dismal, with 5-year overall survival rate of around 6–10%. Up to date, only a complete surgical resection of the cancerous entity warrants a significant improvement in patients' survival. Nevertheless, the pancreatic cancer's biology is still not fully elucidated, so that the accuracy of prognosis for certain patients is highly uncertain. Consequently, the importance of both clinical and basic research aiming to reveal the crucial molecular factors affecting long-term prognosis should be highlighted. There is a growing number of evidence that biomarkers of PC not only reflect the presence of tumor

itself but also present a “hint” regarding its physiology. Thus the aim of this study was to assess the levels of commonly measured biomarkers and their influence on patients’ overall survival.

Materials and methods: The retrospective analysis of data on 129 patients admitted to our Department due to the diagnosis of pancreatic cancer was carried out. On the day of admission all the patients had their levels of CA19-9, CA125, CEA and CA15-3 measured. The overall survival (OS) was defined as time elapsing from the day of admission to the day of death. The Kaplan-Meier curves were built for all potential factors, Cox regression model was applied to carry out a multivariate analysis.

Results: We retrospectively analyzed 129 patients with a mean age of 62 years. As many as 95 of them had an unresectable lesion and 34 underwent curative operation. In total, the analyzed patient group was characterized by a median survival of 7 months and 12 days. Cumulative 1-year, 2-year and 4-year survival rates were 35%, 16% and 15%, respectively. In univariate analysis, factors such as age ≥ 60 , inoperable lesion, CA19-9 ≥ 200 , CA125 ≥ 20 and Neutrophile to Lymphocyte Ratio (NLR) ≥ 5 were associated with a lower median OS. In multivariate analysis, three factors, CA19-9 ≥ 200 , CA125 ≥ 20 and age ≥ 60 , were found to be statistically significant. Indeed, patients possessing all of them noted much poorer outcomes regarding OS factors: 89 days versus 235 days for the other patients (log rank test $P = 0.02$).

Conclusions: Our study fortifies the evidence that preoperative levels of CA19-9 and CA125 have a direct influence on the long-term OS. Interestingly, in our patient group, the correlation of biomarkers with OS was higher than that of resectability. However, our study has some limitations regarding, for instance, the lack of data on chemotherapy, comorbidities etc. In the view of recent molecular studies on mucin involvement in PC development, it provides a strong clinical evidence to prove their importance.

KEYWORDS: biomarkers, general surgery, pancreatic neoplasms, prognostic factors

WYKAZ SKRÓTÓW

EUS – ultrasonografia endoskopowa
HDI – wskaźnik rozwoju społecznego
NLR – stosunek neutrofilów do limfocytów
OS – ogólne przeżycie
RT – rak trzustki

WPROWADZENIE

Rak trzustki (RT) stanowi jeden z najbardziej agresywnych nowotworów. Zgodnie z najnowszą analizą danych globalnych [1], jest to siódma przyczyna zgonów z powodu nowotworów na świecie. Obecnie liczba zgonów ($n = 432\ 000$) dorównuje nieomal liczbie nowych przypadków ($n = 459\ 000$). Styl życia i czynniki środowiskowe prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w rozwoju RT, ponieważ jego występowanie jest 2–3-krotnie wyższe w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego (ang. *Human Development Index*; HDI). Jeśli chodzi o kraje europejskie, RT staje się coraz ważniejszym zagadnieniem w opiece zdrowotnej, ponieważ ostatnie prognozy mówią, że w najbliższej przyszłości zajmie on miejsce raka piersi, jako trzecia najczęstsza przyczyna zgonów z powodu raka w Unii Europejskiej [2].

Pomimo ciągłych wysiłków zmierzających do znacznej poprawy wyników leczenia RT, postęp osiągnięty w ostatnich dziesięcioleciach jest daleki od zadowalającego. Chociaż ostatnio opublikowane badania populacyjne wskazują na poprawę przeżycia 5-letniego chorych, to prognozy dotyczące przeżyć pacjentów są dalekie od zadowalających [3–4]. Przykładowo, Sirri i wsp. [5] wykazują niewielki wzrost odsetka 5-letniego przeżyć skorygowanego dla wieku z okresu 2008–2010 w porównaniu z okresem 2002–2004. Według ich danych, odnotowano wzrost o 2,5% i 3,4% odpowiednio w Niemczech i w Stanach Zjednoczonych.

Jako przyczyny zaobserwowanego postępu wymienić można: (1) postępy w technice chirurgicznej, (2) rozwój badań obrazowych i diagnostyki inwazyjnej, takiej jak ultrasonografia endoskopowa, (3) nowe schematy terapeutyczne w chemioterapii.

W odniesieniu do pierwszego punktu istnieje wiele dowodów na poparcie twierdzenia, że technika i jakość przeprowadzonego zabiegu mają istotny wpływ na długotrwałe przeżycie. Wydaje się, że resekcja guza pierwotnego powinna być wykonana skrupulatnie, ponieważ w przypadku RT resekcja R0 nie jest łatwo osiągalna. Dodatkowo, definicja R0/R1 w chirurgii trzustki pozostaje kontrowersyjna. Obecnie prowadzone badania potwierdzają słuszność koncepcji, że należy stosować „regułę 1 mm”, ponieważ istnieją doniesienia, że resekcja R0, zgodnie z definicją „brak komórek nowotworowych w marginesie”, nie ma pozytywnego wpływu na rokowanie [6], a chorzy z resekcją R0 zdefiniowaną jako „ujemny margines resektatu wynoszący ≥ 1 mm” charakteryzowali się o 17% większym odsetkiem przeżyć 5-letnich niż ci z resekcją R1 [7]. Należy również zauważyć, że badanie histopatologiczne wymaga zastosowania specjalnych standardów, przy czym badania naukowe ujawniają dużą rozbieżność w ocenie marginesów próbek pomiędzy badaniem standardowym a podejściem „profilowanym” [8–9].

