

**Doniesienia wstępne • Preliminary report****Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej 21 genowego wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu (*recurrence score*) we wczesnym raku piersi.  
Doniesienie wstępne**Janusz Pawłęga<sup>1</sup>, Paweł Różanowski<sup>1</sup>, Lucyna Rudnicka-Sosin<sup>2</sup>

*Porównanie wyników testu Oncotype DX z danymi klinicznymi dotyczącymi 2 chorych na raka piersi, z grupy tzw. średniego ryzyka nawrotu, wskazuje, że test ten może mieć istotne wartości prognostyczne i predykcyjne.*

*Szczególnie wartościowa jest wskazówka co do ewentualnej uzupełniającej chemioterapii.*

*W naszych warunkach przeszkodą dla stosowania testu jest jego stosunkowo wysoka cena, tj. około 10 573 PLN/test. Z tego powodu wskazane byłoby opracowanie podobnego molekularnego testu rokowniczego przez polskie ośrodki naukowe.*

**Prognostic and predictive value of the 21 gene recurrence score assay  
in breast cancer – preliminary report**

*A comparison of the results of the Oncotype DX test with the clinical data of 2 patients with node-negative estrogen receptor positive early breast cancer has shown that 21 gene recurrence score assay has both a prognostic and a predictive value, especially regarding adjuvant chemotherapy.*

**Słowa kluczowe:** wskaźnik ryzyka nawrotu, wczesny rak piersi, wartość prognostyczna i predykcyjna, uzupełniająca chemioterapia

**Key words:** recurrence score, prognostic, adjuvant chemotherapy

Obserwowany ostatnio spadek umieralności z powodu raka piersi jest następstwem zarówno postępów we wczesnej diagnostyce tego nowotworu, jak i postępów w leczeniu, zwłaszcza systemowym [1]. Jednakowoż nowoczesne leczenie systemowe jest bardzo kosztowne i nie pozbawione efektów ubocznych. Istnieje więc konieczność jego indywidualizacji i selekcji chorych, którzy rzeczywiście mogą odnieść korzyści z zastosowanego leczenia [2].

Temu celowi służą oznaczenia receptorów hormonalnych przed planowaną hormonoterapią, czy też ekspresji HER 2 przed leczeniem trastuzumabem.

Począwszy od 2004 r. duże zainteresowanie wzbudza test diagnostyczny Oncotype DX, określający prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu u chorych na wczesnego raka piersi (I i II stopień zaawansowania) oraz korzyści, jakie te chore mogą odnieść z chemioterapii.

Test ten zalecany jest u kobiet bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych, z dodatnimi receptorami estrogenowymi.

Opracowany i wykonywany przez Genomic Health Inc. U.S.A test określa ekspresję 21 genów, wyodrębnionych z blozków parafinowych, zawierających raka piersi usuniętego w czasie tumorektomii, mastektomii czy też punkcji gruboigłowej [3]. Wskaźnik ten pozwala na podjęcie bardziej precyzyjnej decyzji odnośnie leczenia.

**Cel pracy**

Celem pracy jest retrospektywna analiza wartości prognostycznej i predykcyjnej testu Oncotype DX poprzez porównanie jego wyników z danymi klinicznymi dotyczącymi chorych na raka piersi.

**Materiał i metody**

Materiał stanowiły blozki parafinowe chorych na raka piersi, poddanych w latach 1994-2003 radykalnej mastektomii w II Klinice Chirurgicznej w Krakowie, a następnie kontrolowanych i leczonych w Katedrze i Klinice Onkologii CM UJ. Oceny koncentracji RNA w 16 blozkach dokonano w Pracowni Diagnostyki Molekularnej Centrum Onkologii w Gliwicach [4].

W związku z ograniczeniami finansowymi, pozwalającymi na przeprowadzenie w Genomic Health Inc., USA jedynie 2 testów Oncotype DX, z pomocą dr L. Rudnickiej-Sosin wyselekcjonowano blozki 3 chorych o największej koncentracji RNA, które przesłano do Genomic Health w celu dalszej analizy.

<sup>1</sup> Katedra Onkologii

<sup>2</sup> Katedra Patomorfologii  
Collegium Medicum UJ

Ekspresja panelu 21 genów została określona za pomocą reakcji RT-PCR. Wyniki ekspresji powyższych genów przedstawione zostały w postaci tzw. *recurrence score* (wskaźnika ryzyka nawrotu nowotworu). Im wyższe wartości *recurrence score* w skali 0-100, tym większe zagrożenie niepowodzeniem leczenia.

Określono również ryzyko przerzutów odległych w ciągu 10 lat od rozpoznania, przy wyłącznej hormonoterapii oraz chemiohormonoterapii, jak i korzyści, jakie chora mogła odnieść z chemioterapii.

Podano również wartości ekspresji genów dla receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2.

## Wyniki

Ocena ekspresji panelu 21 genów dla Oncotype DX powiodła się u 2 chorych.

