

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ TROP-2 ΣΤΟΝ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Χ. Γλαβά¹, Λ. Ψαρίδη¹, Σ. Καλαντζάκης¹, Σ. Περιστεράκη², Σ. Λανίτης², Β. Σαμαράς¹, Θ. Θεοδοσόπουλος³

¹ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΝΕΕΣ, Αθήνα, ² Β' Χειρουργική Κλινική, Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΝΕΕΣ, Αθήνα, ³ Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC) είναι μια επιθετική μορφή καρκίνου του μαστού με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Το 2020 ο FDA (Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων) ενέκρινε το Trogelny (sacituzumab gonitescan-hziy), ένα ADC (Antibody-drug Conjugate) φάρμακο που στοχεύει στο Trop2, για τη θεραπεία του μεταστατικού TNBC. Το Trop2 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Βιβλιογραφικά, φαίνεται ότι η υπερέκφραση του Trop2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε συμπαγείς όγκους. Σκοπός της μελέτης

Η αξιολόγηση του TROP-2 ως προβλεπτικού και προγνωστικού δείκτη στον TNBC.

Υλικό και Μέθοδοι

Μετρήθηκε ανοσοϊστοχημικά η έκφραση του Trop2 σε τομές παραφίνης 59 TNBC με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος. Η εν λόγω έκφραση αξιολογήθηκε με τη μέθοδο H-score και τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σε 4 κατηγορίες έκφρασης (0 = αρνητικό, 1 = ασθενής, 2 = μέτρια, 3 = έντονη) με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η έκφραση συσχετίστηκε με γνωστούς προγνωστικούς δείκτες με σκοπό να μελετηθεί η αξία του Trop2 ως προγνωστικού δείκτη.

Αποτελέσματα

Από τα 59 δείγματα TNBC που εξετάσθηκαν, 6 (10,2%) έδειξαν έκφραση 0, 16 (27,1%) έκφραση 1, 21 (35,6%) έκφραση 2 και 16 (27,1%) έκφραση 3. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ grade 2 και 3 ή χαμηλού (<15%) και υψηλού (>15%) Ki67.

Συμπεράσματα

Το 62,7% των TNBC εμφανίζουν μέτρια έως έντονη έκφραση του Trop2, ως εκ τούτου πολλές TNBC ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από θεραπείες που στοχεύουν στο Trop 2. Η έκφραση του Trop2 δεν φαίνεται να μπορεί να αναδείξει ομάδες υψηλότερου κινδύνου μεταξύ των TNBC.

CONTACT

Χρυσούλα Γλαβά
Κοργιαλένιο Μπενάκειο ΝΕΕΣ Αθήνα
Email: chryssa@hotmail.com
Phone: 6936071175

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC) αποτελεί περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού. Είναι μια επιθετική μορφή καρκίνου του μαστού με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Η χημειοθεραπεία αποτελεί το βασικό παράγοντα της θεραπείας του, δεδομένου ότι ο TNBC δεν ανταποκρίνεται σε φάρμακα ορμονικής θεραπείας ή σε φάρμακα που στοχεύουν στο HER2.

Το 2020 ο FDA (Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων) ενέκρινε το Trogelny (sacituzumab gonitescan-hziy), για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό TNBC, οι οποίες έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες. Το Trogelny είναι ένα ADC (Antibody-drug Conjugate) φάρμακο. Τα ADC φάρμακα είναι σύνθετα μόρια που αποτελούνται από ένα αντισώμα συνδεδεμένο με ένα βιολογικά ενεργό κυτταροτοξικό μόριο.

Το Trop2 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Βιβλιογραφικά, φαίνεται ότι η υπερέκφραση του Trop2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε πολλούς συμπαγείς όγκους.

Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του TROP-2 ως προβλεπτικού και προγνωστικού δείκτη στον TNBC.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μετρήθηκε ανοσοϊστοχημικά η έκφραση του Trop2 σε τομές παραφίνης 53 TNBC με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος κουνελιού, κλώνος EP431 (Cell Marque Corporation, Η.Π.Α.).

