

Petráková K., Nenutil R., Grell P., Fabián P., Svoboda M., Palácová M., Vyzula R.

Masarykův onkologický ústav, Brno

## Východiska

Přibližně 70% karcinomů prsu exprimuje v době diagnózy estrogenové a/nebo progesteronové receptory (dál jenom: pozitivní estrogenové receptory), které jsou dnes nejdůležitějším a jediným standardně vyšetřovaným prediktivním faktorem pro hormonální léčbu. Výsledky klinických studií opakovaně potvrdily přínos adjuvantní léčby tamoxifenem proti placebu. 5-letá adjuvantní léčba tamoxifenem snižuje mortalitu o 28% a riziko kontralaterálního karcinomu prsu o 50% u žen s pozitivními estrogenovými receptory (1). V současnosti však začínají tamoxifen v adjuvantní léčbě nahrazovat inhibitory aromatázy třetí generace, ke kterým patří anastrozol, letrozol a exemestan. Stanovení molekulárních markerů, které by pomohly predikovat léčebnou odpověď na tamoxifen a byly by vhodné pro rutinní vyšetření, je nanejvýš žádoucí. Mnohé molekulární a genetické markery mohou hrát roli v mechanismu rezistence na léčbu tamoxifenem.

Cílem naší práce bylo najít prediktivní markery rezistence na tamoxifen. Jejich zastoupení by mělo být relativně vysoké ve vzorcích nádorů, které vyrostly při léčbě tamoxifenem ve srovnání s neselektovanými nádory. Následně byly nalezené potenciální markery predikce rezistence validované na souboru vzorků primárních nádorů pacientek, které byly léčeny tamoxifenem v adjuvanci. Ve vzorcích primárních nádorů pacientek, které zrelabovaly v době léčby nebo sledování by měla být frekvence jejich výskytu vyšší.

## Materiál a metody

Z pacientek klinického stadia I-III operovaných pro primární karcinom prsu na MOÚ v letech 1994-1999 byly vyhledány případy léčené v adjuvanci tamoxifenem. Na složených blocích z archivního parafinového materiálu, zahrnujících celkem 179 případů byla provedena imunohistologická stanovení estrogenového receptoru alfa (ER), progesteronového receptoru A+B (PR) a Ki67. Dále byla vyšetřena amplifikace Her-2/neu a genu pro cyklin D1.

## Výsledky

Z klasických prognostických parametrů jsou v jednorozměrné regresní analýze bezpříznakové-

Tabulka č.1.

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)	p-hodnota
Věk	<45 let / >45 let a <60 let	0.58 (0.26; 1.30)	0.187
	>60 let / >45 let a <60 let	1.12 (0.62; 1.99)	0.712
Chemoterapie	ano / ne	1.39 (0.82; 2.38)	0.223
pT	2-3 / 1	1.56 (0.91; 2.66)	0.106
pN	1 / 0	2.09 (1.11; 3.94)	0.022
	2 / 0	4.55 (2.06; 10.05)	<0.001
	3 / 0	2.61 (0.87; 7.83)	0.086
Grade	2 / 1	1.24 (0.63; 2.44)	0.531
	3 / 1	2.30 (1.06; 4.98)	0.035
Stadium	II / I	1.09 (0.50; 2.34)	0.835
	III / I	1.89 (0.86; 4.15)	0.113
	IV / I	3.65 (1.75; 7.61)	0.001
CD1	amplifikace/ bez amplifikace	3.06 (1.70; 5.49)	<0.001
Her 2	amplifikace/ bez amplifikace	2.42 (1.37; 4.27)	0.002
PR	negativní/ pozitivní	2.08 (1.17; 3.70)	0.013
Ki67	nad 20%/ pod 20%	1.60 (0.94; 2.73)	0.086

Tabulka č.2.

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)	p-hodnota
Grade	3 / 2 + 1	1.46 (0.77; 2.76)	0.241
Stadium	III / I+II	2.62 (1.40; 4.91)	0.003
CD1	amplifikace/ bez amplifikace	2.74 (1.51; 4.96)	0.001
HER2	amplifikace/ bez amplifikace	2.11 (1.17; 3.83)	0.014
PR	negativní/ pozitivní	1.61 (0.87; 2.96)	0.128

ho přežití významnými rizikovými faktory přítomnost více než tří uzlinových metastáz (RR=4,5 p<0,001) a grade 3 proti 1+2 (RR=2,3 p=0,035). Z biologických parametrů zvyšují riziko relapsu zejména amplifikace cyklinu D1 (RR=3,06 p<0,001), amplifikace Her-2 (RR=2,4 p=0,002) a negativita PR (RR=2,1 p=0,013)(tabulka č.1) Ve vícerozměrném Coxově regresním modelu však vymizel význam negativity PR (RR=1,6 p=0,128) a vedle klinického stadia III proti I a II (RR=2,6 p=0,003) se uplatnila jen amplifikace cyklinu D1 (RR=2,7 p=0,001) a amplifikace Her-2 (RR=2,1 p=0,014) (tabulka č.2) Pokud byly pacientky s adjuvantní chemoterapií posuzovány odděleně (N=77), žádný z klinickopatologických ani biologických rizikových parametrů nedosáhl statistické významnosti ani v jednorozměrné analýze. Ve vícerozměrné analýze pacientek bez adjuvantní chemoterapie (N=102) se vedle klinického stadia II proti I a II (RR=6,9 p=0,001) uplatnila významně pouze amplifikace Her-2 (RR=4,5 p=0,001).

### **Závěr**

Z klasických prognostických parametrů jsou v jednorozměrné regresní analýze bezpříznakového přežití významnými rizikovými faktory přítomnost více než tří uzlinových metastáz a grade 3 proti gradu 1 a 2. V jednorozměrném modelu zvyšují riziko relapsu z biologických parametrů zejména amplifikace cyklinu D1, amplifikace Her-2 a negativita PR.. Při hodnocení jednorozměrné analýzy je však nutné mít na paměti právě korelaci jednotlivých parametrů. Např. HER-2 pozitivní nádory mají podle naší analýzy ve vyšším procentu pozitivní axilární uzliny a bývají ve vyšším procentu PR negativní. To se projeví v hodnocení ve vícerozměrném Coxově regresním modelu, kde vymizel význam negativity PR a vedle klinického stadia III proti I a II se uplatnila jen amplifikace cyklinu D1 a amplifikace Her-2. Pokud jsme hodnotili pouze pacientky bez adjuvantní chemoterapie významně se uplatnila pouze amplifikace HER-2. Je tedy pravděpodobné že tyto biologické markery souvisí spíše s biologickou agresivitou nádoru, nemusí být specifické pro adjuvantní hormonoterapii tamoxifenem a mohou se uplatnit lépe jako prognostický než prediktivní faktory.