

Zastosowanie podpisów genowych 70 genów jako czynnika predykcyjnego rokowania u pacjentek z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych: prospektywne badanie łatwego przeprowadzenia w określonej społeczności (RASTER)

Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER)

Jolien M Bueno-de-Mesquita, Wim H van Harten, Valesca P Retel, Laura J van't Veer, Frits S A M van Dam, Kim Karsen berg, Kirsten F L Douma Harm van Tinteren, Johannes L Peterse, Jelle Wesseling, Tin S Wu, Douwe Atsma, Emiel J T Rutgers, Guido Brink, Arno N Floore, Annuska M Glas, Rudi M H Roumen, Frank E Bellot, Cees van Krimpen, Sjoerd Rodenhuis, Marc J van de Vijver, Sabine C Linn

Streszczenie

Założenia Podpisy genowe 70 genów, uzyskane z analizy mikromacierzy, związane z rokowaniem mogą umożliwić precyzyjniejszy wybór pacjentek z rakiem piersi z ujemnymi węzłami chłonnymi do systemowego leczenia uzupełniającego. Głównymi celami tego badania klinicznego (*Microarray Prognostics In Breast Cancer - RASTER*) była prospektywna ocena przydatności podpisów genowych 70 genów związanych z rokowaniem w warunkach opierających się na społeczności i ich wpływ na decyzję co do uzupełniającego leczenia systemowego, kiedy rozważa się je wraz z zaleceniami leczniczymi, pochodzącymi z Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO) oraz innymi zaleceniami.

Metody Pomiędzy styczniem 2004 r. a grudniem 2006 r. 812 kobiet w wieku poniżej 61 lat z pierwotnym rakiem piersi (klinicznie Y1-4N0M0) włączono do tego badania. Świeże próbki guza zostały zdeponowane w 16 szpitalach w Holandii w czasie 1 godziny od operacji. Zebrano czynniki kliniko-patologiczne i przeprowadzono analizę mikromacierzy za pomocą specjalnie przygotowanego zestawu do mikromacierzy, który pozwolił na ocenę indeksu ekspresji mRNA 70 genów, poprzednio zidentyfikowanych jako prognostyczny podpis genowy. Pacjentki, które miały „dobre” podpisy genowe, uznano za mające dobrą prognozę i dlatego oszczędzono im systemowego leczenia uzupełniającego ze związanymi z nim skutkami niepożądanymi, podczas gdy pacjentki ze „złymi” podpisami genowymi uznano za osoby mające złą prognozę i konieczność rozważenia u nich podania systemowego leczenia uzupełniającego. Oceniono zgodność między ryzykiem przewidzianym przez prognostyczne podpisy genowe i ryzyko ocenione przez wskazania kliniczno-patologiczne (np. zalecenia z St Gallen, Nottingham Prognostic Index i Adjuvant! Online).

Wyniki Spośród 585 pacjentek spełniających kryteria włączenia, 158 zostało wyłączonych z badania, ponieważ nie powiodło się badanie próbek i miały miejsce nieprawidłowe procedury związanych z badaniem (n=30). Prognostyczne podpisy genowe sporządzono u 427 pacjentek. Prognostyczny podpis genowy zidentyfikował 219 (51%) pacjentek z dobrą prognozą i 208 (49%) ze złą prognozą. Według zaleceń

Dutch CBO zidentyfikowano 184 pacjentki (43%) ze złą prognozą, których liczba nie by ła zgodna z ustaleniami dokonanymi za pomocą prognostycznych podpisów genowych u 128 pacjentek (30%). Onkolodzy zalecili leczenie adiuwantowe u 203 pacjentek (48%) na podstawie zaleceń CBO Dutch, u 265 (62%) pacjentek, je śli zastosowano zalecenia i podpisy genowe, i u 259 pacjentek (61%), je śli zastosowano zalecenia i prognozę ustaloną na podstawie podpisów genowych i preferencje pacjentek co do sposobu leczenia -wszystkie te czynniki wzięto razem pod uwagę. Na podstawie Adjuvant! Online zidentyfikowano więcej pacjentek ze złą prognozą niż za pomocą samych podpisów genowych (294 [69%]), co nie by ło zgodne z liczbą podpisów genowych, świadczących o złym rokowaniu (160 [37%]). Wytyczne z St Gallen zidentyfikowa ły 353 pacjentki (83%) ze złą prognozą i podpisami genowymi, a niezgodność między złą prognozą na podstawie zaleceń a podpisami genowymi mia ła miejsce u 168 (39%). Nottingham Prognostic Index pozwolił na identyfikację 179 (42%) pacjentek ze złą prognozą i podpisami genowymi, a niezgodność wystąpi ła u 117 (27%) pacjentek. **Wnioski** Zastosowanie prognostycznych podpisów genowych jest łatwe w holenderskich szpitalach. Decydowano się na systemowe leczenie uzupełniające mniej często, kiedy stosowano bardziej restrykcyjne zalecenia Dutch CBO w porównaniu z zaleceniami dawanymi ostatecznie po zastosowaniu prognostycznego podpisu genowego. Dla innych zbadanych zaleceń podawano mniej uzupełniających chemioterapii wówczas, kiedy stosowano wy łącznie dane z prognostycznych podpisów genowych, co mo że uchronić pacjentki przed skutkami niepo żądanymi i potwierdzić wcze śniejsze ustalenia. Badania kliniczne w przyszłości powinny ocenić, czy zastosowanie prognostycznych podpisów genowych mo że poprawić prze życie, czy też sprawić, że przy takim samym prze życiu uniknie się niepotrzebnego uzupełniającego leczenia systemowego, bez wpływu na prze życie pacjentek, a następnie powinny zająć się oceną czynników, które biorą pod uwagę lekarze, zalecając uzupełniające leczenie systemowe.