Η εν λόγω έκφραση ποσοτικοποιήθηκε με τη μέθοδο H-score και τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες έκφρασης (0-60 = ασθενής, 61-180 = μέτρια, 181-300 = έντονη).

Η έκφραση συσχετίστηκε με γνωστούς προγνωστικούς δείκτες και με τα κλινικά στοιχεία των ασθενών του δείγματος.

Αρχικά η στατιστική ανάλυση βασίσθηκε σε περιγραφικά μέτρα. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιεγράφηκαν μέσω απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκε ο αριθμός των μη ελλειπουσών δεδομένων (N), ο μέσος, η τυπική απόκλιση, η διάμεσος, το μέγιστο και το ελάχιστο. Για την ανάλυση DFS και OS χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές ανάλυσης επιβίωσης. Στην ανάλυση του χρόνου έως την υποτροπή, event ορίστηκε η μετάσταση το LR ή ο θάνατος από κάθε αιτία. Για την συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών με τον χρόνο έως την υποτροπή, χρησιμοποιήθηκε το Log-Rank test και το Cox proportional hazards model. Στην Overall Survival ανάλυση δεν έγιναν συσχέτισεις λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. Το H-score συσχετίστηκε με τις κατηγορικές μεταβλητές με την βοήθεια του t-test και του one-way ANOVA test. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε ίσο με $\alpha = 0.05$. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το STATA 15.1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εξετάσθηκαν συνολικά 53 ιστολογικά δείγματα ασθενών με TNBC, μέσης ηλικίας 63 ετών (από 32 έως 93) οι οποίες παρακολουθούσαν για μέσο χρονικό διάστημα 23 μηνών (από 3 έως 123 μήνες). Κλινικά, κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς ήταν κυρίως σταδίου I (n=14) και II (n=32), ενώ τοπικά προχωρημένοι καρκίνοι, σταδίου III (n=6) και μεταστατικοί, σταδίου IV (n=1) ήταν λιγότεροι.

Από τις ασθενείς του δείγματος, η πλειοψηφία (n=41) έλαβε χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή μετά από χειρουργείο) και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 4 εμφάνισαν τοπική υποτροπή, 3 απομακρυσμένη μετάσταση και συνολικά 3 κατέληξαν από τη νόσο.

Ιστολογικά, τα νεοπλάσματα ήταν κυρίως NST (n=45) καρκινώματα, βαθμού κακοήθειας (Grade) 2 (n=17) και 3 (n=35), τα περισσότερα (n=41) με Ki-67 \geq 15% (μέση τιμή=25%, από 10 έως 90%).