### Przypadek 1

Dotyczy chorej, która w momencie zachorowania miała 63 lata. W grudniu 1994 r. rozpoznano u niej raka piersi lewej o zaawansowaniu T2aN1b=II. 19 grudnia 1994 r. wykonano u niej mastektomię radykalną m. Patey. Wynik badania histopatologicznego nr 12886697: Katedra Patomorfologii CM UJ *Carcinoma ductale infiltrans mammae B III, 6 węzłów chłonnych bez przerzutów raka (0/6). Receptory estrogenowe (+), receptory progesteronowe (-)*.

10 marca 1995 r. rozpoznano u niej wznowę w bliżniej i przerzuty do węzłów chłonnych lewostronnych. Wykonano reoperację m. Halsted. Wynik badania histopatologicznego nr 225097-100: *Infiltratio chronica cutis. Carcinoma metastaticum lymphonodi 6/7. Zlecono wówczas hormonoterapię tamoksyfemem.*

W styczniu 1996 r. rozpoznano przerzuty do wątroby. Wynik BAC (Nr 232412) – *cellulae et foci ca.* Na proponowaną wówczas chemioterapię nie wyraziła zgody. Nadal leczona hormonalnie tamoksyfemem.

19 czerwca 1996 r. wystąpiło złamanie patologiczne szyjki kości udowej oraz wysiew skórny na ścianie klatki piersiowej. Chora w złym stanie ogólnym została zdyskwalifikowana od leczenia systemowego.

22 sierpnia 1996 r., 18 miesięcy od momentu zachorowania, nastąpił zgon chorej.

Wyniki testu Oncotype DX przedstawiały się następująco: *recurrence score* (wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu) wynosił 100. Jest to najwyższa z możliwych wartości (skala 0-100) [5].

Chora należała do grupy wysokiego ryzyka niepowodzenia, a zagrożenie przerzutami odległymi w ciągu 10 lat obserwacji wynosiło 34%, z 95% przedziałem ufności od 23% do 44%. Zastosowanie uzupełniającej hormonoterapii (tamoksyfem + CMF) u analizowanej chorej mogło istotnie zmniejszyć ryzyko rozsiewu, z 34% do około 12% [6].

Ekspresja genów związanych z receptorami estrogenowymi wynosiła 7,7, co przemawiało za koniecznością zastosowania u omawianej chorej uzupełniającej hormonoterapii antyestrogenami (wskaźnik pozytywny przy wartościach powyżej 6,5 [7].

Chora miała również wysoki wskaźnik receptora HER 2 (powyżej 13,0), co przemawia za koniecznością leczenia jej trastuzumabem (wskaźnik pozytywny powyżej 11,5) [8].

### Przypadek 2

Dotyczy chorej, która w momencie zachorowania miała 67 lat. W czerwcu 2003 r. rozpoznano u niej raka piersi lewej o zaawansowaniu T2a N0=II.

16 czerwca 2003 r. wykonano u chorej mastektomię radykalną m. Patey. Wynik badania histologicznego nr 151 60 95 (Katedra Patomorfologii CM UJ): *Carcinoma ductale infiltrans BII. pT2. Lymphonodi sine metastasibus 0/III, RE=60%, RP=80%*. Ekspresja białka HER2=1(+). Chorej zlecono uzupełniająco tamoksyfem oraz 6 cykli chemioterapii CMF (ze względu na pT2). Hormonoterapię tamoksyfemem zakończyła w 2008 r. Ostatnie badanie kontrolne 21 stycznia 2010 r. nie wykazało podejrzanych zmian.

Wyniki testu Oncotype DX przedstawiały się następująco: *recurrence score* (wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu) wynosił 14. Chora należała do grupy niskiego ryzyka nawrotu (wskaźnik poniżej 18) [5], a ryzyko przerzutów odległych w ciągu 10 lat obserwacji wynosiło 9%, z 95% przedziałem ufności od 6% do 11%.

Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii CMF nie powinno u niej przynieść istotnych korzyści.

Ekspresja genów związanych z receptorami estrogenowymi wynosiła 9,9, tj. powyżej 6,5, co przemawiało za koniecznością uzupełniającej hormonoterapii antyestrogenami.

Wskaźnik ekspresji receptora HER2 był negatywny i wynosił 3,6 (wskaźnik pozytywny 9,6 – wskaźnik pozytywny powyżej 11,5. Przemawiało to za brakiem potrzeby leczenia trastuzumabem.

