

## Úvod:

Karcinom prsu zůstává stále nejčastějším maligním onemocněním žen s pomalu narůstající incidencí. Díky moderním diagnostickým metodám, mammárnímu screeningu, komplexní a cílené onkologické léčbě se v posledních 10 letech podařilo výrazně snížit mortalitu. Moderní diagnostické možnosti dovolují nejen časnou diagnostiku primární nádorové léze, přesné určení její biologické povahy před zahájením léčby, ale taktéž dovolují časnou diagnostiku lokálních i regionálních recidiv včetně diagnostiky metastatických ložisek ve vzdálených orgánech.

Kromě klinického vyšetření, konvenčních i doplňkových zobrazovacích vyšetření a vyšetření nádorových markerů bylo naším cílem stanovit význam a využití růstových faktorů ve vztahu k celkové prognóze. Fyziologicky se uplatňují již v době ontogenetické v řízení buněčného růstu, proliferačních, diferenciacních a apoptotických procesů. Je známé, že svou roli hrají i v procesech nádorového bujení, jenž je charakteristické autonomním chováním, zvýšenou proliferační aktivitou, odlišnou diferenciacní aktivitou a sníženou apoptózou. Růstové faktory se v nádorovém procesu uplatňují jako autoregulační faktory i svým parakrinním působením prostřednictvím více či méně specifických receptorů.

## Cíl práce:

Naším cílem bylo stanovit takové růstové faktory, které by byly využitelné v předléčebné diagnostické fázi k určení rizika pacientky stran progresu onemocnění a dlouhodobého přežití.

## Materiál a metodika:

Výzkumný projekt probíhal od ledna 2008 do prosince 2011. Jednalo se o prospektivní nerandomizovanou studii, která zahrnovala ve zkoumané skupině pacientky s primárně chirurgicky léčeným karcinomem mléčné žlázy, v kontrolní skupině pacientky operované pro benigní lézi.

Pacientky zkoumaného souboru byly podle klinického stádia nemoci rozděleny do 3 podskupin: G1 – klinické stádium I, G2 – klinické stádium IIa, G3 – klinická stádia IIb a III. U všech nemocných byly odebírány krevní vzorky těsně před operací a 9. pooperační den. Ze vzorků byly stanoveny hladiny vybraných růstových faktorů (RF) – IGF-1, IGFBP-3, Leptin, HGF, EGF, TGF, VEGF a hladiny nádorových markerů (NM) – CA 15-3, CEA, TK, TPA a MonoTotal. Výsledky byly statisticky zpracovány a hodnoceny rozdíly mezi jednotlivými podskupinami, stanoveny prognosticky využitelné RF a NM ve vztahu k přežití bez nádorové recidivy (DFI) a celkovému přežití (OS). Pro vybranou skupinu pacientek s maligním onemocněním byly provedeny korelace s anamnestickými rizikovými faktory a nepříznivými prognostickými faktory nádoru. Porovnáním předoperačních hodnot ve zkoumané a kontrolní skupině bylo naším cílem stanovit takovou hodnotu RF a NM, která by mohla pomoci v primární, resp. diferenciacní diagnostice.

## Výsledky:

Do studie bylo zařazeno 98 nemocných s maligním onemocněním, v podskupině G1- 54 pacientek, v podskupině G2 - 25 pacientek a v podskupině G3 - 19 pacientek. Kontrolní skupina čítala 25 nemocných. Celkově u 13 nemocných došlo k progresi nádorového onemocnění, 10 pacientek zemřelo.

Testování mezi podskupinami byly zjištěny statisticky významné rozdíly v gradingu tumoru, expresi estrogenových receptorů a proliferační aktivitě vždy ve prospěch nepříznivých faktorů pro podskupinu G3. Významně vyšší četnosti u lokálně pokročilých nádorů byly prokázány u negativity progesteronových receptorů, amplifikace HER2 genu, onkologické pozitivity včetně karcinomu mléčné žlázy v rodinné anamnéze, BMI>30, nullipar a nekojících pacientek a žen s klimakteriem po 50. roce věku.

Mezi skupinovým testováním byl zaznamenán výrazně kratší DFI i OS v podskupině G3, pro niž byly dále hodnoceny předoperační i časné pooperační hladiny RF a NM. Stran DFI představuje zvýšené riziko elevace MonoTotalu, Leptinu, HGF, CA15-3, TK, TPA a CEA, resp. MonoTotalu, HGF, VEGF, TK a TPA předoperačně, resp. pooperačně. Ve vztahu k OS představují riziko zvýšené hodnoty MonoTotal, HGF, VEGF, CA 15-3, TK a TPA, resp. MonoTotalu, HGF, VEGF, TK a TPA předoperačně, resp. pooperačně. Nepříznivými prognostickými faktory pro celkové přežití byly zjištěny předoperačně nižší hodnoty TGF a EGF. Pro IGF1, IGFBP-3, pooperačně pro Leptin, CEA, TGF a EGF se nepodařilo prokázat jejich prognostický význam. Korelacemi s prognosticky využitelnými RF a NM byla zjištěna spojitost s onkologickou pozitivitou rodinné i osobní anamnézy, hormonoterapií včetně hormonální antikoncepce, obezitou, kouřením, výskytem karcinomu pod 40. rokem věku, 1. porodem po 30. roce věku, klimakteriem po 50. roce věku. Stran nádoru byla zjištěna korelace s amplifikací HER2 genu a negativitou estrogenových receptorů. U časných karcinomů (podskupina G1 a G2) vzhledem k nízkému počtu událostí (progrese, úmrtí) nebyl vztah předoperačních ani časných pooperačních hladin RF a NM k prognóze nemocných statisticky hodnotitelný.

Porovnáním předoperačních hodnot RF a NM mezi zkoumanou a kontrolní skupinou se nepodařilo najít takovou hodnotu, která by determinovala biologickou povahu léze.

## Závěr:

Předoperační a časné pooperační hodnoty TK, TPA, Monototalu, HGF a předoperační hodnota CA 15-3 jsou významnými prognostickými faktory progrese onemocnění i celkového přežití, perioperační stanovení VEGF je významným prognostickým ukazatelem celkového přežití u lokálně pokročilých nádorů prsu. S přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům selektují již v době stanovení diagnózy „rizikovější“ skupinu nemocných. Domníváme se proto, že zlepšení prognózy pro tyto

pacientky by mohla přinést neoadjuvantní personalizovaná onkologická léčba a zintenzivnění dispenzární péče.

Klíčová slova:

karcinom prsu – prognostické faktory – růstové faktory – nádorové markery – bezpříznakový interval  
– celkové přežití – dispenzarizace