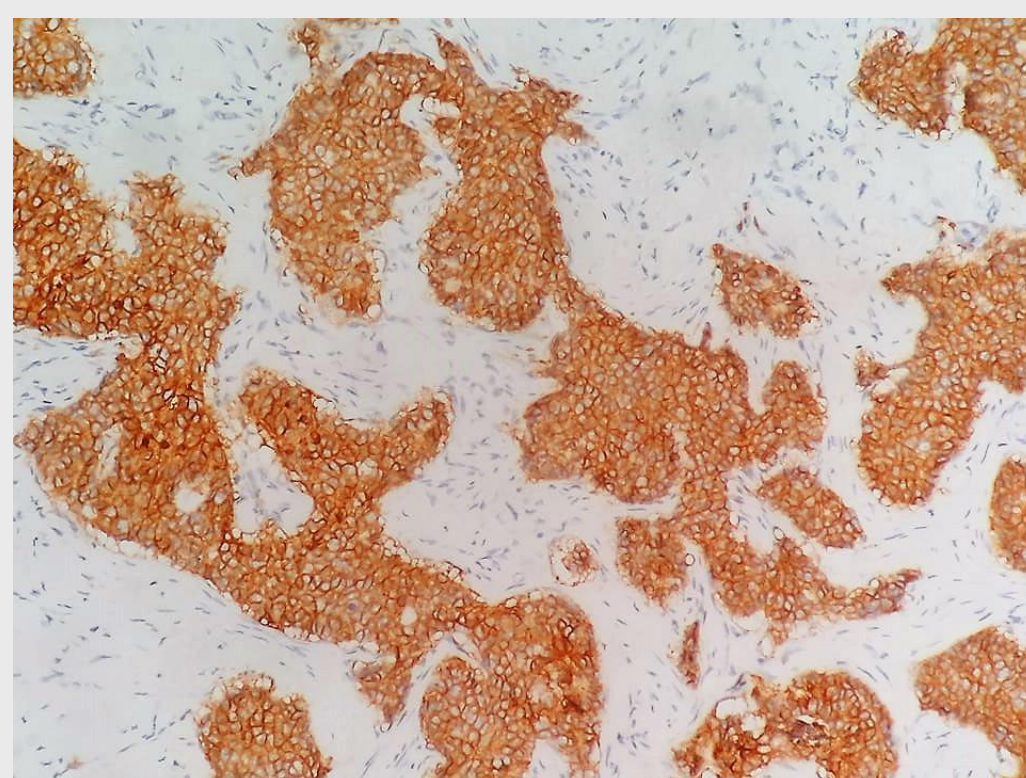
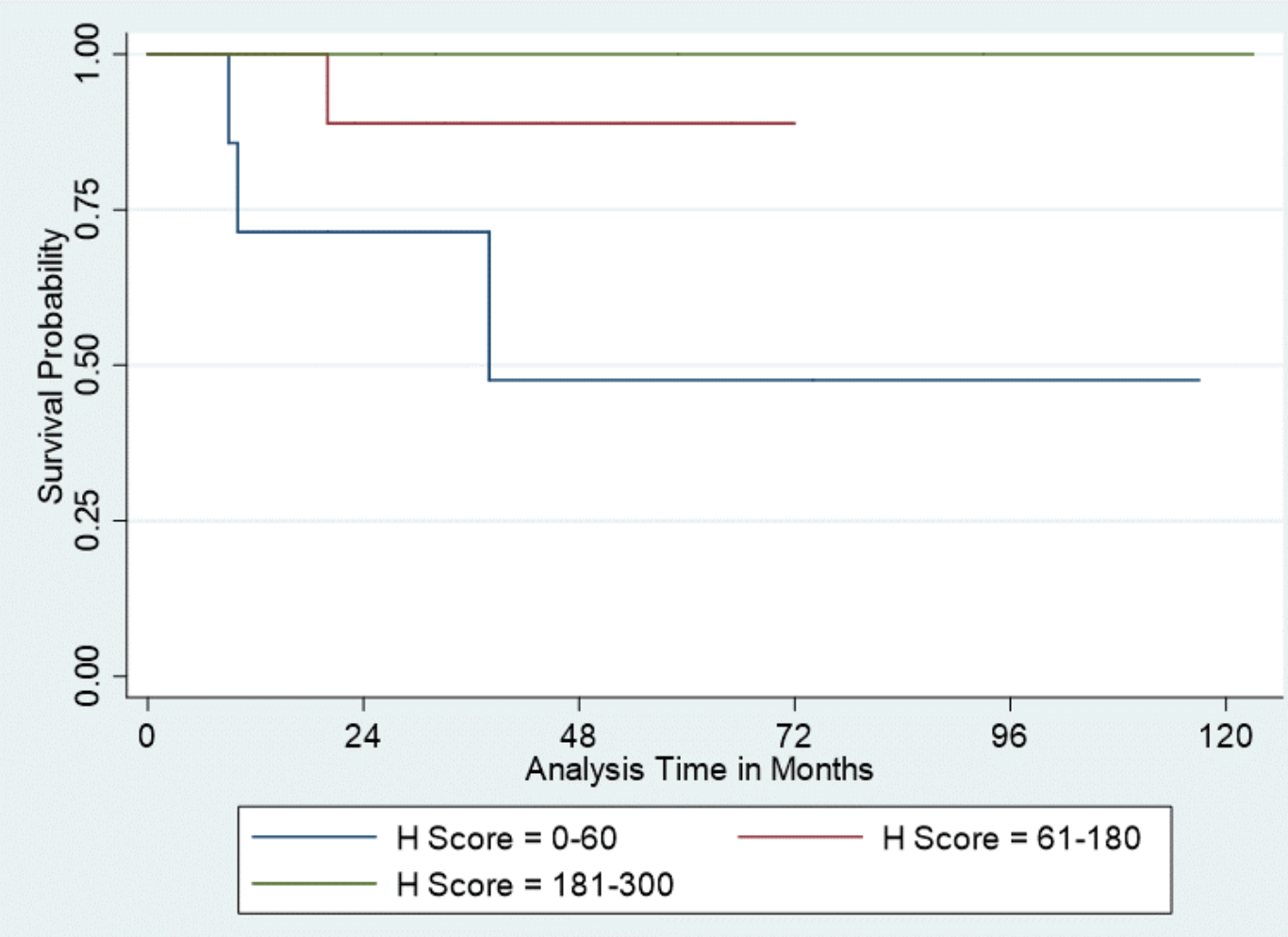
Από τα 53 TNBC του δείγματος, τα 41 εμφανίζουν μέτρια έως έντονη έκφραση του Trop 2. (Γράφημα 1)

