

## **Morfologická a molekulární typizace triple-negativních karcinomů prsu – jako prostředek pro identifikaci klinicky relevantních subtypů**

**Úvod:** Karcinom prsu je celosvětově nejčastějším maligním nádorem u žen a přední příčinou úmrtí žen na zhoubné novotvary. I přes nedávné pokroky v diagnostice a léčbě rakoviny prsu, představují přetrvávající problém relativně vzácné takzvané triple negativní karcinomy prsu (TNBC). TNBC neexprimují hormonální (estrogenový a progesteronový) receptory a HER2. Vzhledem k malé pravděpodobnosti pozitivní odpovědi na hormonální nebo anti-HER2 terapii mají tyto nádory zpravidla špatnou prognózu. TNBC je však poměrně heterogenní skupinou nádorů zahrnující celé spektrum diagnostických jednotek s odlišným biologickým potenciálem. Pro odlišení jednotlivých subtypů nádorů neexistuje doposud žádná obecně akceptovaná a zejména klinicky relevantní klasifikace. Rovněž na rozdíl od ostatních subtypů karcinomu prsu neexistuje pro TNBC doposud žádná ověřená cílená terapie. Jako jeden z možných cílů pro léčbu TNBC je zkoumán receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Cílem předložené studie byla snaha identifikovat klinicky relevantní morfologické a/nebo imunofenotypické subtypy triple negativních karcinomů prsu. Naším cílem také bylo studovat vztah mezi změnami EGFR, fenotypem TNBC a klinickým chováním nádorů.

**Metodika:** Na souboru 52 archivních případů TNBC před zahájením léčby jsme provedli morfologickou, imunohistochemickou a in situ hybridizační studii. Hodnocena byla imunohistochemická exprese tzv. 'bazálních' markerů: p-cadherinu, p63, CD10, CK5/6, HMW a EGFR a dále exprese luminálního markeru CK18. Provedli jsme duální in situ hybridizaci za účelem detekce změn v počtu kopií EGFR genu v absolutních hodnotách i vzhledem k počtu kopií chromosomu 7. Byla korelována klinická data pacientů s morfologií nádoru a výsledky detekce molekulárních markerů.

**Výsledky a diskuse:** Zaznamenali jsme velké rozdíly v klinickém průběhu jednotlivých případů TNBC. Tato skutečnost by mohla znamenat, že paušální přiřazení špatné prognózy TNBC je zavádějící a mohlo by u některých nemocných vést ke zbytečně agresivní léčbě. Všechny naše případy TNBC exprimovaly alespoň jeden bazální marker a pouze dva nádory byly CK18 negativní. Expres EGFR proteinu byla pozorována u 88,5% případů. Zatímco 8 (15,4%) nádorů mělo  $\geq 4$  kopií genu EGFR na buňku, amplifikace genu EGFR byla nalezena pouze v jednom případě.

Výsledky detekce molekulárních markerů a morfologických znaků nebyly využitelné jako podklad pro klinicky relevantní klasifikaci TNBC. Průkaz "basal-like" fenotypu pomocí různých imunohistochemických kritérií neměl u naší skupiny TNBC žádný klinický význam. Na základě našich nálezů lze proto doporučit "kombinovaný" přístup ke stanovení prognózy u pacientek s TNBC pomocí jednoduchých nástrojů jako je Nottinghamský prognostický index (NPI). NPI prokázal statisticky významný vztah s biologickým chováním a prognózou onemocnění ( $p=0.036$ ). Protože se nám nepodařilo prokázat, že změny v EGFR jsou sdruženy s nepříznivým chováním nádoru, jeví se hypotéza o vhodnosti využití EGFR jako terapeutického cíle pro TNBC jako málo pravděpodobná. Vzhledem ke skutečnosti, že byl prokázán statisticky významný vztah mezi vysokým počtem kopií EGFR genu ( $\geq 4$  kopií na buňku) a příznivou prognózou onemocnění ( $p=0.036$ ) lze předpokládat, že nelze u blokady této signální dráhy předpokládat příznivý klinický efekt. Naše výsledky ale naznačují, že vysoký počet kopií EGFR by mohl sloužit jako potenciální marker příznivého biologického chování TNBC.