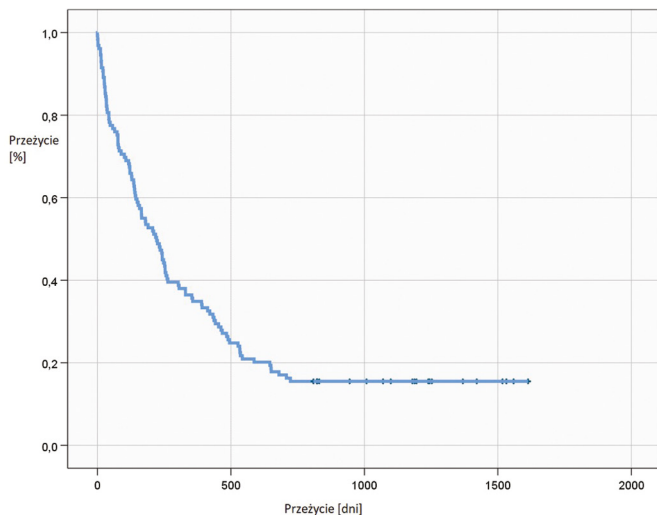
Innym zagadnieniem w chirurgii trzustki jest zakres limfadenektomii. W aktualnym oświadczeniu opublikowanym przez Międzynarodową Grupę Badawczą ds. Chirurgii Trzustki osiągnięto konsensus co do konieczności przeprowadzenia standardowej, a nie rozszerzonej limfadenektomii [10]. Stwierdzenie to zostało następnie poświadczane w opublikowanych metaanalizach i wielośrodkowych badaniach [11–13].

Chociaż obecnie badania obrazowe i diagnostyka inwazyjna, takie jak ultrasonografia endoskopowa (EUS), pozwalają na wykrycie raka trzustki we wczesnym stadium [14–15], brakuje nam dostępnego, taniego, nieinwazyjnego testu, który mógłby być potencjalnie stosowany jako test przesiewowy w populacji zagrożonej lub – najlepiej – w całej populacji.

Jak już wspomniano, sposób leczenia i czas rozpoznania mają bezsprzecznie największy wpływ na przeżycie chorych. Nie wyjaśniają one jednak w pełni rozbieżności, jakie obserwuje się w przeżyciu pacjentów z RT. Chociaż morfologicznie RT stanowi z pozoru jednolitą jednostkę chorobową, badania nad jego biologią wyraźnie pokazują, że czynniki molekularne mogą mieć również potencjalnie znaczący wpływ na rokowania pacjentów. Badania nad mikroRNA, mikrośrodkami itp. przyniosły bardzo obiecujące wyniki [16–20].

Tab. I. Charakterystyka pacjentów.

CZNNIK	WARTOŚĆ/ROZKŁAD
Średni wiek (+/- SD)	62 [63] (35-79; +/-9,5)
Rozkład płci (M/K)	81 (62,8%) /48 (37,2%)
Ogólne przeżycie	368 dni [222] (0-1613; +/- 407) 7m 12d
Lokalizacja PDAC	RT głowy – 93 (72,1%) RT trzonu – 15 (11,6%) RT trzonu + ogona – 7 (5,4%) PDAC ogona – 14 (10,9%)
Resekcyjność (przypadki resekcyjne/ przypadki nieresekcyjne)	34 (26,4%)/95 (73,6%)
Stosunek liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR)	3,84 [2,73] (0,73-34,85; +/- 3,65)
CA125	40,42 [16] (0-545,23; +/- 71,2)
CEA	12,85 [2,74] (0-383,48; +/- 46,56)
CA15-3	28,45 [20,2] (0-652,7; +/- 59,66)
CA19-9	799,7 [54,2] (0-27049; +/- 3013,81)



Ryc. 1. Całkowite przeżycie w grupie chorych z rakiem trzustki.

Jeśli chodzi o same biomarkery, istnieje wiele dowodów wskazujących na to, że zarówno poziomy przed leczeniem, jak i kinetyka biomarkerów, takich jak CA19-9 i CA125, mogą znaleźć zastosowanie w monitorowaniu pacjentów po leczeniu [21–24].

Biorąc pod uwagę te dane, naszym celem była ocena stężenia: CA19-9, CA125, CEA i CA15-3 u chorych na RT przed leczeniem, aby oszacować, czy koreluje ono z ich odległym przeżyciem.

MATERIAŁY I METODY

Analizie retrospektywnej poddano dane 129 osób przyjętych do naszej Kliniki w związku z rozpoznaniem zmiany w trzustce w okresie od stycznia 2011 r. do października 2013 r.

W analizie wzięto pod uwagę następujące czynniki:

- wiek,
- płeć,

- lokalizację RT,
- resekcyjność zmian chorobowych,
- przedoperacyjny panel biomarkerów (CA19-9, Ca125, CEA, Ca15-3).