H Score	Freq.	Percent	Cum.
0-60	12	22.64	22.64
61-180	24	45.28	67.92
181-300	17	32.08	100.00
Total	53	100.00	

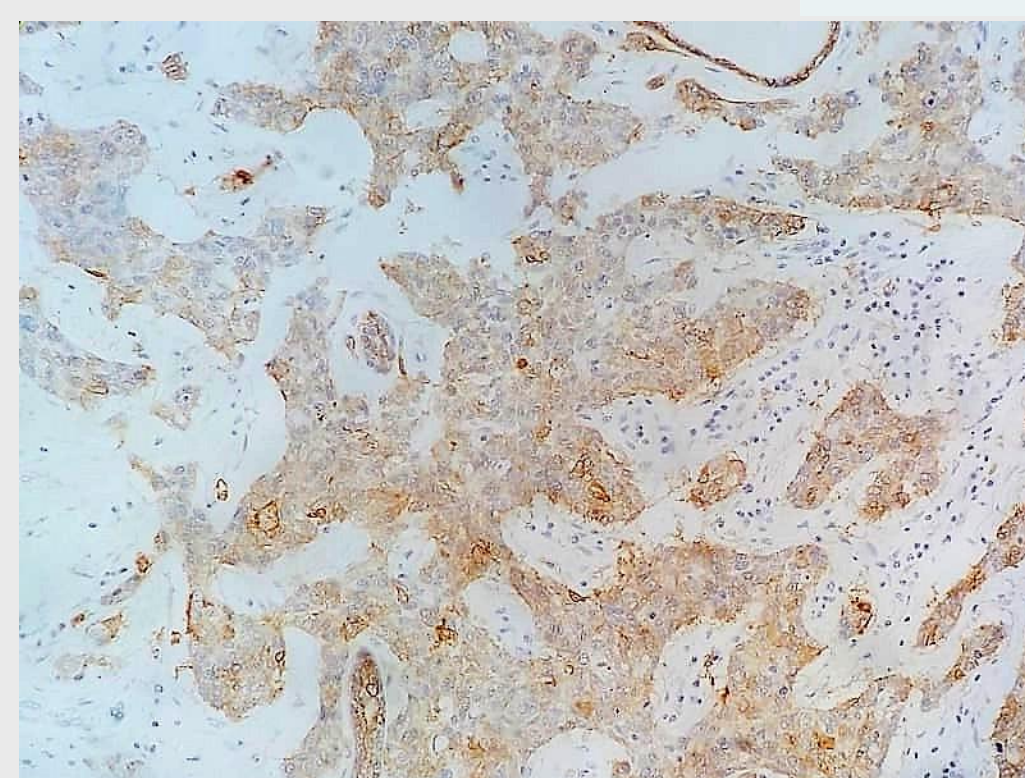
Τα TNBC Grade 3 έχουν μικρότερο H-Score σε σχέση με τα Grade2, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν τεκμηριώνεται στατιστικώς σημαντικά (p-value = 0.1458).

