

Abstrakt

Úvod: Karcinom prsu patří mezi nejčastější nádorové onemocnění žen, jehož incidence celosvětově stoupá. Díky neustále se zdokonalujícím diagnostickým metodám, celoplošnému mamografickému screeningu a komplexní léčbě došlo v posledních letech ke snížení mortality. Je známo, že úspěšnost léčby závisí na časnosti diagnostiky karcinomu. Proto je snahou vědců hledat a optimalizovat laboratorní diagnostiku nádorů pomocí sérových či tkáňových nádorových markerů. Zatím však neexistuje biomarker vhodný pro screening nebo diagnostiku časného stadia karcinomu prsu.

Cíl studie: Naším hlavním cílem bylo studovat klasické nádorové markery a celou řadu dalších molekul spojených s procesem karcinogeneze, a to markery angiogeneze a lymfangiogeneze, růstové faktory, multifunkční proteiny a proteázy, s cílem zhodnotit jejich přínos pro posouzení agresivity nádoru, rozsah chirurgického výkonu, volbu následné terapie a záchyt recidivy. Dílčími cíli bylo porovnat předoperační hladiny těchto vybraných biomarkerů (CEA, CA 15-3, CYFRA 21-1, TPA, TK, MonoTotal, VEGF, EGF, IGF-1, IGF-BP3, Osteopontin, Osteoprotegerin, Matrixové metaloproteinázy MMP-2 a MMP-9) mezi skupinou pacientek s maligním a benigním onemocněním prsu. U nemocných s malignitou jsme hodnotili hladiny biomarkerů v závislosti na klinickém stadiu a v závislosti na stavu lymfatických uzlin a jejich přínos pro určení rozsahu chirurgického výkonu. Dalším cílem bylo navrhnout optimální algoritmus vyšetření biomarkerů pro záchyt recidivy a posledním cílem bylo zhodnotit celkové přežití (OS) a přežití do progresu (PFS) u nemocných s karcinomem prsu.

Soubor a metodika: Jednalo se o prospektivní nerandomizovanou studii, do které bylo zařazeno 206 nemocných s primárně chirurgicky léčeným karcinomem prsu a 43 pacientek s benigním nálezem v prsu (kontrolní skupina) v období od června 2012 do června 2015 s následným sledováním nemocných 4 roky a 5 měsíců.

Pacientky s malignitou (N=206) byly dále rozděleny dvojitým způsobem, a to, podle klinických stadií z hlediska prognózy na skupinu A (stadium I), skupinu B (stadium IIA) a skupinu C (stadium IIB a III) a podle stavu lymfatických uzlin a typu výkonu v axile na skupinu 1 až 4, přičemž 1. skupinu tvořily pacientky s negativní sentinelovou uzlinou, 2. skupinu tvořily pacientky s pozitivní sentinelovou uzlinou bez dokončení disekce axily, 3. skupinu pacientky s pozitivní sentinelovou uzlinou a dokončenou disekcí axily, a 4. skupinu pacientky s primární disekcí axily. U všech nemocných byl proveden jeden krevní náběr ráno před operací. Ze vzorků byly stanoveny hladiny vybraných biomarkerů (viz výše). Výsledky byly statisticky zpracovány a hodnoceny statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami. Dále byly stanoveny prognosticky využitelné biomarkery ve vztahu k přežití do progresu (PFS) a k celkovému přežití (OS).

Výsledky: U biomarkerů CEA, CA 15-3 a CYFRA 21-1 byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi předoperačními hladinami u maligní a benigní skupiny (CEA **1.3 vs. 0.8 ng/mL, $p < 0,0001$** , CA 15-3 **12.0 vs. 9.0 kIU/L, $p = 0,0037$** , CYFRA 21-1 **1.3 vs. 1.0 $\mu\text{g/L}$, $p = 0.0289$**). Při hodnocení hladiny biomarkerů v maligní skupině podle klinického stadia byl mezi skupinou A a B zjištěn statisticky významný rozdíl pouze u CEA (**1.1 vs. 1.6 ng/mL, $p = 0.0299$**) a mezi skupinami B a C u TPA (**28 vs. 46.5 IU/L, $p = 0.0081$**), CYFRA 21-1 (**1.4 vs. 1.72 $\mu\text{g/L}$, $p = 0.0004$**) a MonoTotal (**51.25 vs. 63.35 IU/L, $p = 0.0232$**). U nádorového markeru CA 15-3 nebyl

