

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα πολυγονιδιακά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου νόσησης (polygenic risk scores-PRSs) αποτελούν ένα υποσχόμενο κλινικό εργαλείο στην εξατομικευμένη διαχείριση του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, έχει αναπτυχθεί ένα PRS που περιλαμβάνει 313 πολυμορφισμούς (PRS₃₁₃) το οποίο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες Ευρωπαϊκής καταγωγής. Πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι το PRS₃₁₃ συνδέεται με κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου που σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση και χαμηλή επιθετικότητα. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν έχουν εξεταστεί στους διαφορετικούς πληθυσμούς. **Σκοπός:** Να ελέγξουμε την συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού, καθώς και με τον κίνδυνο θανάτου, στον πληθυσμό γυναικών της Κρήτης. **Μέθοδοι:** Χρησιμοποιήθηκαν γονοτυπικά και κλινικά δεδομένα από 667 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, με καταγωγή από την Κρήτη που συμμετέχουν στην μελέτη ασθενών/μαρτύρων Crete Cancer Genetics Program. Εξετάστηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθή όγκου χρησιμοποιώντας λογιστική παλινδρόμηση. Ελέγχθηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τον κίνδυνο θανάτου, χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox, εξετάστηκε επίσης το μοντέλο που περιλαμβάνει το PRS₃₁₃, τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου και το είδος της θεραπείας που χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή. **Αποτελέσματα:** Το υψηλό PRS₃₁₃ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού θετικό στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER-θετικός), προγεστερόνης (PR-θετικός) και με όγκους χαμηλής επιθετικότητας (low-grade). Στο μοντέλο Cox φαίνεται ότι η αυξημένη τιμή του PRS313 σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου (HR, 95% CI: 0.96, 0.78-1.18), χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Όταν εντάσσονται στο μοντέλο τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου και η θεραπεία, το HR (95% CI) του PRS₃₁₃ γίνεται 1.00 (0.77-1.30). **Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το PRS₃₁₃ συνδέεται με χαρακτηριστικά του όγκου που σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην ολική επιβίωση. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν μελλοντικά να αξιοποιηθούν στην καλύτερη διαχείριση της ασθένειας και τις στρατηγικές πρόληψης.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Κρίστια Γιάγκου, PhD
Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
Email: kristiay@cing.ac.cy

Οι γυναίκες Ελληνικής καταγωγής με υψηλό polygenic risk score (PRS₃₁₃) αναπτύσσουν όγκους με καλή πρόγνωση.

Γιάγκου Κ.¹, Μιχαηλίδου Κ.¹, Γεωργούλιας Β.², Μαυρουδής Δ.³, Σαλούστρος Ε.⁴

¹Μονάδα Βιοστατιστικής, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, ²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Κρήτη, Ελλάδα, ³Παθολογική-ογκολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, Ελλάδα, ⁴Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια, και η προδιάθεση νόσησης επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μέχρι στιγμής, μία πληθώρα γενετικών παραλλαγών έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού. Μεγάλης κλίμακας μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (genome-wide association studies) οδήγησαν στην ανακάλυψη γενετικών πολυμορφισμών που εμφανίζονται σε μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό (>1%) και σχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο του μαστού (<1.5-φορές αύξηση κινδύνου)^{1,2}. Η συνδυαστική δράση των κοινών πολυμορφισμών, σε ένα πολυγονιδιακό μοντέλο εκτίμησης κινδύνου νόσησης, το Polygenic Risk Score (PRS), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού³. Τα PRSs αποτελούν ένα υποσχόμενο κλινικό εργαλείο στην εξατομικευμένη διαχείριση της ασθένειας^{4,5}.

Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί ένα PRS που περιλαμβάνει 313 πολυμορφισμούς (PRS₃₁₃) το οποίο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες Ευρωπαϊκής καταγωγής⁶. Πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι το PRS₃₁₃ συνδέεται με κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου που σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση και χαμηλή επιθετικότητα. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν έχουν εξεταστεί στους διαφορετικούς πληθυσμούς⁷.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ελεγχθεί η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού, καθώς και με τον κίνδυνο θανάτου, στον πληθυσμό γυναικών της Κρήτης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο υπό μελέτη πληθυσμός: Μελέτη «Μαρτύρων-Ασθενών» Crete Cancer Genetics Program, CCGP study, που περιλαμβάνει 667 γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και 332 γυναίκες μάρτυρες, με καταγωγή από την Κρήτη. Η γονοτύπηση έγινε με Oncoarray-500K. Για τον σκοπό της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν γονοτυπικά και κλινικά δεδομένα από τις 667 ασθενείς.

Στατιστική ανάλυση: Υπολογίστηκε το PRS₃₁₃ στην κάθε γυναίκα χρησιμοποιώντας την πιο κάτω φόρμουλα:

$$PRS = \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_kx_k + \beta_{313}x_{313}$$

Όπου, x_k είναι ο αριθμός των αλληλίων κινδύνου για το SNP_k που φέρει το κάθε άτομο, και κυμαίνεται από 0-2, και β_k το μέγεθος επίδρασης του αλληλίου κινδύνου όπως υπολογίστηκε προηγουμένως⁶.

Εξετάστηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθή όγκου χρησιμοποιώντας λογιστική, (τακτική, πολυωνυμική) ή γραμμική παλινδρόμηση. Στην συνέχεια, ελέγχθηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τον κίνδυνο θανάτου, χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Εξετάστηκε επίσης το μοντέλο που περιλαμβάνει το PRS₃₁₃, τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου και το είδος της θεραπείας που χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή.

Όλες οι αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας την γλώσσα προγραμματισμού R (version 4.3.3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον **Πίνακα 1** φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετέχουν στην μελέτη CCGP. Αρχικά εξετάστηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τα με τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθή όγκου στον πληθυσμό της Κρήτης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το υψηλό PRS₃₁₃ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού θετικό στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER-θετικός), προγεστερόνης (PR-θετικός) καθώς επίσης και με όγκους που αναπτύσσουν οι ασθενείς χαμηλής επιθετικότητας (low-grade) (**Πίνακας 1**).

Στην συνέχεια εξετάστηκε η συσχέτιση του PRS₃₁₃ με τον κίνδυνο θανάτου. Στο μοντέλο Cox φαίνεται ότι η αυξημένη τιμή του PRS₃₁₃ σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου (HR, 95% CI: 0.96, 0.78-1.18), χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά (p-value=0.7). Όταν εντάσσονται στο μοντέλο τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου και το είδος της θεραπείας που χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή, το HR (95% CI) του PRS₃₁₃ γίνεται 1.00 (0.77-1.30) (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 1. Συσχέτιση του του PRS ₃₁₃ με τα κλινικά χαρακτηριστικά στην μελέτη CCGP.			
Χαρακτηριστικά	Αριθμός ατόμων (%)	PRS OR (95% CI)	P-value
Ηλικία Διάγνωσης			
Μέση τιμή (τυπική απόκλιση): 55.9 (12.7)	Age as Continuous:	0.49 (0.19-1.26)	0.14
<40	73 (11)	1.02 (0.79-1.31)	0.89
≥40-50	167 (25.1)	1.13 (0.94-1.37)	0.2
≥50-60	151 (22.7)	1.02 (0.84-1.24)	0.85
≥60	275 (41.3)	Κατηγορία αναφοράς	
Υποδοχείς οιστρογόνων (ER)		1.45 (1.22-1.74)	3.42E-05
ER-αρνητικός	176 (26.4)		
ER-θετικός	483 (72.5)		
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		7 (1.1)	
Υποδοχείς προγεστερόνης (PR)		1.27 (1.08-1.50)	0.005
PR-αρνητικός	198 (29.7)		
PR-θετικός	458 (68.8)		
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		10 (1.5)	
HER2		0.86 (0.70-1.04)	0.128
HER2-αρνητικός	531 (79.7)		
HER2-θετικός	120 (18)		
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		15 (2.3)	
Λεμφαδενική επέκταση		0.96 (0.82-1.12)	0.6
Αρνητικός	247 (37.1)		
Θετικός	402 (60.4)		
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		17 (2.6)	
Tumour Grade (επιθετικότητα)			
1	49 (7.4)	Κατηγορία αναφοράς	
2	279 (41.9)	1.04 (0.77-1.40)	0.8
3	276 (41.4)	0.83 (0.61-1.12)	0.22
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		62 (9.3)	
Τακτική παλινδρόμηση / Ordinal regression		0.82 (0.70-0.95)	0.01
Μέγεθος του όγκου			
≤2cm	248 (37.2)	Κατηγορία αναφοράς	
>2cm και ≤5cm	322 (48.3)	0.92 (0.78-1.09)	0.33
>5cm	62 (9.3)	0.86 (0.65-1.13)	0.27
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		34 (5.1)	
Μορφολογία του όγκου			
Ductal	541 (81.2)	Κατηγορία αναφοράς	
Lobular	56 (8.4)	1.03 (0.79-1.36)	0.81
Mixed	19 (2.9)	0.87 (0.56-1.37)	0.56
Άλλο	43 (6.6)	0.74 (0.55-1.01)	0.06
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		7 (1.1)	
Στάδιο του όγκου (TNM)			
0 (in-situs)	2 (0.3)	Δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση	
Στάδιο I		Κατηγορία αναφοράς - multinomial	
Στάδιο II	138 (20.7)		
Στάδιο III	334 (50.2)	1.01 (0.83-1.23)	0.89
Στάδιο IV	138 (20.7)	0.90 (0.71-1.14)	0.37
Στάδιο IV	36 (5.4)	0.98 (0.68-1.41)	0.93
Δεν υπάρχουν πληροφορίες		18 (2.7)	