Informacje o przeżyciu pooperacyjnym chorych uzyskano w odpowiednim wydziale Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji na podstawie bazy PESEL. Ogólny czas przeżycia został zdefiniowany jako wpływający od daty przyjęcia do dnia zgonu.

We wstępnej analizie zastosowano testy korelacji Spearmana i Pearsona oraz test U Manna-Whitneya w celu oceny istotności poziomu biomarkerów. Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono punkt odcięcia dla „wysokiego” i „niskiego” poziomu biomarkerów.

Model przeżycia Kaplana-Meiera został zastosowany do opracowania krzywych przeżycia i obliczenia mediany OS. Czasy przeżycia dla testowanych grup porównano z zastosowaniem testu log-rank, natomiast do oceny ryzyka zgonu wykorzystano model regresji proporcjonalnych hazardów. Przeprowadzono zarówno analizę jedno-, jak i wieloczynnikową. Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu IBM SPSS Statistics dla systemu Windows, w wersji 24.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

WYNIKI

Podsumowanie danych przedstawiono w Tab. I. W analizowanej grupie dominowały przypadki guzów nieresekcyjnych. Jeśli chodzi o medianę przeżycia ogólnego, jej szacunkowa wartość wynosiła 7 miesięcy i 12 dni (Ryc. 1.). Skumulowane wskaźniki przeżycia 1, 2 i 4-letniego wynosiły odpowiednio: 35%, 16% i 15%. W grupie chorych poddawanych leczniczej resekcji, wartości te szacowano na: 53%, 26% i 26%, podczas gdy grupa nieresekcyjna charakteryzowała się odpowiednio: 28% skumulowanym rocznym przeżyciem, 13% i 11% skumulowanym 2 i 4-letnim przeżyciem. Biorąc pod uwagę, że większość przypadków była nieresekcyjna, OS w naszej grupie nie różni się znacząco od przeżycia OS zgłaszanego w dużych raportach statystycznych [25].

Po analizie podstawowych parametrów zdecydowaliśmy się podzielić grupę ze względu na OS. Jedną podgrupę stanowili pacjenci, których OS osiągnął przynajmniej medianę dla całej grupy, drugą zaś pacjenci, którzy przeżyli krótszy czas (Tab. II.). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami poza wartościami przedoperacyjnymi: CA19-9, CA125 oraz resekcyjnością guzów (odpowiednio: $p = 0,021$, $< 0,0001$ i $0,027$). Należy również zauważyć, że średnie wartości wszystkich pozostałych biomarkerów były niższe w grupie OS \geq Mediana, jednak różnica dla pozostałych biomarkerów nie była istotna statystycznie.

Po wstępnym ustaleniu czynników wpływających na przeżycie, postanowiliśmy opracować krzywe Kaplana-Meiera. W analizie stwierdzono istotne statystycznie różnice w OS w odniesieniu do czynników przedstawionych w Tab. III. Przeprowadzono również analizę w modelu regresji Cox'a, który podsumowano w Tab. IV. W jednoczynnikowym modelu wykazaliśmy negatywny wpływ na OS czynników, takich jak: CA19-9 ≥ 200 IU/mL, CA125 ≥ 20 IU/mL, NLR ≥ 5 , wiek ≥ 60 r.ż. oraz nieresekcyjny status guza. Jednakże, w modelu wieloczynnikowej regresji Coxa

istotność statystyczną osiągnęły jedynie zwiększone poziomy CA19-9 i CA125 oraz zaawansowany wiek.

Co również istotne, pacjenci charakteryzujący się wszystkimi trzema czynnikami ryzyka ($n = 15$) mieli znacząco niższą medianę przeżycia, wynoszącą 89 dni, w porównaniu z 235 dniami dla pozostałych pacjentów ($n = 144$; $p = 0,02$ dla testu log rank).

Chociaż stan resekcji RT nie okazał się istotnym czynnikiem w analizie wieloczynnikowej, korelacja między ocenianym stanem resekcyjności a poziomem biomarkerów daje interesujący wgląd w znaczenie biomarkerów dla przeżycia pacjentów.

Dzieląc grupę pacjentów ze względu na poziom biomarkerów, stwierdziliśmy, że wśród pacjentów z podwyższonym CA19-9 ≥ 200 pacjenci z resekcyjnym guzem charakteryzowali się medianą przeżycia 158 dni, zaś nieresekcyjni – 140 dni. Jednocześnie pacjenci z niższym poziomem tego biomarkera osiągnęli mediany OS odpowiednio: 418 dni dla resekcyjnych i 180 dni dla nieresekcyjnych ($p = 0,04$).

Podobną obserwację wykazano dla CA125. Pacjenci z CA125 > 20 charakteryzowali się medianą przeżycia: 306 dni przy obecności guza resekcyjnego i 122 dni przy zmianie nieresekcyjnej. Wartości te wynosiły odpowiednio: 392 dni i 252 dni dla CA125 < 20 ($p = 0,05$).

