

MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE PRI RAKU DOJK

Tanja Marinko^{1,2}, Vita Dolžan³, Katja Goričar³

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: tmarinko@onko-i.si

Izvleček

Dopolnilno obsevanje bolnic z rakom dojk izboljša preživetje bolnic, hkrati pa lahko povzroča neželene učinke zdravljenja. V raziskavi "Molekularni označevalci odgovora na zdravljenje pri raku dojk", želimo raziskati, kateri genetski označevalci so povezani z neželenimi učinki zdravljenja z obsevanjem na koži in na srcu.

Ključne besede: rak dojk, molekularni označevalci, zdravljenje z obsevanjem, neželeni učinki zdravljenja

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri ženskah (1). Z dopolnilnim obsevanjem bolnic po operaciji raka dojk pomembno izboljšamo lokalno kontrolo bolezni. Kot vsako zdravljenje, ima tudi obsevanje neželene zgodnje in kasne učinke, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja, vendar med bolniki obstajajo razlike v njihovem pojavljanju. Zaenkrat ne poznamo metode, s pomočjo katere bi lahko že pred začetkom zdravljenja napovedali, katere bolnice bodo imele bolj izražene neželene učinke, da bi temu prilagodili zdravljenje z obsevanjem. Nekatere raziskave so že pokazale, da so genomski in plazemski dejavniki (zunajcelični vezikli in miRNA) lahko povezani z odgovorom na zdravljenje z obsevanjem in pojavom neželenih učinkov (2, 3).

"Molekularni označevalci raka dojk" je naslov obširne krovne raziskave, ki je bila s strani Komisije za medicinsko Etiko Republike Slovenije in s strani ustreznih komisij na Onkološkem inštitutu (OI) odobrena leta 2016, ko se je tudi začela. Namen raziskave je prepoznavanje novih molekularnih napovednih dejavnikov odgovora na zdravljenje z obsevanjem pri bolnicah z rakom dojk s pomočjo kliničnih podatkov, parametrov obsevanja, podatkov slikovnih preiskav ter genetskih in plazemskih označevalcev. Raziskava ima retrospektivni in prospektivni del. V okviru retrospektivnega dela raziskave so nekateri rezultati že objavljeni; navedeni so v nadaljevanju (4).

V okviru prospektivnega dela raziskave potekata dva raziskovalna projekta ARRS. Prvi projekt z naslovom "Molekularni napovedni dejavniki odgovora na zdravljenje z obsevanjem pri raku dojk" (J3-1753) poteka od leta 2019 v sodelovanju med OI in Inštitutom za biokemijo in molekularno genetiko Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Drugi projekt z naslovom "Novi pristopi za napovedovanje kardiotoksičnosti pri obsevanju raka dojk" (J3-2527) pa poteka od leta 2020 in poleg obeh že omenjenih

ustanov vključuje še Oddelek za kardiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. V okviru obeh projektov trenutno poteka vključevanje bolnic, prvi rezultati pa bodo objavljeni prihodnje leto.

V retrospektivni raziskavi smo želeli preveriti, ali je genetska variabilnost v antioksidativnih mehanizmi in v mehanizmi popravljanja poškodb DNA s homologno rekombinacijo povezana s tveganjem za pojav poznih neželenih učinkov obsevanja na koži ter na srcu pri raku dojke. Genetska variabilnost lahko povzroči spremembe v delovanju ali izražanju encimov, to pa se odraža v stopnji obrambne sposobnosti celice pred oksidativnim stresom ali v zmožnosti popravljanja DNA ter posledično v izraženosti neželenih učinkov po obsevanju

Materiali in metode

V retrospektivni del raziskave smo vključili 101 bolnico s HER2 pozitivnim zgodnjim rakom dojke, ki so bile zdravljene s trastuzumabom in dopolnilnim obsevanjem. DNA smo izolirali iz brisov ustne sluznice. Za določanje izbranih polimorfizmov v antioksidativnih genih (*CAT*, *SOD2*, *PON1*, *GSTP1*, *HIF1*) in genih, ki sodelujejo pri popravljanju DNA s homologno rekombinacijo (*NBN*, *RAD51*, *XRCC3*) smo uporabili alelno specifični PCR. Za spremljanje poznih neželenih učinkov na koži smo uporabili kriterije CTCAEv.3 in LENT-SOMA, za spremljanje neželenih učinkov na srcu pa nivo NT-proBNP (N-konec pro-B-tipa natriuretičnega peptida), razred NYHA (New York Heart Association) in spremembo LVEF (iztisni delež levega prekata). Povezavo med genetskimi dejavniki in poznimi neželenimi učinki obsevanja smo ovrednotili z uporabo logistične regresije, kjer smo določili razmerje obetov (RO) in 95 % interval zaupanja (IZ).