OR: Odds ratio; CI: Confidence Intervals

Πίνακας 2. Συσχέτιση του του PRS ₃₁₃ , των κλινικών χαρακτηριστικών και της θεραπείας με τον κίνδυνο θανάτου στην μελέτη CCGP.					
Χαρακτηριστικά	Unadjusted HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI) ¹	P-value	Adjusted HR (95% CI) ²
PRS-313	0.96 (0.78- 1.18)	0.7	1.01 (0.79-1.29)	0.94	1.00 (0.77-1.30)
Ηλικία Διάγνωσης			1.01 (0.99-1.03)	0.34	1.01 (0.99-1.03)
Υποδοχείς οιστρογόνων (ER)					
ER-αρνητικός	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
ER-θετικός	0.48 (0.31-0.73)	0.00078	0.66 (0.33-1.34)	0.25	1.40 (0.57-3.42)
Υποδοχείς προγεστερόνης (PR)					
PR-αρνητικός	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
PR-θετικός	0.45 (0.30-0.69)	0.0002	0.35 (0.17-0.69)	0.0025	0.36 (0.16-0.85)
HER2					
HER2-αρνητικός	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
HER2-θετικός	0.84 (0.45-1.55)	0.6	0.22 (0.08-0.57)	0.0018	0.18 (0.07-0.48)
Λεμφαδενική επέκταση					
Αρνητικός	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
Θετικός	6.84 (3.13-14.93)	1.42E-06	6.12 (2.56-14.59)	4.47E-05	4.95 (2.04-11.98)
Tumour Grade (επιθετικότητα)					
1	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
2	0.89 (0.38-2.07)	0.8	0.44 (0.18-1.13)	0.09	0.51 (0.20-1.34)
3	1.54 (0.67-3.54)	0.3	0.52 (0.20-1.35)	0.18	0.53 (0.20-1.39)
Μέγεθος του όγκου					
1 : ≤2cm	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
2 : >2cm και ≤5cm	2.32 (1.23- 4.36)	0.009	1.72 (0.85-3.45)	0.13	1.49 (0.74-3.03)
3 : >5cm	7.37 (3.64-14.94)	3.03E-08	5.86 (2.59-13.28)	2.27E-05	3.88 (1.64-9.22)
Χημειοθεραπεία (adjuvant)					
Όχι	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
Ναι	0.23 (0.15-0.35)	6.94E-12			0.47 (0.24-0.90)
Ορμονοθεραπεία					
Όχι	Κατηγορία αναφοράς				Κατηγορία αναφοράς
Ναι	0.16 (0.10-0.24)	< 2e-16			0.25 (0.12-0.51)
Στάδιο (TNM)					
Στάδιο I	Κατηγορία αναφοράς				
Στάδιο II	1.41 (0.55-3.62)	0.47			
Στάδιο III	5.15 (2.06-12.88)	4.67E-04			
Στάδιο IV	26.27 (10.39-66.44)	5.06E-12			

Στο (1) στο μοντέλο περιλαμβάνονται το PRS₃₁₃ και τα κλινικά χαρακτηριστικά, ενώ στο (2) περιλαμβάνονται το PRS₃₁₃, τα κλινικά χαρακτηριστικά και το είδος της θεραπείας. HR: Hazard ratio

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι το υψηλό PRS₃₁₃ φαίνεται να σχετίζεται με όγκους με καλύτερη πρόγνωση, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην ολική επιβίωση.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες Ευρωπαϊκής καταγωγής, και έδειξαν ότι το υψηλότερο PRS₃₁₃ και άρα ο υψηλότερος κίνδυνος νόσησης από καρκίνο του μαστού δεν συνεπάγεται με χειρότερη πρόγνωση^{7,8}. Ωστόσο, οι γυναίκες με υψηλότερο PRS₃₁₃ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού, καθώς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από την ασθένεια⁷.

Μελλοντικά, θα πρέπει να εξεταστεί ο συνδυασμός του PRS₃₁₃ με επιδημιολογικούς παράγοντες για ένα πιο ολοκληρωμένο μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου νόσησης από καρκίνο του μαστού. Το μοντέλο αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για καλύτερη διαχείριση της ασθένειας και για να καθοδηγήσει πιο στοχευμένες στρατηγικές πρόληψης στον πληθυσμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το PRS₃₁₃ συνδέεται με χαρακτηριστικά του όγκου που σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην ολική επιβίωση, και είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της πιο πρόσφατης μεγάλης μελέτης⁷. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν μελλοντικά να αξιοποιηθούν στην καλύτερη διαχείριση της ασθένειας και τις στρατηγικές πρόληψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Michailidou K, et al Nature 2017
- Michailidou K, et al. Nat Genetics 2015
- Pashayan N, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2020
- Pashayan N, et al. JAMA Oncol. 2018
- Shieh Y, et al. JNCI 2017
- Mavaddat N, et al. Am J Hum Genet. 2019
- Lopes Cardozo JMN, et al. J Clin Oncol. 2023
- Holm J, et al. J Clin Oncol. 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