DYSKUSJA

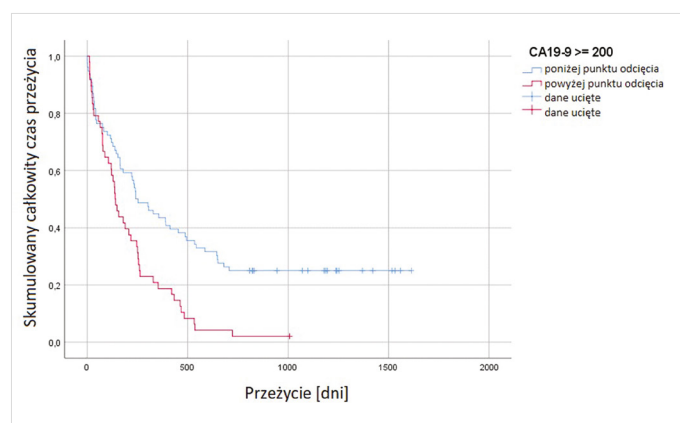
Prowadzone są liczne badania nad biomarkerami RT, które mogłyby służyć nie tylko przy wczesnej diagnozie tego nowotworu, ale także jako narzędzia do monitorowania przebiegu leczenia i prognozowania przeżycia pacjentów. Dotychczas najdłużej używanym biomarkerem w raku trzustki jest CA19-9. Został on odkryty ponad 30 lat temu i do dziś pozostaje standardowym narzędziem diagnostycznym w praktyce klinicznej, pomimo jego oczywistych ograniczeń. CA19-9 to kwas sjałowy, związany z układem antygenów krwi Lewisa. Jest on obecny głównie w komórkach nabłonkowych przewodów trzustkowych, dróg żółciowych, komórkach żołądka i prostaty [26, 27]. W związku z tym, że zdolność do syntezy CA19-9 jest charakterystyczna nie tylko dla komórek utkrania trzustki, znaczny wzrost jego poziomu w surowicy opisano również w szerokim spektrum innych schorzeń, takich jak: udar cieplny, cukrzyca, idiopatyczne zwłóknienie płuc, endometrioza, zapalenie tarczycy i wiele innych, co prowadzi do znacznego odsetka przypadków fałszywie dodatnich [28–32]. Jeśli chodzi o przypadki fałszywie ujemne, wiadomo, że około 10% populacji kaukaskiej posiada genotyp antygenów układu Lewisa (a- b-), a zatem nie jest w stanie wytworzyć CA19-9 [26].

Szczególne znaczenie ma fakt, że CA19-9 nie jest jedynie pozbawionym funkcjonalności węglowodanem, którego poziom w surowicy ulegają podwyższeniu podczas rozwoju RT. Znaczna ilość przeprowadzonych badań wskazuje, że glikozylacja poszczególnych białek przez CA19-9 aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki, co z kolei sprzyja nowotworzeniu i zapaleniu [33–34].

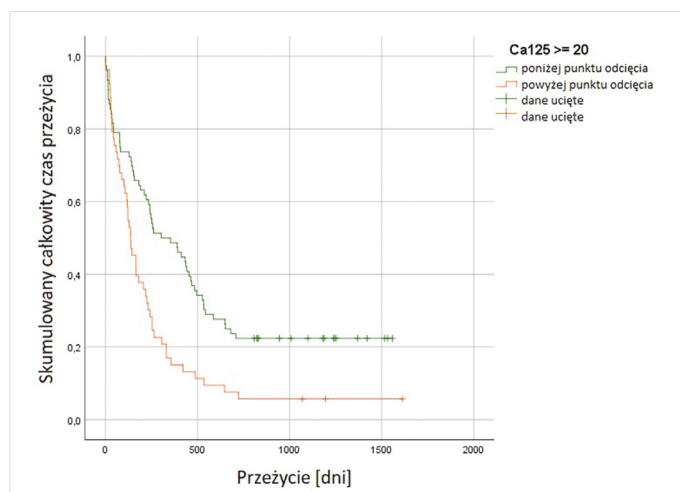
Można postawić hipotezę, że CA19-9 może być stosowany nie tylko jako narzędzie diagnostyczne, ale także wskazywać na obciążenie chorobą, umożliwiając tym samym ocenę rokowania pacjentów. Istotnie, wykazano, że stężenie CA19-9 w okresie okołoperacyjnym, po zakończeniu terapii oraz dynamika jego zmian są związane z przeżyciem chorych [35–37].

Tab. II. Przeżycie chorych w odniesieniu do badanych markerów i resekcyjności.

	OS \geq MEDIANA	OS $<$ MEDIANA	P
Wiek	61 [62] (+/-10,17)	63,3 [63] (+/-8,75)	0,203
Rozkład płci (K/M)	25/40	23/41	0,455
Lokalizacja RT	RT głowy – 43 RT trzonu – 10 RT trzonu + ogona – 5 RT ogona – 7	RT głowy – 50 RT trzonu – 5 RT trzonu + ogona – 2 RT ogona – 7	0,151
Resekcyjność	42 (64,62%)/23 (35,38%)	53 (82,81%)/11 (17,19%)	0,027
NLR	3,72 [2,64] (+/-4,4)	4,07 [3,32] (+/-2,72)	0,132
CA125	32,9 [11,8] (+/-76,95)	50,92 [24] (+/-64,1)	$p < 0,0001$
CEA	7,21 [2,4] (+/-14,65)	19,2 [2,86] (+/-64)	0,207
CA15-3	20,84 [19,5] (+/-11,31)	36,76 [21,4] (+/-83,2)	0,231
CA19-9	626,87 [26,86] (+/-2353)	982,43 [177,81] (+/-3565)	0,021

