

PRIMERJAVA SKLADNOSTI IN NAPOVEDNE VREDNOSTI NOVEGA PROLIFERACIJSKEGA PODPISA APIS Z ONCOTYPE Dx PODPISOM TER S KLASIČNO IMUNOHISTOKEMIČNO METODO DOLOČANJA KARAKTERISTIK RAKA DOJK

Nina Privšek, Petra Škerl, Barbara Gazić, Vida Stegel, Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: nprivsek@onko-i.si

Izbira zdravljenja pri raku dojk je odvisna od podtipa raka in tveganja ponovitve. Pri hormonsko pozitivnem (HR+)HER2- podtipu so na tržišču različni testi osnovani na analizi ekspresije genov (za določanje genskega podpisa), ki nam pomagajo pri odločitvi o izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja: samo hormonska terapija (HT) ali kemoterapija in HT (KT-HT). Eden od testov, katerega uporaba je priporočena po mednarodno priznanih smernicah, je Oncotype Dx test. Na tržišču je nov test APIS, namenjen za določanje genskega proliferacijskega podpisa, ki ga je potrebno validirati pred morebitno uporabo v klinični praksi.

Prvi namen raziskave je preučiti skladnost rezultatov metod APIS, klasične imunohistokemične metode (IHK) in Oncotype Dx pri opredelitvi osnovnih značilnosti raka dojk. Drugi namen je preučiti prognostično in prediktivno vrednost metode APIS (za odgovor na sistemsko zdravljenje in prognozo raka dojk) v primerjavi z metodama IHK in Oncotype Dx.

V restrospektivni raziskavi, ki je potekala na Onkološkem inštitutu Ljubljana, smo vključili 99 bolnic s HR+ HER2- rakom dojk stadija I-IIB, primarno zdravljenih z operacijo, ki so pred odločitvijo o vrsti dopolnilnega sistemskega zdravljenja imele opravljen genski podpis Oncotype Dx. Iz vzorcev tumorskega tkiva vklopljenega v parafin smo izolirali RNA, in z uporabo testa Apis Breast Cancer Subtyping Kit, ki temelji na analizi mRNA z metodo RT-qPCR, določili podtip raka in proliferacijski podpis. Rezultate smo primerjali z metodama IHK in Oncotype Dx. Mediana starosti bolnic je bila 55 let (razpon 30-78), 52,5 % je imelo stadij IA, 41,4 % stadij IIA in 6,1 % stadij IIB. Test APIS jih je opredelil kot luminalni A podtip (76,8 %), luminalni B HER2- (23,2 %), pri treh vzorcih test ni uspel. 54,5 % bolnic je bilo pomenopavznih, 52,5 % je prejelo dopolnilno HT z zaviralci aromataze. Ugotovili smo močno korelacijo med testoma APIS in Oncotype Dx glede estrogenskih receptorjev ($\tau_B = 0,601$, $p < 0,001$), progesteronskih receptorjev ($\tau_B = 0,661$, $p < 0,001$) in zmerno korelacijo glede HER2 ($\tau_B = 0,462$, $p < 0,001$). Test APIS je močno koreliral z IHK pri progesteronskih receptorjih ($\tau_B = 0,595$, $p < 0,001$), zmerno pri HER2 ($\tau_B = 0,370$, $p < 0,001$) in šibko pri estrogenskih receptorjih ($\tau_B = 0,202$, $p = 0,015$). Test Oncotype Dx in IHK sta močno korelirala pri progesteronskih receptorjih ($\tau_B = 0,599$, $p < 0,001$), srednje pri HER2 ($\tau_B = 0,356$, $p < 0,001$) in šibko pri estrogenskih receptorjih ($\tau_B = 0,156$, $p = 0,086$). Glede na metodo IHK je bilo 46 bolnic (46,5 %) klinično z visokim tveganjem, glede na metodo Oncotype Dx 23 (23,2 %) in glede na metodo APIS 70 (70,7 %). Pri rezultatu metode Oncotype Dx ($RS \geq 26$) z visokim tveganjem je bilo 22 od 23 bolnic zdravljenih s KT-HT, pri metodi Oncotype Dx $RS < 26$ (nizko tveganje) je 5 bolnic prejelo KT-HT, 70 pa samo HT. Najbolj pravilno je ponovitev bolezni napovedal proliferacijski podpis APIS (vse ponovitve so bile v skupini z visokim tveganjem (9/9), $p = 0,041$), sledila je metoda IHK (3 ponovitve so bile v nizko- in 7 v skupini z visokim tveganjem, $p = 0,062$), najmanj natančna se je izkazala metoda Oncotype Dx ($p = 0,387$; 9 ponovitev je bilo v skupini z nizkim tveganjem ($RS < 26$), 1 ponovitev v skupini z visokim tveganjem ($RS \geq 26$)).

Pokazali smo, da proliferativni indeks APIS opredeli večji odstotek bolnic za bolnice z visokim tveganjem, obenem pa se je to na našem vzorcu izkazalo kot najbolj zanesljiv napovedni test ponovitve med vsemi tremi uporabljenimi testi.

p29