mezi skupinami dle klinického stadia zjištěn statisticky významný rozdíl. Při hodnocení hladiny biomarkerů mezi skupinami 1 až 4, tedy v závislosti na stavu lymfatických uzlin byly zjištěny statisticky významně vyšší hladiny **IGF-1 (195 ng/ml, p = 0.0337 vs. 157 ng/ml)** a **VEGF (166 ng/ml, p = 0.0438 vs. 69.4 ng/ml)** u pacientek s pozitivní sentinelovou uzlinou oproti pacientkám s negativní sentinelovou uzlinou, avšak rozdíl mezi hladinami IGF-1 a VEGF u pacientek s negativní SN a pozitivní SN u méně agresivního nádoru, u kterých nebyla dokončena axilární disekce, prokázán nebyl. Na menším souboru nemocných s pozitivní sentinelovou uzlinou byl prokázán statisticky významný rozdíl hladin MMP-2 (byly nižší). Dále bylo z výsledků odvozeno, že pro záchyt recidivy či progresu je nejlepší kombinace nádorových markerů CA 15-3 a CYFRA 21-1, naproti tomu stanovení CEA je bezcenné.

Dále bylo prokázáno, že statisticky významně kratší celkové přežití (OS) a přežití do progresu (PFS) má skupina C (stadium IIB a III), která má horší prognózu proti skupině A (stadium I) a B (stadium IIA). Stejný výsledek má i skupina 4 (pacientky s primární disekcí axily), avšak bez statistické významnosti. Dále bylo prokázáno, že nemocné, které podstoupily dokončení disekce axily v případě nálezu metastatické sentinelové uzliny z peroperační biopsie (skupina 3) mají pouze o 1% lepší čas do progresu (PFS) a o 8% lepší přežití (OS) než skupina 2, která disekci axily nepodstoupila. Tento výsledek je bez statistické významnosti.

Z našich výsledků byly dále zjištěny statisticky významné rozdíly v přežívání (OS) v maligní skupině v závislosti na hladinách TPA, TK a CYFRA 21-1. Rozdíly v přežívání v závislosti na hladinách ostatních tumor markerů a růstových faktorů (CA 15-3, CEA, MonoTotal, OPN, OPG, IGF-BP3, IGF-1, EGF a VEGF) nebyly shledány jako statisticky významné.

Dále bylo prokázáno, že předoperační hodnoty všech nádorových markerů nad cut off (CA15-3, CEA, TPA, TK, MonoTotal), nad medián (CYFRA 21-1, Osteopontin, Osteoprotegerin, MMP2, MMP9) a pod medián (IGF-BP3, IGF-1, EGF a VEGF) u nichž je hodnota Hazard ratio ≥ 1 znamená kratší PFS a OS.

Závěr: Naše práce prokázala, že vyšetření určitých biomarkerů, resp. jejich kombinace by mohlo být opodstatněné v klinické praxi, zejména v časně diagnostice recidivy (předpověď recidivy onemocnění s předstihem několika měsíců před zobrazovacími metodami) či progresu karcinomu prsu, ale i v případě pokročilejších stadií pro zintenzivnění dispenzární péče, případně změnu onkologické léčby, nicméně tato tvrzení si vyžadují ověření v rozsáhlejší klinické studii. Kombinace více biomarkerů zvyšuje senzitivitu záchytu recidivy. V naší práci se ukázala jako slibná kombinace CA 15-3 a CYFRA 21-1. V procesu rozhodování chirurgického výkonu v axile stojí za zvážení využití stanovení biomarkerů IGF-1 a VEGF u pacientek se suspektními axilárními uzlinami, pro jejich schopnost lymfangiogeneze a tím diseminaci nádoru lymfatickými cestami. Statistickým hodnocením našeho souboru bylo ve shodě s literárními údaji dále prokázáno, že staging je nejdůležitějším prognostickým faktorem z hlediska progresu nádorového onemocnění a celkového přežití obecně, což se nám podařilo potvrdit.

Klíčová slova: karcinom prsu – prognostické faktory – biomarkery – přežití do progresu (PFS) – celkové přežití (OS)