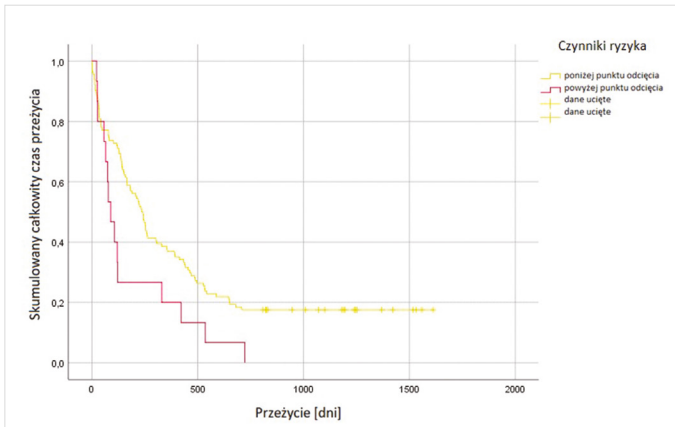


Ryc. 2. Przeżycie w grupie chorych z rakiem trzustki w zależności od poziomu CA19-9.



Ryc. 3. Przeżycie w grupie chorych z rakiem trzustki w zależności od poziomu CA125.

Ostatnio Nishio i wsp. stwierdzili, że przedoperacyjny poziom CA19-9 ≥ 529 U/ml w surowicy jest niezależnym predyktorem nawrotu raka trzustki w rok po pankreatektomii [38]. Humphris i wsp., badając stężenie CA19-9 u pacjentów, u których wykonano resekcję chirurgiczną z powodu raka trzustki, stwierdzili związek między przedoperacyjnym stężeniem CA19-9 > 90 U/ml a złym rokowaniem. Normalne przedoperacyjne stężenia CA19-9 (stężenie w surowicy < 5 U/ml) wiązały się z 5-letnim przeżyciem



Ryc. 4. Przeżycie w grupie chorych z rakiem trzustki w zależności od obecności czynników ryzyka (zwiększone poziomy CA125 lub CA19-9 i wiek powyżej 60 lat).

Tab. III. Analiza przeżycia Kaplana-Meiera.

	MEDIANA PRZEŻYCIA [DNI]	95%CI [DNI]	P DLA TESTU LOGARYTMICZNEGO RANG
Resekcyjny	390	233–547	0,042
Nieresekcyjny	180	114–246	
Kobieta	222	160–284	0,77
Mężczyzna	221	121–301	
Wiek \geq 60	165	90–254	0,009
Wiek $<$ 60	254	214–294	
NLR \geq 5	77	0–185	0,046
NLR $<$ 5	241	199–283	
CA19-9 \geq 200	140	107–173	p < 0,0001
CA19-9 $<$ 200	243	138–348	
CA125 \geq 20	137	101–173	0,001
CA125 $<$ 20	303	127–479	

Tab. IV. Analiza przeżycia modelu regresji Coxa.

	MODEL JEDNOCZYNNIKOWY [HR; 95%CI]	MODEL WIELOCZYNNIKOWY [HR; 95%CI]	P DLA MODELU WIELOCZYNNIKOWEGO
Resekcyjność	1,59; 1,01–2,49	1,41; 0,89–2,24	0,146
Wiek \geq 60	1,7; 1,14–2,55	1,6; 1,05–2,42	0,028
NLR \geq 5	1,65; 1,002–2,7	1,45; 0,87–2,42	0,153
CA19-9 \geq 200	1,94; 1,3–2,88	1,79; 1,97–2,67	0,005
CA125 \geq 20	1,86; 1,27–2,73	1,73; 1,27–2,58	0,006

Tab. V. Różnice w medianie OS w odniesieniu do poziomów biomarkerów.

	PONIŻEJ PUNKTU ODCIĘCIA	POWYŻEJ PUNKTU ODCIĘCIA	P DLA TESTU LOGARYTMICZNEGO RANG
CA19-9	8 m. 3 d.	4 m. 20 d.	p < 0,0001
CA125	10 m. 3 d.	4 m. 17 d.	0,001
CA125 \geq 20 + CA19-9 \geq 200 + Wiek \geq 60 l.	7 m. 25 d.	2 m. 29 d.	0,02

42% [39]. Liu i wsp. podali, że przedoperacyjne stężenie CA19-9 \geq 1000 U/ml w samej surowicy przewidywało słabą korzyść z operacji. Ponadto stwierdzili, że jednoczesne występowanie podwyższonych: CEA, CA125 i CA19-9 \geq 1000 U/ml było predyktorem gorszego wyniku leczenia chirurgicznego. Tacy pacjenci poddani leczeniu chirurgicznemu nie przeżywali

statystycznie istotnie dłużej niż pacjenci z lokalnie zaawansowanym nowotworem, którzy nie byli poddani leczeniu operacyjnemu.

Z kolei CA125 jest powtarzającym się tandemowym epitopem glikoproteiny transmembranowej, mucyny 16 (MUC 16). Od czasu jego odkrycia w latach 80. pozostaje ważnym biomarkerem klinicznym raka jajnika [40, 41]. Jego regulacja w górę wiąże się również z rozwojem endometriozы oraz łagodnej torbieli jajnika. Nowsze badania pokazują jednak, że nadekspresja CA125/MUC 16 jest również wyraźnym zaburzeniem molekularnym podczas progresji raków przewodu pokarmowego [42, 43].

