

Przeciwciała przeciwkardiolipinowe i przeciwko β_2 glikoproteinie-I u chorych na raka piersi

Doniesienie wstępne

Anticardiolipin and anti- β_2 glycoprotein-I antibodies patients with breast carcinoma: a pilot study

Irena Zimmermann-Górska¹, Sylwia Grodecka-Gazdecka², Grażyna Białkowska-Puszczewicz¹, Mariusz Puszczewicz¹, Magdalena Goździecka², Paweł Kondarewicz²

¹ Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

² Katedra Onkologii, Oddział Chirurgii Kliniki Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie: Wprowadzenie. Zakrzepica jest głównym objawem zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS), może także towarzyszyć procesom nowotworowym. **Cele.** Ocena częstości występowania wybranych przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) w surowicy kobiet z rakiem piersi oraz ewentualnej korelacji między obecnością przeciwciał a objawami klinicznymi. **Pacjenci i metody.** Badania wykonano u 40 chorych na raka piersi i u 38 z niezłośliwymi zmianami w obrębie piersi. Przeciwciała antykardiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL) i przeciwko β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI) wykrywano metodą ELISA. **Wyniki.** Przeciwciała aCL i anty- β_2 GPI wykryto u 1 chorej z rakiem piersi, u której równocześnie stwierdzono objawy kliniczne APS. W grupie kontrolnej w 2 przypadkach obecne były przeciwciała anty- β_2 GPI. **Wnioski.** U chorych z rakiem piersi nie wykazano większej częstości występowania aPL niż u grupy kontrolnej. Obserwacje objęły dotychczas małą grupę chorych i powinny być kontynuowane.

Słowa kluczowe: przeciwciała antyfosfolipidowe, przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, rak piersi

Abstract: Introduction. Thrombosis – the main manifestation of antiphospholipid syndrome (APS) – is at the same time observed in some patients with malignancies. **Objectives.** Evaluation of prevalence of some antiphospholipid antibodies (aPL) in serum of patients with breast carcinoma and the possible correlation between aPL seropositivity and clinical symptoms. **Patients and methods.** 40 patients with breast carcinoma and 38 patients with non-malignant diseases of breast were studied. Anticardiolipin antibodies (aCL) and antibodies to β_2 glycoprotein-I (anti- β_2 GPI) were detected by ELISA. **Results.** The aCL as well as anti- β_2 GPI were positive in 1 patient with breast carcinoma, who at the same time presented with symptoms of APS. In the control group 2 patients were positive for anti- β_2 GPI. **Conclusions.** We have not observed a difference of aPL prevalence between the group of patients with breast carcinoma and controls. The association of breast cancer and aPL seropositivity deserves further investigations.

Key words: anti- β_2 glycoprotein-I antibodies, anticardiolipin antibodies, antiphospholipid antibodies, breast carcinoma

WPROWADZENIE

Sklonność do powstawania zakrzepów jest głównym objawem zespołu antyfosfolipidowego (*antiphospholipid syndrome* – APS), a równocześnie często towarzyszy procesom nowotworowym. Zauważono, że jednym z czynników, które mogą wpływać na powstanie APS, są nowotwory złośliwe [1,2]. Dotyczy to szczególnie katastrofalnej postaci zespołu (*catastrophic APS* – CAPS) [3,4] (tab. 1). Zwiększone wytwarzanie prze-

ciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) może być z kolei wywoływane przez leki stosowane w terapii

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, tel./fax: 061-831-02-71, e-mail: zimmermannhorska@hotmail.com
Pol Arch Med Wewn. 2007; 117 (Suppl): 24-27
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Tabela 1. Sytuacje, którym często towarzyszy występowanie przeciwciał przeciwfosfolipidowych (aPL) w surowicy

„Pierwotny” APS
„Wtórny” APS
choroby autoimmunologiczne
choroby układowe tkanki łącznej – szczególnie SLE i LLD
inne
nowotwory złośliwe
choroby indukowane przez leki
nadużywanie alkoholu
stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
choroby zakaźne
zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa
inne – sarkoidoza, schyłkowa niewydolność nerek, marskość wątroby

Według Asherson i wsp. [3]. Skróty: APS – zespół antyfosfolipidowy, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, LLD – zespół „podobny do toczenia”

nowotworów, zwłaszcza przez leki biologiczne [5], a także może się wiązać z wykonywanymi zabiegami operacyjnymi [6].