Rezultati

Večina bolnic je bila obsevana z odmerkom 25×2 Gy (84, 83,2 %), ostale pa s $17 \times$ ali $18 \times 2,5$ Gy. Srednji čas spremljanja bolnic po obsevanju je bil 4,0 (2,6-5,4) leta. Pri 12 (11,9 %) bolnicah so se pojavili pozni neželeni učinki na koži stopnje 2 po lestvici CTCAE, 33 (32,7 %) bolnic pa je poročalo o poznih neželenih učinkih stopnje ≥ 2 po LENT-SOMA kriterijih. Povišan NT-proBNP smo ugotovili pri 36 (35,6 %) bolnicah, višji razred NYHA pri 17 (16,8 %) bolnicah, do poslabšanja LVEF pa je prišlo pri 9 (8,9 %) bolnicah.

Nosilci vsaj enega polimorfnega alela *PON1* rs854560 so imeli redkeje povišan NT-proBNP (RO = 0,34; 95 % IZ = 0,15-0,79; $p = 0,012$), tudi po prilagoditvi za starost ($p = 0,017$). Nosilci vsaj enega polimorfnega alela *PON1* rs662 pa so imeli v univariatni (RO = 4,44; 95 % IZ = 1,85-10,66; $p = 0,001$) in multivariatni ($p < 0,001$) analizi pogostejše povišan NT-proBNP. Nosilci vsaj enega polimorfnega alela *GSTP1* rs1695 so imeli v multivariatni analizi prav tako redkeje povišan NT-proBNP ($p = 0,026$), nosilci vsaj enega polimorfnega alela *CAT* rs1001179 pa v univariatni analizi ($p = 0,012$) in po prilagoditvi za hiperlipidemijo in indeks telesne mase ($p = 0,023$) večje tveganje za višji razred NYHA. Po prilagoditvi za hipertenzijo in sočasno zdravljenje s taksani so imeli nosilci vsaj enega polimorfnega alela *PON1* rs854560 ($p = 0,036$) ter vsaj enega polimorfnega alela *CAT* rs1001179 ($p = 0,049$) večje tveganje za pojav neželenih učinkov obsevanja na koži po kriteriju LENT-SOMA.

Nosilci dveh polimorfnih alelov *XRCC3* rs1799794 so imeli pogostejše pozne neželene učinke na koži (RO = 5,83; 95 % IZ = 1,22-28,00, $p = 0,028$), tudi po prilagoditvi za klinične dejavnike ($p = 0,014$). Nosilci vsaj enega polimorfne alela *XRCC3* rs861539 pa so imeli redkeje neželene učinke na koži (RO = 0,43; 95 % IZ = 0,18-1,00, $p = 0,050$), vendar povezava v multivariatni analizi ni bila več statistično značilna ($p = 0,097$). Nosilci dveh polimorfnih alelov *RAD51* rs12593359 so imeli manjše tveganje za višji razred NYHA (RO = 0,09; 95 % IZ = 0,01-0,79; $p = 0,030$), tudi po prilagoditvi za klinične dejavnike ($p = 0,034$). Nosilci dveh polimorfnih alelov *RAD51* rs1801321 pa so imeli večje tveganje za višji razred NYHA v univariatni (RO = 10,0; 95 % IZ = 1,63-61,33; $p = 0,013$) in multivariatni analizi ($p = 0,027$).

Razprava

S pojavom poznih neželenih učinkov obsevanja na koži so bili v naši raziskavi statistično značilno povezani polimorfizmi *CAT*, *PON1* in *XRCC3*, s pojavom neželenih učinkov obsevanja na srcu pa polimorfizmi *PON1*, *CAT*, *GSTP1* ter *RAD51*.

V raziskavi smo identificirali nove genetske označevalce, povezane s poznimi neželenimi učinki zdravljenja z obsevanjem na koži in na srcu tudi po prilagoditvi za nekatere klinične dejavnike. To bi lahko pripomoglo k boljšemu razumevanju odgovora na zdravljenje in bolniku prilagojenemu zdravljenju pri bolnicah z rakom dojke.

Zahvala

Avtorice prispevka se zahvaljujemo vsem sodelavkam in sodelavcem OI, MF in UKC Lj, ki sodelujejo v raziskavi. Zahvaljujemo se tudi vsem bolnicam, ki so že ali pa še bodo privolile v sodelovanje v raziskavi in s tem omogočile raziskavo.

Raziskovalna sredstva ARRS: J3-1753, ARRS J3-2527 in ARRS P3-0321.

Literatura

1. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1194-220.
2. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017; 9: 313-23.
3. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag* 2018; 14: 137-43.
4. Marinko T, Stojanov Konda JT, Dolžan V, et al. Genetic Variability of antioxidative mechanisms and cardiotoxicity after adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients. *Dis Markers*. 2020; 2020: 6645588.