Rola MUC 16 w procesie nowotworzenia może być przypisana trzem różnym mechanizmom: (1) immunoprotekcji komórek nowotworowych, (2) promowaniu przerzutów, (3) aktywacji szlaków wewnątrzkomórkowych.

Regulowany w górę MUC 16 służy jako „bariera ochronna” dla komórek nowotworowych przed limfocytami NK. Ten szczególny mechanizm nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, jednak jedna z hipotez zakłada, że MUC 16 może aktywować jeden z hamujących receptorów komórek NK, Siglec-9, poprzez swoje połączone wiązania α 2-3 kwasy sialowe [44]. Ostatnio udowodniono, że komórki raka jajnika z nokautem MUC 16 są znacznie bardziej podatne na cytotoksyczność NK, co stanowi istotne poparcie dla powyższej teorii [45].

Jeśli chodzi o promowanie przerzutów, dobrze poznana jest interakcja pomiędzy MUC 16 a mezoteliną, która umożliwia przyłączenie się komórek nowotworowych do mezotelialnej okładziny. Dodatkowo interakcja ta została już zastosowana w potencjalnej immunoterapii przeciw rakowi jajnika, przynosząc wstępnie obiecujące wyniki [46, 47].

Wydaje się również, że MUC 16 jest ważną składową dużej części ulegających regulacji w górę szlaków wewnątrzkomórkowych, które mają bezpośredni wpływ na rozwój nowotworów. Udowodniono, że MUC 16 oddziałuje z JAK 2, prowadząc następnie do fosforylacji STAT 3 i promocji proliferacji komórek [48]. Inne badania wykazały, że C-końcowa część MUC 16 wchodzi w interakcję ze szlakiem Wnt/ β -kateniny, co ma nadrzędne znaczenie w proliferacji i migracji komórek [49].

Jeśli chodzi o przydatność kliniczną, to zarówno nasze wcześniejsze badania, jak i prace pozostałych autorów, wykazały, że CA125 może być stosowany jako biomarker uzupełniający przy różnicowaniu etiologii guza trzustki [50–52]. Istnieje również rosnąca liczba dowodów na to, że poziom CA125 koreluje z obciążeniem nowotworowym, a tym samym jest predyktorem krótkiego przeżycia.

Nasze badanie potwierdza wyniki kilku badań, które wcześniej wykazały znaczenie kliniczne CA125 dla przeżycia pacjentów z RT. Wybrany przez nas punkt odcięcia dla CA125 był znacznie niższy niż normalnie stosowany przy standardowych badaniach przesiewowych. Można zatem postawić hipotezę, że u pacjentów ze zdiagnozowanym RT należy ściśle monitorować poziom tego biomarkera, zamiast polegać na zakresach referencyjnych. Nasze ustalenia są podobne do ustaleń Liu i wsp. [24], którzy wykazali, że pooperacyjny poziom CA125 \geq 18,4 U/ml wiąże się z krótszą medianą OS i przeżyciem wolnym od nawrotów.

Według niektórych autorów, stężenie CA125 może być bardziej wartościowe jako czynnik rokowniczy w przypadku pacjentów z hiperbilirubinemią w przebiegu RT. Chen i wsp. [53] wykazali, że przedoperacyjne stężenie CA125, stan węzłów chłonnych i wyższe stadium były niezależnymi predyktorami przeżycia całkowitego i przeżycia bez nawrotów u wszystkich chorych, w tym u chorych z podwyższonym stężeniem bilirubiny. CA19-9 nie był predykcyjny u osób z podwyższonym stężeniem bilirubiny, nie zaobserwowano pozytywnej korelacji pomiędzy CA125 a stężeniem bilirubiny. U pacjentów z prawidłową bilirubiną, CA19-9 był bardziej predykcyjny dla OS i RFS niż CA125.

WNIOSKI

Nasze badania dowodzą zarówno przydatności przedoperacyjnej oceny CA125, jak i CA19-9 w rokowaniach dotyczących OS pacjentów. Jeśli chodzi o dowody potwierdzające przydatność CA125 do chwili obecnej istnieje jedynie ograniczona liczba

badania klinicznych dotyczących tego problemu, pomimo licznych badań przedklinicznych nad znaczeniem w postępie RT. Mimo że nasze badanie wykazuje silną korelację między przedoperacyjnymi poziomami biomarkerów a OS, jest ono obarczone kilkoma wadami. Po pierwsze, brakuje nam danych o chorobach współistniejących, wywiadzie społecznym, uzależnieniach (alkohol, nikotyna). Po drugie, nie mogliśmy zebrać danych dla odpowiedniej grupy pacjentów na temat chemioterapii adjuwantowej i jej skuteczności. Wreszcie, korzystna byłaby również ocena przeżycia wolnego od nawrotów i jakości życia pacjentów (QUALY) w określonych punktach czasowych po operacji.