Tak więc 2 przyczyny zakrzepicy – obecność aPL lub pełnoobjawowy APS – oraz zmiany nowotworowe splatają się ze sobą w trudny jak dotąd do wyjaśnienia, niezwykle złożony proces. Wysłunięto szereg hipotez, które mogą tłumaczyć mechanizmy patogenetyczne tego zjawiska. Bierze się pod uwagę rolę aktywacji czynników krzepnięcia, zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń, a także możliwość bezpośredniej reakcji komórek nowotworowych w wytwarzaniu przez nie czynników zwiększających krzepnięcie (czynnik tkankowy, prokoagulant nowotworowy) [7-12].

W obecnej sytuacji duże znaczenie dla dalszego rozwiązywania problemu zależności między procesem nowotworowym, obecnością w ustroju aPL lub pełnoobjawowym APS i związanymi z tymi procesami zaburzeniami krzepnięcia mają obserwacje chorych.

Obecne badania miały na celu ocenę częstości występowania aPL u kobiet z rakiem piersi oraz korelacji między obecnością przeciwciał i towarzyszącymi objawami klinicznymi. Oznaczanie aPL miało na celu prowadzenie ewentualnej profilaktyki zakrzepicy przed zabiegiem operacyjnym.

PACJENCI I METODY

W pracy wykorzystano wyniki badań wykonanych u 40 kobiet, u których rozpoznano raka piersi na podstawie badania histopatologicznego. Wiek badanych mieścił się w zakresie 35–87 lat (śr. 58,5), 24 kobiety przekroczyły 55. rok życia (tab. 2). Grupę kontrolną stanowiło 38 kobiet z niezłośliwymi chorobami gruczołu piersiowego. Wiek chorych w tej grupie

Tabela 2. Grupa badanych chorych

Rozpoznanie histopatologiczne zmian w obrębie gruczołu piersiowego	Wiek		Liczba chorych >55. rż.
	zakres lat	średnio	
rak (n = 40)	35–87	58,5	24
choroby niezłośliwe – grupa kontrolna (n = 38)	35–77	51,4	11

Tabela 3. Dane z wywiadu

Objawy podmiotowe	Chore z rakiem piersi (n = 40)		Grupa kontrolna (n = 38)	
	n	%	n	%
zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych	5	12,5	1	2,5
udar mózgu	2	5	0	0
wczesna utrata ciąży 1–2 razy	16	40	7	18
objawy chorób układowych tkanki łącznej	3	7,5	1	3
palenie tytoniu	12	30	15	39
hormonalna terapia zastępcza	2	5	5	13
doustne środki antykoncepcyjne	3	7,5	10	26
leki przeciwkrzepliwie	1	25	3	8

mieścił się w zakresie 35–77 lat (śr. 51,4), 11 kobiet przekroczyło 55. rok życia (tab. 2).

We wszystkich przypadkach wzięto pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy, a mianowicie wrodzoną trombofilię, wiek >55 lat, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, doustnych środków antykoncepcyjnych i palenie tytoniu.

Przeprowadzając wywiad i badanie przedmiotowe, zwrócono szczególną uwagę na objawy kliniczne przemawiające za APS i innymi chorobami autoimmunologicznymi. Rozpoznanie APS ustalano na podstawie kryteriów zaproponowanych w Sydney [2].

Krew do badań pobierano przed planowanym zabiegiem operacyjnym, przeprowadzano wówczas badania „rutynowe” (morfologia krwi), oznaczano czas protrombinowy (*prothrombine time* – PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT); przeciwciała antykarđiolipinowe (*anticardiolipin antibodies* – aCL) i przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I (anty- β_2 GPI) wykrywano testem ELISA firmy Euroimmun, przyjmując za wartości prawidłowe wynik <12 RU/ml dla aCL i <20 RU/ml dla anty- β_2 GPI.

