

Walidacja podpisów genowych jako czynnika predykcyjnego dla odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną w raku piersi: badanie w ramach badania klinicznego EORTC 10994/BIG 00-01

Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial

Hervé Bonnefoi, Anil Potti, Mauro Delorenzi, Louis Mauriac, Mario Campone, Michele Tubiana-Hulin, Thierry Petit, Philippe Rouanet, Jacek Jassem, Emmanuel Blot, Véronique Becette, Pierre Farmer, Sylvie André, Chaitanya R Acharya, Sayan Mukherjee, David Cameron, Jonas Bergh, Joseph R Nevins, Richard D Iggo

Lancet Oncol 2007; 8,12:1071-78

Streszczenie

Założenia Autorzy opisali poprzednio ekspresję genów, które są czynnikiem predykcyjnym dla zatrzymania wzrostu i efektu cytotoksycznego *in vitro* zwykle stosowanych cytostatyków. Celem tego badania klinicznego było potwierdzenie zasadności podpisów genowych tych właśnie genów w liczebnych seriach pacjentek z guzami piersi z ujemnymi receptorami estrogenowymi, które były leczone w ramach badania klinicznego III fazy chemioterapią neoadiuwantową.

Metody W badaniu tym porównano schemat niezawierający taksanów (fluorouracyl, epirubicin, cyklofosfamid [FEC w sześciu kursach] ze schematem zawierającym taksany (docetaksel przez trzy kursy z następową epirubicyną z docetakselem [TET] przez trzy kursy) u pacjentek z rakiem piersi, z ujemnymi receptorami estrogenowymi. Podstawowym punktem końcowym w tym badaniu jest różnica w przeżyciu wolnym od progresji na podstawie statusu *TP53* i będzie on opublikowany później. Podpisy genowe, które są czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi, były planowanymi drugorzędowymi punktami końcowymi tego badania i zostały opublikowane w tym doniesieniu. Całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako całkowite zniknięcie guza z nie więcej niż kilkoma rozsianymi komórkami guza znalezionymi przez patologa w preparatach operacyjnych, wykorzystano jako ocenę wrażliwości na chemioterapię. RNA uzyskano z mroźonych preparatów z biopsji wykonanych przy rozpoznaniu i przeprowadzono hybrydyzację z użyciem zestawu do mikromacierzy Affmetrix X3P. Zastosowano kombinację podpisów wrażliwości na poszczególne leki oznaczone *in vitro*, aby uzyskać podpisy charakterystyczne dla schematów FEC i TET. To badanie kliniczne zostało zarejestrowane na stronach internetowych US National Cancer Institute website <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00017095>.

Wyniki Spośród 212 zbadanych pacjentek z guzami piersi z ujemnymi receptorami estrogenowymi wykluczono 87 pacjentek; 125 estrogenowo ujemnych guzów piersi zostało zbadanych (w 55 przypadkach stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną): 66 w grupie leczonej FEC (u 28 stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną) i 59 w grupie leczonej TET (u 27 stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną). Podpisy genowe, charakterystyczne dla danego schematu chemioterapii, znamienne pozwoliły przewidzieć całkowitą odpowiedź patologiczną u pacjentek leczonych odpowiednim schematem ($p < 0,0001$). Czynnikiem predykcyjnym dla FEC miał czułość 96% (27 z 28 pacjentek [95% CI 82-99]), specyficzność 66% (26 z 38 pacjentek [50-79]), pozytywną wartość predykcyjną (PPV) na poziomie 68% (27 z 40 pacjentek [52-80]) i negatywną wartość predykcyjną (NPV) na poziomie 96% (25 z 32 pacjentek [81-99]). Czynnikiem predykcyjnym dla TET miał czułość 93% (25 z 27 pacjentek [77-99]), specyficzność 69% (22 z 32 pacjentek [51-82]), PPV na poziomie 71% (25 z 35 pacjentek [55-84]) i NPV na poziomie 92% (22 z 24 pacjentek [74-98]). Analiza wymiaru guza, stopnia zróżnicowania patologicznego, statusu pachowych węzłów chłonnych, wieku i podpisów charakterystycznych dla danego schematu, wykazały, że podpisy genowe stanowiły jedyne niezależne zmienne, które były czynnikiem predykcyjnym dla osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej, przy wartości $p < 0,01$. Wybór pacjentek z tymi podpisami genowymi zwiększyłby proporcję pacjentek z całkowitą odpowiedzią patologiczną na chemioterapię z 44% do około 77% spośród tych chorych, zbadanych w ramach tego badania klinicznego.

Interpretacja Autorzy uzasadnili zastosowanie podpisów genowych, charakterystycznych dla danego schematu chemioterapii w kontekście wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego. Wysokie NPV dla obydwu podpisów może pozwolić na wczesny wybór pacjentek z rakiem piersi, u których należy rozważyć udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami.

