

mgr Marzenna Jesiotr

Znaczenie predykcyjne i prognostyczne wybranych polimorfizmów genów szlaku PI3K/AKT/mTOR u chorych na surowiczego niskozróżnicowanego raka jajnika leczonych chemioterapią o założeniu neoadjuwantowym

Założenia: Leczenie chemioterapią neoadjuwantową (NACT), a następnie wykonywanie odroczonej operacji cytoredukcyjnej (IDS) jest uważane za alternatywną metodę leczenia zaawansowanego raka jajnika. Obecnie brak jest molekularnych predyktorów odpowiedzi w niskozróżnicowanym surowiczym raku jajnika (HGSOC), które są w stanie przewidzieć prawdopodobny efekt chemioterapii neoadjuwantowej a także czynników prognostycznych dla zaawansowanego stadium tej choroby. Jednym z kierunków poszukiwania takich czynników może być ocena zaburzeń szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika. W tym badaniu przeanalizowano związek pomiędzy zmiennościami wariantów genetycznych wybranych genów szlaku PI3K/AKT/mTOR na efektywność chemioterapii neoadjuwantowej opartej na analogach platyny u pacjentów z zaawansowanym niskozróżnicowanym rakiem jajnika.

Material i metody: w retrospektywnym badaniu przeprowadzono analizę kolejnych 49 pacjentek z zaawansowanym HGSOC w stopniu zaawansowania klinicznego FIGO IIIC/IV poddanych chemioterapii o założeniu neoadjuwantowym opartej na pochodnych platyny w Wojskowym Instytucie Medycznym. Oceniono potencjalny wpływ trzynastu polimorfizmów SNP w czterech głównych składowych genach tego szlaku (tzn. PIK3CA, AKT1, AKT2 i FRAP1).

Wyniki: Mediana wieku 49 pacjentek włączonych do badania wyniosła 64 lata (zakres 39-80). W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że warianty genów: FRAP1 rs11121704 [(HR: CC vs TT = 1,79, 95% CI: 1,03-3,79, p = 0,0358) i AKT1 rs: 3803304 [HR CCsAC + AA = 1,87, 95% CI 1,02 - 3,44, p = 0,0452) są czynnikami predykcyjnymi. W analizie wieloczynnikowej niezależnym niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla PFS był tylko brak optymalnego zakresu IDS [HR = 4,39 (95% CI, 2,00-9,65); p = 0,0002]. Zaobserwowano, że niekorzystnymi, niezależnymi czynnikami prognostycznymi były brak stosowania paklitakselu w NACT [HR: 7,06 (95% CI, 2,69-8,57, p = 0,0001], brak optymalnego zakresu

IDS [HR: 4,39] (95% CI, 2,08-9,25), $p = 0,0001$] i wariant genu FRAP1 rs2295080 [HR: TT vs GG = 3,82, 95% CI: 1,43-10,19, $p = 0,0076$] w analizie wieloczynnikowej.

Wnioski: Wybrane zmienności genetyczne w genach FRAP1 i AKT1 w szlaku sygnałowym PI3K/ AKT/ mTOR wykazują znaczenie predykcyjne i/ lub prognostyczne w HGSOc leczonym NACT. Konieczne są jednak dalsze badania w celu potwierdzenia tego efektu w prospektywnej próbie klinicznej.

Prognostic and predictive significance of the genetic polymorphisms in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in patients with high-grade serous ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.

Summary

Background: Treatment with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery (IDS) is regarded as an alternative method of treatment for advanced ovarian cancer. Currently, there are no molecular predictors in high-grade serous ovarian cancer (HGSOc) which can predict the likely effect of neoadjuvant chemotherapy and prognostic factors for the advanced stage of this disease. The effect of disturbances in the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway on the treatment of ovarian cancer patients could be one of these directions. In this study, we analysed the associations between genetic variations in selected genes of the PI3K/AKT/mTOR pathway and the effects of neoadjuvant chemotherapy, based on platinum analogues in patients with advanced HGSOc.

Material and methods: In a retrospective clinical study, 49 consecutive patients with advanced high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOc) in FIGO stage IIIC-IV treated in the Military Institute of Medicine with neoadjuvant platinum analogue-based chemotherapy were evaluated. The potential effects of 13 tagging SNPs in four core genes (PIK3CA, AKT1, AKT2 and FRAP1) on the clinical course of the disease were assessed.

Results: The median age of the 49 patients included in the study was 64 years (range 39–80). In the univariate analysis, it was found that the FRAP1 gene variant rs11121704 (HR: CC vs TT = 1.79, 95%CI: 1.03–3,79, $P = 0.0358$) and the AKT1 gene variant rs: 3803304 (HR CC vs AC + AA = 1.87, 95% CI 1.02–3.44, $P = 0.0452$) were predictive factors. In multivariate

analysis, the only independent predictor of adverse PFS was the lack of an optimal range of IDS (HR = 4.39, 95%CI, 2.00–9.65, P = 0.0002). The unfavourable independent prognostic factors were not using paclitaxel in NACT (HR: 7.06, 95% CI, 2.69–18.57, P = 0.0001), lack of an optimal range of IDS (HR: 4.39, 95%CI, 2.08–9.25, P = 0.0001) and FRAP1 gene variant rs2295080 [HR: TT vs GG = 3.82, 95%CI: 1.43–10.19, P = 0.0076] in multivariate analysis.

Conclusions: From the PI3K/AKT/mTOR pathway, genetic variations in the FRAP1 and AKT1 genes showed predictive and/or prognostic significance in HGSOc treated with NACT. However, further prospective studies are necessary to confirm this effect.