Grade	N	Mean	SD	Min	Max	P-value
2	18	168.889	81.792	5	280	0.1458
3	35	130.314	93.894	0	300	

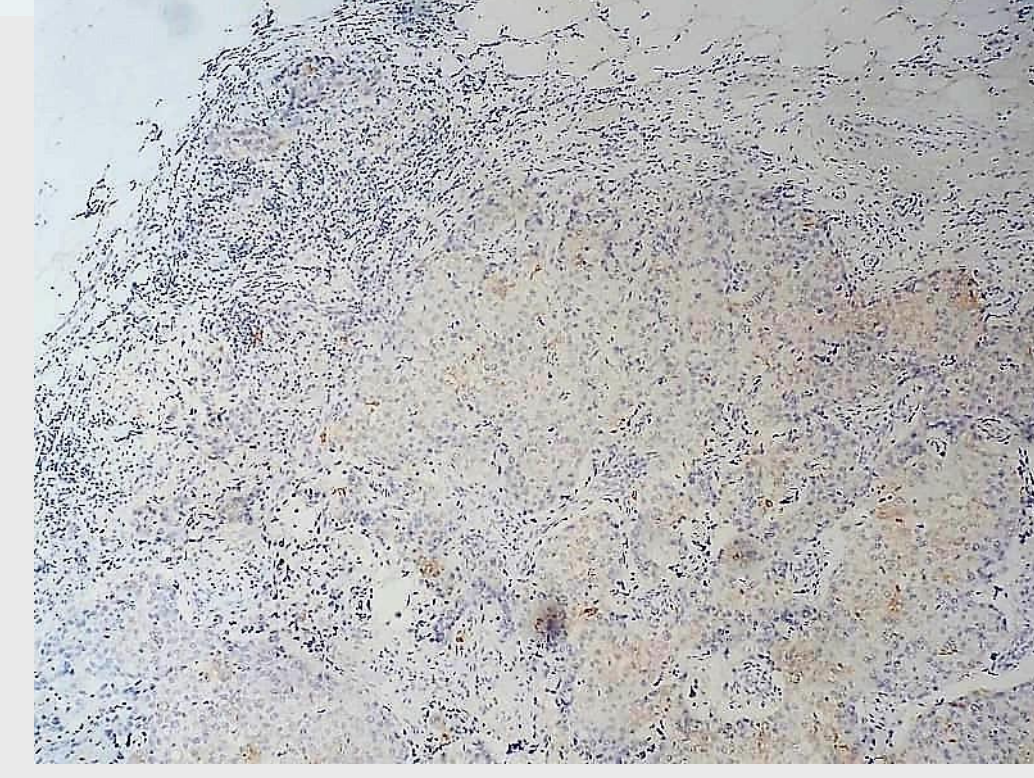
Γράφημα 1: Overall Survival Kaplan Meier Estimate by H-Score Categories



Trop2 έντονη έκφραση



Trop2 μέτρια έκφραση



Trop2 ασθενής έκφραση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά τη συσχέτιση με το Ki67, παρατηρείται μία γραμμική τάση: όσο το H-Score αυξάνει το Ki67 γίνεται μικρότερο. Άρα οι δύο μεταβλητές είναι αρνητικά συσχετισμένες, όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

H-Score	N	Mean	SD	Min	Max	P-value
0-60	12	42.083	29.423	10	80	0.2647
61-180	24	34.583	21.815	10	90	
181-300	17	27.647	20.319	10	80	

Ο κίνδυνος υποτροπής διαφέρει ανάλογα με το H-Score Group. Για να ποσοτικοποιήσουμε τον κίνδυνο χρησιμοποιήσαμε Cox Model με τις κατηγορίες του H Score.

