

Wartość predykcyjna i prognostyczna stężeń biomarkerów proliferacji i transformacji nowotworowej: receptora naskórkowego czynnika wzrostu 3, kinazy tymidynowej 1 i kinazy Aurory A u chorych na raka piersi poddanych chemioterapii przedoperacyjnej.

Słowa kluczowe : piersć; nowotwór; rak; rak piersi; chemioterapia neoadjuwantowa; neoadjuwant; przedoperacyjna; chemioterapia; biomarker; surowica; biomarker surowiczy; predykcyjny; prognostyczny; marker; marker surowiczy; ELISA; receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 3; HER3; HER 3; ERBB 3; ErbB3; kinaza; kinaza tymidynowa 1; TK1; TK 1; kinaza Aurora A; AURORA A; Aurora; AURKA;

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym oraz stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet na świecie. Szacuje się, że w 2020 r. na świecie zdiagnozowano ponad 2,26 miliona nowych przypadków raka piersi u kobiet, a prawie 685 tysięcy kobiet zmarło z powodu tego nowotworu. Dzięki udoskonaleniu metod diagnostyki obrazowej, wprowadzeniu powszechnego i darmowego programu badań przesiewowych oraz zastosowania nowoczesnych terapii celowanych przed leczeniem chirurgicznym, obecnie wskaźniki przeżycia 5 – letniego w krajach wysokorozwiniętych sięgają 90%. Jednak u części chorych wyniki leczenia wciąż nie są zadowalające. Problemem pozostaje ogromna zmienność komórek nowotworowych, wciąż nieznana biologia oraz mechanizmy oporności na leczenie personalizowane. Konieczne jest poszukiwanie nowych czynników predykcyjnych. Szczególnie interesujące są biomarkery pochodzące z komórek nowotworowych, których zmiany stężeń w surowicy krwi pozwolą na przewidzenie skuteczności leczenia. Jedną z koncepcji jest analiza enzymów proliferacyjnych, które mogłyby stanowić jednocześnie punkt uchwytu terapii przeciwnowotworowych.

Celem pracy była ocena klinicznej użyteczności oznaczania przed leczeniem: receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 3 (HER3), kinazy tymidynowej 1 (TK1) i kinazy Aurora A (AURKA) w surowicy krwi chorych na raka piersi zakwalifikowanych do leczenia neoadjuwantowego

Badaniem objęto grupę 119 kobiet chorych na raka piersi zakwalifikowanych do leczenia neoadjuwantowego, u których zabezpieczono surowice przed rozpoczęciem leczenia. Grupę kontrolną stanowiło 47 losowo wybranych kobiet zdrowych. Badane markery oznaczano w

surowicy metodą immunoenzymatyczną ELISA. Analizie poddano cechy kliniczne: wiek, stadium zaawansowania wg. TNM, ekspresję receptorów: estrogenowego (ER), progesteronowego (PGR), naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), Ki67, stopień złośliwości histologicznej, podtyp biologiczny oraz stopień odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe w klasyfikacji RCB.

Po wykonaniu oznaczeń w grupie badanej uzyskano stężenia markerów: HER3 537 – 10500 pg/mL mediana 1162 pg/mL; AURKA 1,93 – 14,80 ng/mL mediana 5,26 ng/mL; TK1 0,21 - 4,20 pmol/mL mediana 0,95 pmol/mL. Całkowitą odpowiedź patologiczną (PCR) uzyskano u 41 chorych (34,45%). W analizie jednoczynnikowej wykazano istotną statystycznie zależność PCR od stopnia złośliwości histologicznej G ($p=0,0078$), podtypu biologicznego ($p=0,0003$). Stwierdzono statystycznie istotną zależność PCR od stężenia AURKA ($p=0,039$). W analizie wieloczynnikowej wykorzystano model regresji logitowej z PCR jako zmienną zależną. Model zbudowano w oparciu o parametry kliniczne mogące mieć wpływ na odpowiedź na leczenie – stopień zaawansowania w klasyfikacji TNM, stopień złośliwości histologicznej G oraz status receptorów definiujących podtyp biologiczny nowotworu – ER, PGR, HER2 i Ki67. Stwierdzono wpływ stężenia AURKA $\geq 4,75$ ng/mL na szansę uzyskania PCR (OR: 3,5; 95%CI: 1,2-10,1; $p = 0,0023$) ponadto brak przerzutu w węzłach chłonnych N0 (OR: 0,503; 95% CI: 0,263-0,965; $p = 0,039$), brak ekspresji PGR (OR: 0,104; 95% CI: 0,038-0,284; $p < 0,001$) i Ki67 $>20\%$ (OR: 5,44; 95% CI: 1,24-23,9; $p < 0,025$). Nie stwierdzono zależności stężeń markerów od badanych cech kliniczno-patologicznych.

Wyniki uzyskane w pracy sugerują przydatność kliniczną oznaczania AURKA w surowicy chorych na raka piersi przed leczeniem neoadjuwantowym dla przewidzenia uzyskania PCR. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia obserwowanych zależności.