

Význam jednonukleotidových polymorfismů genů ERCC1, ERCC2, XRCC1 a XRCC3 pro předpověď léčebné odpovědi na chemoterapii u nemalobuněčného karcinomu plic
- M. Pešek¹, L. Benešová², B. Belšánová², R. Bittenglová¹, G. Krákorová¹, M. Minárik²

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Plzeň,

²Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International, Praha

SOUHRN

Úvod: Nedávné studie naznačují význam jednonukleotidových polymorfismů (SNP) genů opravujících poškození DNA pro predikci léčebné odpovědi u nemalobuněčných karcinomů plic, karcinomu hlavy a krku, pokročilých karcinomů mléčné žlázy a kolorektálních karcinomů. Cílem naší studie bylo posoudit význam SNP, jejich variant a kombinací pro předpověď účinnosti různých kombinací cytostatik u NSCLC.

Soubory a metodika: Soubor obsahoval celkem 111 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla vyhodnocena léčebná odpověď i krevní toxicita určité chemoterapie. Kategorizace pacientů byla podle toho, zda dostávali cisplatinu nebo karboplatinu, druhé dělení, bez ohledu na užitý platinový derivát, podle toho, zda dostávali gemcitabin, nebo taxany/vinorelbin. SNP byly vyšetřovány z DNA izolované z periferní krve nemocných s použitím denaturační kapilární elektroforézy a standardní DNA sekvenace produktů PCR. Vyšetřovali jsme ERCC1 Asn118Asn (C->T), ERCC2 Lys751Gln (A->C), ERCC2 Asp312Asn (G->A), XRCC1 Arg399Gln (G->A) a XRCC3 Thr241Met (C->T).

Výsledky: Frekvence léčebných odpovědí na kombinace obsahující cisplatinu nebo karboplatinu se statisticky významně nelišily, nebyly zjištěny rozdíly v odpovědi ani mezi schémata obsahujícími gemcitabin nebo taxany/vinorelbin. Krevní toxicita byla významně nižší u kombinací obsahující taxany/vinorelbin. Jako statisticky významné prediktory léčebné odpovědi se prokázaly polymorfismy v genech ERCC1 Asn118Asn a XRCC3 Thr241Met. U polymorfismu ERCC1 Asn118Asn byla identifikována protektivní alela T ($p=0,0288$, chi-kvadrátový test) a u polymorfismu XRCC3 Thr241Met riziková alela T ($p = 0,0039$, chi-kvadrátový test). Byla také nalezena vzájemná souvislost mezi polymorfismy ERCC1 (Lys751Gln a Asp312Asn), která definuje významné haplotypy pro tento gen ($p < 0,001$, chi-kvadrátový test).

Závěr: Na základě vyhodnocení kombinace polymorfismů ERCC1 a XRCC3 lze usoudit na pravděpodobnost léčebné odpovědi. Genotypování těchto polymorfismů tak může napomoci při volbě optimální léčby.

Klíčová slova: karcinom plic, genetická vyšetření, chemoterapie, predikce léčebné odpovědi