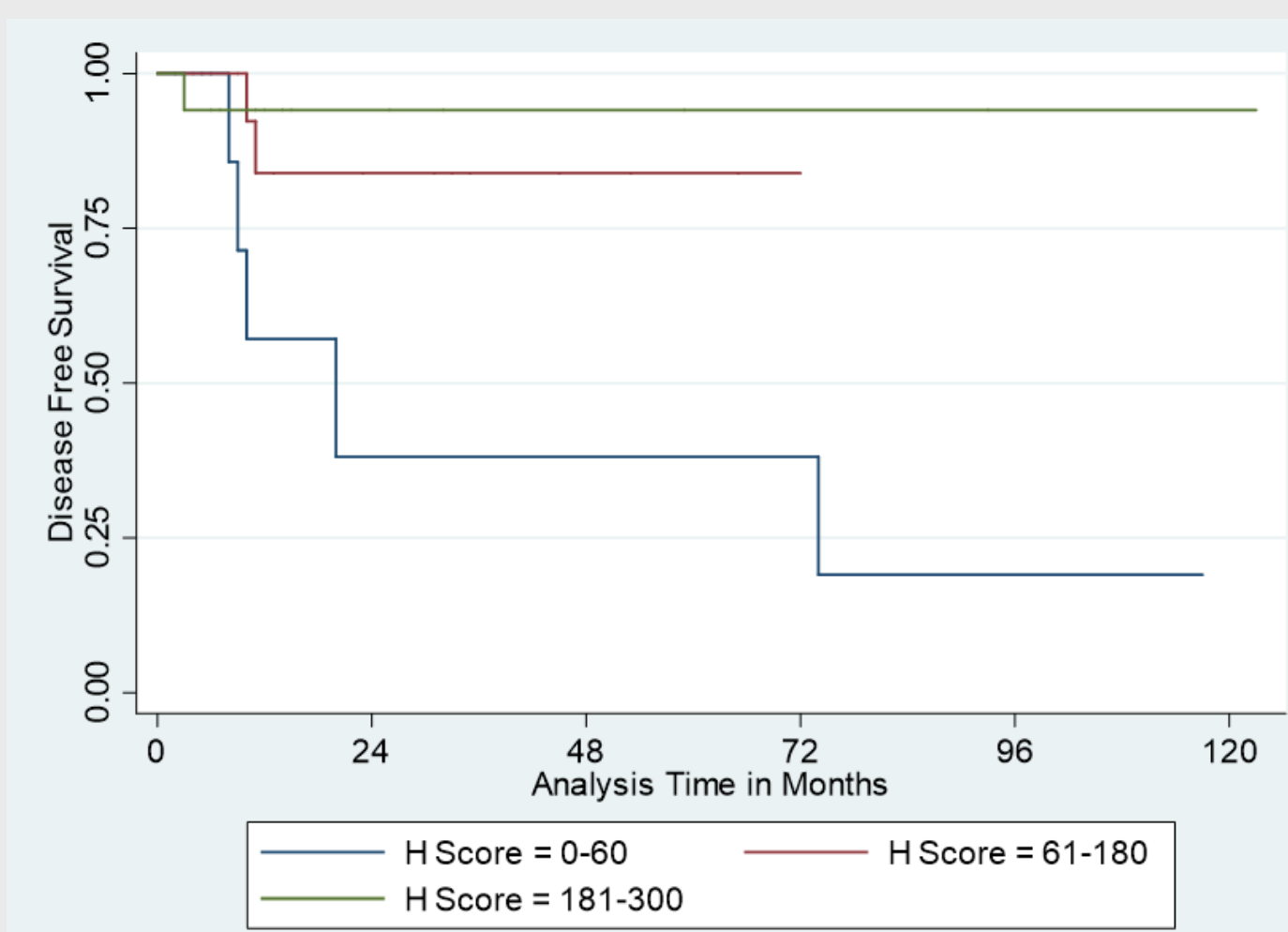
Hscore	Observed	Expected	P-value
0-60	5	1.77	0.0167
61-180	2	3.22	
181-300	1	8	
Total	8	8	