Niemniej, nasze badanie dostarcza wielu dowodów na poparcie hipotezy, że przedoperacyjny poziom CA125 i CA19-9 ściśle koreluje z obciążeniem nowotworowym, co z kolei czyni je bardzo użytecznymi czynnikami rokowniczymi. Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia podstawowych mechanizmów. Podobnie należy przeprowadzić badanie prospektywne na większej grupie dla potwierdzenia wyników.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al.: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 2019; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937
2. Bertuccio P., Alicandro G., Malvezzi M. et al.: Cancer mortality in Europe in 2015, and an overview of trends since 1990 [published online ahead of print, 2019 May 30]. *Ann Oncol*, 2019; mdz179. doi: 10.1093/annonc/mdz179
3. Chirlaque M.D., Salmerón D., Galceran J. et al.: Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*, 2018; 20(2): 201–211. doi: 10.1007/s12094-017-1710-6
4. Kardosh A., Lichtensztajn D.Y., Gubens M.A., Kunz P.L., Fisher G.A. et al.: Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer: A California Population-Based Study. *Pancreas*, 2018; 47(8): 958–966. doi: 10.1097/MPA.0000000000001133
5. Sirri E., Castro F.A., Kieschke J. et al.: Recent Trends in Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Germany and the United States. *Pancreas*, 2016; 45(6): 908–914. doi: 10.1097/MPA.0000000000000588
6. Nitta T., Nakamura T., Mitsuhashi T. et al.: The impact of margin status determined by the one-millimeter rule on tumor recurrence and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Today*, 2017; 47(4): 490–497. doi: 10.1007/s00595-016-1420-7
7. Strobel O., Hank T., Hinz U. et al.: Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*, 2017; 265(3): 565–573. doi: 10.1097/SLA.0000000000001731
8. Markov P., Satoi S., Kon M.: Redefining the R1 resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016; 23(9): 523–532. doi: 10.1002/jhbp.374
9. Verbeke C.S.: Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*, 2013; 93(3): 647–662. doi: 10.1016/j.suc.2013.02.008
10. Tol J.A., Gouma D.J., Bassi C. et al.: Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 2014; 156(3): 591–600. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.016
11. Dasari B.V., Pasquali S., Vohra R.S. et al.: Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg*, 2015; 19(9): 1725–1732. doi: 10.1007/s11605-015-2859-3
12. Orci L.A., Meyer J., Combescure C. et al.: A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 2015; 17(7): 565–572. doi: 10.1111/hpb.12407
13. Jang J.Y., Kang J.S., Han Y. et al.: Long-term outcomes and recurrence patterns of standard versus extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: a multicenter prospective randomized controlled study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017; 24(7): 426–433. doi: 10.1002/jhbp.465
14. Yoshida T., Yamashita Y., Kitano M.: Endoscopic Ultrasound for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 2019; 9(3). pii: E81.
15. Storm A.C., Lee L.S.: Endoscopic ultrasound-guided techniques for diagnosing pancreatic mass lesions: Can we do better?. *World J Gastroenterol*, 2016; 22(39): 8658–8669. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8658
16. Zhou X., Huang Z., Xu L. et al.: A panel of 13-miRNA signature as a potential biomarker for predicting survival in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2016; 7(43): 69616–69624.
17. Zhou X., Lu Z., Wang T. et al.: Plasma miRNAs in diagnosis and prognosis of pancreatic cancer: A miRNA expression analysis. *Gene*, 2018; 673: 181–193. doi: 10.1016/j.gene.2018.06.037
18. Dou D., Yang S., Lin Y. et al.: An eight-miRNA signature expression-based risk scoring system for prediction of survival in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Biomark*, 2018; 23(1): 79–93.
19. Richards K.E., Zeleniak A.E., Fishel M.L. et al.: Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene*, 2017; 36(13): 1770–1778.
20. Kota J., Hancock J., Kwon J.: Pancreatic cancer: Stroma and its current and emerging targeted therapies. *Cancer Lett*, 2017; 391: 38–49.
21. Liu L., Xu H., Wang W. et al.: A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 ≥ 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer. *Int J Cancer*, 2015; 136(9): 2216–2227.
22. Kim Y.J., Koh H.K., Chie E.K.: Change in carbohydrate antigen 19-9 level as a prognostic marker of overall survival in locally advanced pancreatic cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*, 2017; 22(6): 1069–1075.
23. Chen Y., Shao Z., Chen W. et al.: A varying-coefficient cox model for the effect of CA19-9 kinetics on overall survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2017; 8(18): 29925–29934. doi: 10.18632/oncotarget.15557
24. Liu L., Xu H.X., Wang W.Q. et al.: Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden. *Oncotarget*, 2016; 7(5): 5943–5956. doi: 10.18632/oncotarget.6819
25. Carrato A., Falcone A., Ducreux M. et al.: A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*, 2015; 46(3): 201–211.
26. Scarà S., Bottoni P., Scatena R.: CA19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*, 2015; 867: 247–260.
27. Goh S.K., Gold G., Christophi C., Muralidharan V.: Serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: a mini review for surgeons. *ANZ J Surg*, 2017; 87(12): 987–992.
28. Wang N., Liu T., Wang Y., Chen X.: A Case of Heatstroke with Elevated CA19-9. *Clin Lab*, 2017; 63(1): 189–192.
29. Cui L., Lv N., Li B. et al.: Serum CA19-9 Level is Correlated to the Clinical Characteristics and Chronic Complications of Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019 Aug 28.