## Dyskusja

Oznaczane dotychczas standardowo czynniki rokownicze u chorych na raka piersi z grupy tzw. średniego ryzyka nawrotu (brak przerzutów do węzłów chłonnych pachowych pT >2 cm lub stopień złośliwości G2-3 lub zatry z komórek guza w naczyniach wokół guza lub wiek mniejszy od 35 lat czy też przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy, brak nadekspresji lub amplifikacji HRE2) nie przynoszą odpowiedzi na pytanie, które z chorych odniosą korzyść z uzupełniającej chemioterapii [9, 10]. Taką odpowiedź mogą przynieść molekularne testy rokownicze, których przedstawicielem jest Oncotype DX [11]. Komercyjnie dostępny test Oncotype DX oparty jest na ocenie ekspresji 21 genów, za pomocą reakcji RT-PCR w bloczkach parafinowych. Test polecany jest u chorych na pomenopauzalnego raka piersi, leczonych uzupełniająco tamoksyfemem, bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych, z dodatnimi receptorami estrogenowymi [3]. Największą wartość ma test wykonywany do 5 lat od momentu rozpoznania raka piersi [12]. Wiąże się to z koncentracją RNA w bloczkach parafinowych, która

może być oceniona metodą przez nas opracowaną [4]. Metoda ta okazała się skuteczna u 2 na 3 badane chore.

Zasadniczą informacją podawaną przez test Oncotype DX jest tzw. *recurrence score* (wskaźnik ryzyka nawrotu nowotworu). Wartość tego wskaźnika poniżej 18 wskazuje na brak korzyści z zastosowanej chemioterapii [5].

Taka sytuacja zaistniała w opisywanym przez nas 2. przypadku, gdzie chora zgodnie z wynikami testu nie powinna otrzymywać uzupełniającej chemioterapii CMF. Istotne korzyści z połączenia hormonoterapii z uzupełniającą chemioterapią odnoszą chore ze wskaźnikiem ryzyka 31 i więcej [6]. Dotyczyło to opisanego przez nas 1. przypadku, gdzie brak uzupełniającej chemioterapii, przy wskaźniku najwyższym z możliwych, tj. 100, mógł przyczynić się do zgonu chorej w 18. miesiącu od nawrotu zachorowania.

Test Oncotype DX określa również precyzyjnie ekspresję genów związanych z receptorami estrogenowymi i progesteronowymi.

Wskaźnik dla receptorów estrogenowych powyżej 6,5 i progesteronowych powyżej 5,5 przemawia za ich wartościami dodatnimi [3].

Obie omawiane chore miały pozytywne wartości receptorów estrogenowych, co uzasadniało ich leczenie tamoksyfenem.

Istotną wartością testu Oncotype DX jest również podawanie wskaźnika HER2, co precyzuje wskazanie do leczenia trastuzumabem.

Wartości wskaźnika HER2 powyżej 11,5 przemawiają za koniecznością tego leczenia [8]. Sytuacja ta dotyczyła omawianego przez nas 1 przypadku.

Niewątpliwą wadą testu Oncotype DX, zwłaszcza w naszych warunkach, jest jego cena, która aktualnie wynosi 3776 USD/test, tj. około 10 573 zł/test.

W USA wartość testu zwraca większość towarzystw ubezpieczeniowych. Trudno u nas oczekiwać takiej decyzji ze strony NFZ. W tej sytuacji warto byłoby zachęcić polskie ośrodki naukowe do opracowania podobnego testu.

## Wniosek

21 genowy wskaźnik nawrotu nowotworu (*recurrence score*) może mieć istotną wartość prognostyczną i predykcyjną u chorych na raka piersi z grupy średniego ryzyka nawrotu.

**Prof. dr hab. med. Janusz Pawłęga**  
Katedra Onkologii  
Collegium Medicum UJ  
ul. Śniadeckich 10  
31-531 Kraków

## Piśmiennictwo

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-92.
2. Hayes DF. Markers for predicting and evaluating response to therapy for breast cancer. ASCO, 2008 Educational Book. ASCO, Alexandria Va, 2008, 30-4.
3. Paik S, Shak S, Tang G i wsp. Multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
4. Jarzab M, Rózanowski P i wsp. Optimization of the method of RNA isolation from paraffin blocks to assess gene expression in breast cancer. *Pol J Pathol* 2008; 59: 85-91.
5. Albain K, Barlow W, Shak S i wsp. Prognostic and predictive value of the 21 Gene Recurrence Score Assay in Postmenopausal Node-Positive, Estrogen-Receptor Positive Breast Cancer. *Lancet Oncology* 2010; 11: 55-65.
6. Paik S, Tang G, Shink S i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-34.
7. Paik S, Tang G., Shink S. i wsp. Expression of the 21 gene in the recurrence score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSA BP study B14of node negative receptor positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; ASCO Annual Meeting Proceeding, 23, 16S, 510.
8. Baehner FL, Achacoso NS, Maddala T i wsp. HER2 assessment in a large Kaiser Permanente case-control study: Comparison of fluorescence *in situ* hybridisation and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. 2008, ASCO Breast Cancer Symposium, 41.
9. Goldhirsh A i wsp. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1509.
10. Wełnicka-Jaśkiewicz M. Zalecenia dotyczące uzupełniającego leczenia wczesnego raka piersi. Sprawozdanie z XI Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 292-4.
11. Radecka B. Spotkania po ASCO 2009. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 394-406.
12. Watanabe R. Genomic Health Inc. – informacje osobiste, 2009.

Otrzymano: 2 marca 2010 r.

Przyjęto do druku: 19 kwietnia 2010 r.