Συγκεκριμένα, στις ασθενείς με H-Score 0-60 (κίτρινο χρώμα), σύμφωνα με τον χρόνο παρακολούθησης και υπό την υπόθεση ότι η επιβίωση δεν διαφέρει ανάμεσα στις ομάδες αναμέναμε να συμβούν 1.77 υποτροπές, όμως στο δείγμα παρατηρήθηκαν 5 υποτροπές (5>>1.77).

Στις ασθενείς με H-Score 61-180 (γκρι χρώμα), σύμφωνα με τον χρόνο παρακολούθησης αναμέναμε να συμβούν 3,22 υποτροπές, όμως στο δείγμα παρατηρήθηκαν 2 υποτροπές (2<3,22).

Τέλος, στις ασθενείς με H-Score 181-300 (πράσινο χρώμα), σύμφωνα με τον χρόνο παρακολούθησης αναμέναμε να συμβούν 3 υποτροπές, όμως στο δείγμα παρατηρήθηκε 1 υποτροπή (1<3).

Γράφημα 2: Disease Free Survival Kaplan Meier Survival Estimate by H Score categories



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η επιβίωση των ασθενών διαφέρει ανάμεσα στα H Score Groups (p-value = 0.0455) (Γράφημα 2)

H Score	Observed	Expected	P-value
0-60	3	0.94	0.0455
61-180	1	1.77	
181-300	0	1.29	
Total	4	4	

DISCUSSION

Ο TNBC είναι μία επιθετική μορφή καρκίνου του μαστού με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Το Trop-2 είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία στο εξετασθέν δείγμα έδειξε μέτρια έως έντονη έκφραση σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Ως εκ τούτου ένα ADC φάρμακο εκμεταλλευόμενο την παρουσία των μεμβρανικών υποδοχών Trop2 είναι αποτελεί επιπλέον θεραπευτική επιλογή. Στο δείγμα που μελετήθηκε το Trop-2 εκφράζεται μέτρια έως έντονα σε 41 από τις 53 ασθενείς. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, αυτές οι ασθενείς θα μπορούσαν να ωφεληθούν από ένα φάρμακο που στοχεύει στο Trop-2.

Στο δείγμα που μελετήθηκε, παρατηρείται μία τάση μεγαλύτερης έκφρασης του Trop-2 σε καρκινώματα χαμηλότερου Grade και με μικρότερο Ki-67. Επίσης υπάρχει ένδειξη ότι το H-Score είναι προστατευτικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών, η συσχέτιση αυτή οριακά δεν είναι στατιστικώς σημαντική.

Προκύπτει τέλος ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι μικρότερος όσο μεγαλύτερο είναι το H-Score. Αυτή η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική.

Αν και κατά κύριο λόγο η υπερέκφραση του Trop-2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση, μεταξύ των TNBC πιθανόν να σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, όπως βιβλιογραφικά αναφέρεται σε ορισμένα NSCLC.

CONCLUSIONS

Το Trop-2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα TNBC, ως εκ τούτου, θεραπείες που στοχεύουν σε αυτό το μόριο έχουν θέση στην αντιμετώπισή του.

Στο εξετασθέν δείγμα, αυξημένη έκφραση του φαίνεται να σχετίζεται χαμηλότερο Grade και Ki-67 και με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής και επιβίωση.

REFERENCES

- Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. Genes Cancer. 2015;6:84-105.
- Pak MG, Shin DH, Lee CH, Lee MK. Significance of EpCam and Trop2 expression in non-small cell lung cancer. World J Surg Oncol. 2012; 10: 53.
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-triple-negative-breast-cancer-has-spread-not-responded-other-treatments>