Tabela 4. Odchylenia w badaniu przedmiotowym i wyniki wybranych badań laboratoryjnych

Badanie przedmiotowe	Chora z rakiem piersi (n = 40)		Grupa kontrolna (n = 38)	
	n	%	n	%
<i>livedo reticularis</i>	11	27	12	31
podwyższone ciśnienie tętnicze krwi	18	45	8	21
objawy chorób układowych tkanki łącznej	3	7,5	1	3
badania laboratoryjne				
zmniejszona liczba płytek krwi	14	35	7	12
przedłużony PT	0	0	0	0
przedłużony APTT	0	0	0	0
obecność aCL	1*	2,5	0	0
obecność anty- β_2 GPI	1*	2,5	2	6

* Chora z objawami APS. Skrót: aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, anty- β_2 GPI – przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I, APS – zespół antyfosfolipidowy, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, PT – czas protrombinowy

WYNIKI

W grupie chorych na raka piersi rozpoznano w 1 przypadku współistniejący APS. Objawy nawracającej zakrzepicy żył kończyn dolnych poprzedziły wystąpienie zmian nowotworowych o kilka lat. U chorej tej wykazano zmniejszenie liczby płytek krwi, PT i APTT były prawidłowe, w surowicy obecne były aCL w stężeniu 52,5 RU/ml, a anty- β_2 GPI w stężeniu 181 RU/ml. Spośród pozostałych chorych z tej grupy 5 kobiet podawało objawy przebytej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, 2 przeżyły udar mózgu, 16 – wczesną utratę ciąży 1–2-krotnie. W 3 przypadkach wystąpiły objawy zespołu „toczniopodobnego”. Dwanaście chorych zgłaszało palenie tytoniu, 2 stosowały hormonalną terapię zastępczą, 3 – doustne środki antykoncepcyjne. W 11 przypadkach chore przyjmowały przewlekłe leki przeciwzakrzepowe (tab. 3). W badaniu przedmiotowym u 11 chorych stwierdzono zmiany w charakterze *livedo reticularis*, u 18 – podwyższone ciśnienie krwi. Obniżoną liczbę płytek krwi wykazano w 14 przypadkach, APTT był prawidłowy u wszystkich badanych. W grupie chorych na raka piersi obecności aPL nie wykazano w żadnym przypadku, z wyjątkiem chorej z objawami APS (tab. 4).

W grupie kontrolnej objawy zakrzepicy żył głębokich zgłaszała w wywiadzie 1 chora. W 7 przypadkach podano przebytą wczesną utratę ciąży. W 1 przypadku występowały objawy przemawiające za rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Palenie tytoniu zgłaszało 15 kobiet, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych – 10, hor-

monalnej terapii zastępczej – 5, leki przeciwzakrzepowe stosowały 3 chore.

W badaniu przedmiotowym kobiet z grupy kontrolnej w 12 przypadkach stwierdzono *livedo reticularis*, w 8 – nadciśnienie tętnicze krwi, u 1 chorej – objawy RZS. U 7 badanych wykazano zmniejszoną liczbę płytek krwi, APTT był prawidłowy we wszystkich przypadkach. U 2 chorych wykazano obecność anty- β_2 GPI w stężeniu 28,1 RU/ml i 25,3 RU/ml. Obecności aCL nie stwierdzono w żadnym przypadku (tab. 4).

OMÓWIENIE

Nie udało się dotychczas ocenić, czy u chorych z „pierwotnym” APS dochodzi częściej do procesu nowotworowego w porównaniu z ogólną populacją, tak jak to wykazano w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych – toczenia układowego, zespołu Sjögrena, RZS, zapalenia wielo- i skórnomięśniowego. Szereg badań przemawia za zwiększoną częstością występowania nowotworów złośliwych u chorych, u których stwierdza się obecność aPL, o czym wspomniano na wstępie. Finazzi i wsp. [13] przeprowadzili prospektywne badania 360 chorych, u których obecne były aPL. W ciągu 4 lat obserwacji u 4 wśród tych osób doszło do powstania nowotworu (3 przypadki chłoniaka i 1 przypadek raka piersi). Zuckerman i wsp. [7] wśród 216 chorych z nowotworami złośliwymi u 22% stwierdzili obecność aCL w porównaniu z 3,4% w grupie kontrolnej. W grupie, w której stwierdzono obecność przeciwciał, 2-krotnie częściej doszło do zakrzepicy. Shved i wsp. [14] wykazali aPL u 7% spośród 1014 osób leczonych z powodu różnych chorób. W grupie chorych z obecnością aPL przeważały przypadki nowotworów złośliwych. Szereg innych autorów miało podobne spostrzeżenia [15], podkreślano także równocześnie, zwiększoną skłonność do zakrzepicy [16–22].

