

Wydział Wojskowo-Lekarski

Lek. Ryszard Kujawski

**Znaczenie prognostyczne krążących komórek
nowotworowych w raku jelita grubego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Adam Dziński

Praca powstała w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2016

Streszczenie doktoratu

W krajach wysoko rozwiniętych 50% wszystkich zgonów spowodowana jest przez choroby układu krążenia, a jedna czwarta przez nowotwory. Obserwuje się ciągły wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe. Dotyczy to zarówno mężczyzn jak i kobiet. Do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, obok raka płuc i piersi, zaliczamy nowotwory jelita grubego (NJG). Rak jelita grubego (okrężnica i odbytnica) zajmuje aktualnie drugie miejsce wśród nowotworów złośliwych w Polsce, a jego częstość stale wzrasta. Według raportów Centralnego Rejestru Nowotworów w 2010 roku na raka jelita grubego zachorowało 15800 mężczyzn i kobiet, a zmarło 10820. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem, a szczyt zachorowań przypada na ósmą dekadę życia. Przyczyną tak wysokiej śmiertelności jest często zbyt późne wdrożenie leczenia spowodowane zgłaszaniem się pacjentów w znacznym stopniu zaawansowania nowotworu. Może to wynikać z faktu, że chorzy bagatelizują objawy lub wstydzą się niektórych dolegliwości związanych z NJG, stąd też niechętnie informują o nich lekarza.

W ostatnich latach w piśmiennictwie medycznym pojawiały się doniesienia na temat krążących komórek nowotworowych (CTC – circulating tumor cells). Krążące komórki nowotworowe są to komórki nowotworu, które odłączyły się od pierwotnego guza. Ich obecność można wykryć we krwi obwodowej. Postulowana jest ich niebagatelna rola w procesie rozwoju choroby nowotworowej i powstawania zmian przerzutowych.

Możliwość wyizolowania krążących komórek nowotworowych z krwi obwodowej oraz oznaczenia w nich specyficznych antygenów nowotworowych budzi nadzieję na wykorzystanie wspomnianych zjawisk w diagnostyce, monitorowaniu i terapii nowotworów złośliwych, w tym raka odbytnicy.

CK20, *EGFR* oraz *PLS3* są antygenami, których związek z chorobą nowotworową, w tym z rakiem jelita grubego, został udowodniony i potwierdzony. Antygeny te występują także w krążących komórkach nowotworowych, co pozwala domniemywać istnienie powiązania pomiędzy ekspresją *CK20*, *EGFR* oraz *PLS3* w krążących komórkach nowotworowych a stopniem zaawansowania choroby nowotworowej. W tym miejscu należy zadać sobie pytania o ewentualną diagnostyczną i prognostyczną rolę oznaczeń ekspresji *CK20*, *EGFR* i *PLS3* w leczeniu raka jelita grubego.

Ekspresję *PLS3* obserwowano natomiast znacznie częściej w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych.

Konkludując, obecność ekspresji genów *EGFR* i *PLS3* w krążących komórkach nowotworowych u pacjentów z rakiem jelita grubego ma potencjalne znaczenie prognostyczne poprzez swój związek ze skróconym okresem przeżycia wolnym od nawrotu choroby. Może to mieć znaczenie dla wyselekcjonowania grup chorych o potencjalnie większym ryzyku niepomyślnego przebiegu choroby i leczenia. Implikacją kliniczną powyższego mogłoby być zmodyfikowanie skojarzonego postępowania leczniczego tak, by tej grupie chorych mogło ono przynieść jak największą korzyść. Ponadto w tej grupie chorych można by rozważyć modyfikację standardowego protokołu monitorowania przebiegu choroby po zakończeniu leczenia skojarzonego i co za tym idzie, zintensyfikować nadzór nad grupami chorych obarczonych większym ryzykiem niepomyślnego rokowania. Jedną z podstawowych przyczyn niepowodzeń skojarzonego leczenia raka jelita grubego jest często rozpoznawanie choroby w zaawansowanym jej stadium. Pomimo rosnącej w ostatnich latach świadomości społeczeństwa w materii zagrożenia związanego nowotworami złośliwymi oraz istniejących programów badań przesiewowych mających na celu identyfikację osób wymagających nadzoru i/lub leczenia z powodu NJG, w dalszym ciągu należy zadawać sobie pytanie, co należałoby zrobić w celu poprawy wyników leczenia i wykrywania NJG. Co najmniej warte rozważenia wydaje się zastosowanie opisanych wyżej nowych markerów prognostycznych w programach badań przesiewowych w połączeniu z istniejącymi obecnie strategiami przesiewowymi, co mogłoby budzić nadzieję na zwiększenie wykrywalności choroby nowotworowej jelita grubego w jej wcześniejszym stadium.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej
i Kolorektalnej UM w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Adam Dziński

Kufarski