30. Fiala L., Bob P., Raboch J.: Oncological markers CA-125, CA19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(51): e13759.
31. Parra J.L., Kaplan S., Barkin J.S.: Elevated CA19-9 caused by Hashimoto's thyroiditis: review of the benign causes of increased CA19-9 level. *Dig Dis Sci*, 2005; 50(4): 694–695.
32. Maher T.M., Oballa E., Simpson J.K. et al.: An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*, 2017; 5(12): 946–955.
33. Engle D.D., Tiriach H., Rivera K.D. et al.: The glycan CA19-9 promotes pancreatic and pancreatic cancer in mice. *Science*, 2019; 364(6446): 1156–1162.
34. Remmers N., Anderson J.M., Linde E.M. et al.: Aberrant expression of mucin core proteins and o-linked glycans associated with progression of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2013; 19(8): 1981–1993.
35. van Veldhuisen E., Vogel J.A., Klompmaker S. et al.: Added value of CA19-9 response in predicting resectability of locally advanced pancreatic cancer following induction chemotherapy. *HPB (Oxford)*, 2018; 20(7): 605–611.
36. Kondo N., Murakami Y., Uemura K.: Comparison of the prognostic impact of pre- and post-operative CA19-9, SPan-1, and DUPAN-II levels in patients with pancreatic carcinoma. *Pancreatol*, 2017; 17(1): 95–102.
37. Mattiucci G.C., Morganti A.G., Cellini F.: Prognostic Impact of Presurgical CA19-9 Level in Pancreatic Adenocarcinoma: A Pooled Analysis. *Transl Oncol*, 2019; 12(1): 1–7.
38. Nishio K., Kimura K., Amano R. et al.: Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *World J. Surg. Oncol*, 2017; 15(1): 16.
39. Humphris J. L., Chang D. K., Johns A. L. et al.: The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann. Oncol*, 2012; 23(7): 1713–1722.
40. Kim B., Park Y., Kim B. et al.: Diagnostic performance of CA125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*, 2019; 33(1): e22624. doi: 10.1002/jcla.22624
41. Bottoni P., Scatena R.: The Role of CA125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*, 2015; 867: 229–244.
42. Felder M., Kapur A., Gonzalez-Bosquet J. et al.: MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*, 2014; 13: 129.
43. Streppel M.M., Vincent A., Mukherjee R. et al.: Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon. *Hum Pathol*, 2012; 43(10): 1755–1763.
44. Madsen C.B., Lavrsen K., Steentoft C. et al.: Glycan elongation beyond the mucin associated Tn antigen protects tumor cells from immune-mediated killing. *PLoS One*, 2013; 8(9): e72413.
45. Felder M., Kapur A., Rakhmievich A.L. et al.: MUC16 suppresses human and murine innate immune responses. *Gynecol Oncol*, 2019; 152(3): 618–628.
46. Chen S.H., Hung W.C., Wang P. et al.: Mesothelin binding to CA125/MUC16 promotes pancreatic cancer cell motility and invasion via MMP-7 activation. *Sci Rep*, 2013; 3: 1870.
47. Garg G., Gibbs J., Belt B. et al.: Novel treatment option for MUC16-positive malignancies with the targeted TRAIL-based fusion protein Meso-TR3. *BMC Cancer*, 2014; 14: 35. doi: 10.1186/1471-2407-14-35
48. Das S., Rachagani S., Torres-Gonzalez M.P. et al.: Carboxyl-terminal domain of MUC16 imparts tumorigenic and metastatic functions through nuclear translocation of JAK2 to pancreatic cancer cells. *Oncotarget*, 2015; 6(8): 5772–5787.
49. Liu Q., Cheng Z., Luo L. et al.: C-terminus of MUC16 activates Wnt signaling pathway through its interaction with β -catenin to promote tumorigenesis and metastasis. *Oncotarget*, 2016; 7(24): 36800–36813.
50. Hogendorf P., Skulimowski A., Durczyński A. et al.: A Panel of CA19-9, Ca125, and Ca15-3 as the Enhanced Test for the Differential Diagnosis of the Pancreatic Lesion. *Dis Markers*, 2017; 2017: 8629712.
51. Hogendorf P., Durczyński A., Skulimowski A. et al.: Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca125 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass. *Cancer Biomark*, 2018; 21(3): 505–511.
52. Meng Q., Shi S., Liang C. et al.: Diagnostic Accuracy of a CA125-Based Biomarker Panel in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer*, 2017; 8(17): 3615–3622.
53. Chen T., Zhang M.-G., Xu H.-X., Wang W.-Q., Liu L. et al.: Preoperative serum CA125 levels predict the prognosis in hyperbilirubinemia patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94(19): e751.

Liczba słów: 4770

Liczba stron: 7

Tabele: 5

Ryciny: 4

Piśmiennictwo: 53

DOI: 10.5604/01.3001.0014.0950

Table of content: <https://ppch.pl/issue/13042>

Prawa autorskie: Copyright © 2020 Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o. All rights reserved.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.

This material is available under the Creative Commons – Attribution 4.0 GB. The full terms of this license are available on: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode>Autor do korespondencji: Adam Durczyński; Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Polska; e-mail: adam.durczynski@umed.lodz.pl; phog@wp.plCytowanie pracy: Hogendorf P, Skulimowski A., Durczynski A., Kumor A., Poznanska G., Poznanska A., Olesna A., Rut J., Juliebø S.Ø., Szmiał A., Strzelczyk J.: Elevated preoperative levels of CA19-9 and CA125 predicts overall survival time in the pancreatic adenocarcinoma. Single institution series; *Pol Przegl Chir* 2020; 92 (3): 32-38