Gómez-Puerta i wsp. [5] dokonali zestawienia danych z piśmiennictwa dotyczących częstości kojarzenia się niektórych nowotworów złośliwych i pojawiania się aPL w surowicy. Szczególnie często obserwowano tę sytuację u chorych z chłoniakami limfatycznymi B komórkowymi (8%), a także z przewlekłą białaczką szpikową (6%). Spośród guzów litych wymieniono najczęściej raka nerki (6%), gruczolakoraka płuc (5%), raka piersi (5%) i szpiczaka (5%).

Przeprowadzono również obserwacje świadczące o „znikaniu” aPL u chorych z nowotworami złośliwymi po skutecznym leczeniu operacyjnym lub farmakologicznym zmian nowotworowych [5,17,19].

Wśród chorych, u których przeprowadzono badania w niniejszej pracy, nie dowiedziono większej częstości występowania aPL w grupie kobiet z rakiem piersi w porównaniu z grupą, w której rozpoznano niezłośliwe choroby gruczołu piersiowego. Dotychczasowe obserwacje objęły jednak zbyt małą liczbę chorych, aby można na ich podstawie wyciągnąć wnioski. Z uwagi na dane z piśmiennictwa należy jednak w każdym przypadku raka piersi przed planowanym zabiegiem operacyjnym wykonywać badania mające na celu wykrycie aPL, aby można było zastosować odpowiednią profilaktykę.

PIŚMIENNICTWO

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1309-1311.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification for definite antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 322-332.
3. Asherson RA, Piette JC, Cervera R. "Primary", "secondary", "catastrophic", and other variants of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, CRC Press, 1996: 249-258.
4. Soltesz P, Szekanecz Z, Vegh J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer. *Haematologia (Budap).* 2000; 30: 303-311.
5. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 35: 322-332.
6. Langer F, Eifrig B, Marx G, et al. Exacerbation of antiphospholipid antibody syndrome after treatment of localized cancer: a report of two cases. *Ann Hematol.* 2002; 81: 727-731.
7. Zuckerman E, Toubi E, Dov Golan T, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer.* 1995; 72: 447-451.
8. Cervera R, Piette JCh, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-1027.
9. Kaźmierczak M, Lewandowski K, Wojtukiewicz MZ, et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2005; 16: 543-547.
10. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003; 107 (23 Suppl 1): I17-I21.
11. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 27-34.
12. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001; 102: V215-V224.
13. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med.* 1996; 100: 530-536.
14. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, et al. A prospective epidemiological study of the occurrence of antiphospholipid antibody; the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis.* 1994; 24: 175-182.
15. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000; 15: 145.
16. de Meis E, Pinheiro VR, Loures MAL, et al. Antiphospholipid detection in lung cancer patients as a thrombosis risk factor. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1107: 51-55.
17. Malnick S, Stoecker Z, Attali M, Geltner D. Anticardiolipin antibodies associated with hypernephroma. *Eur J Med.* 1993; 2: 308-309.
18. Miesbach W, Scharer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 840-844.
19. Rufatti A, Aversa S, Ross T, et al. Antiphospholipid antibody syndrome associated with ovarian cancer. A new paraneoplastic syndrome 2. *J Rheumatol.* 1994; 21: 2162-2163.
20. Schiavo N, Lottermann AL, Costa FP, Staub HL. Antiphospholipid antibodies, thrombosis, and adenocarcinoma. *Clinics.* 2005; 60: 257-258.
21. Vaidya S, Logan JW. Anti-cardiolipin antibodies, Raynaud's phenomenon with digital ischemia, and non small cell carcinoma of the lung. *Scand J Rheumatol.* 2001; 30: 172-174.
22. Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalinghan P. High prevalence of the antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus.* 2003; 12: 112-116.