

Ocena polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w pozycji 571 aminokwasu genu *TOP2A* u pacjentek z rakiem jajnika leczonych liposomalną doksorubicyną

Polymorphism in 571 position of amino acid of *TOP2A* gene in patients with ovarian cancer treated with PLD

Anna Nasilowska,¹ Gabriel Wcisło,¹ Marzena Jesiotr,² Lubomir Bodnar,¹ Szczepan Cierniak,² Cezary Szczylik¹

¹ Klinika Onkologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

² Zakład Patomorfologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr n. med. Szczepan Cierniak

Streszczenie. Wstęp. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) jest jednym z podstawowych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu chorych na raka jajnika w drugiej lub kolejnej linii. Poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych w celu doboru najskuteczniejszego sposobu leczenia jest niezbędne. Celem badania była ocena znaczenia predykcyjnego i prognostycznego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w pozycji 571 aminokwasu genu *TOP2A* (topoizomerazy II α). Materiał i metoda. Retrospektywnej analizie poddano kolejnych 67 chorych z rozpoznaniem rakiem jajnika leczonych PLD w Klinice Onkologii WIM w okresie pomiędzy marcem 2006 a grudniem 2014 roku, spełniające kryteria włączenia do badania. Po dokładnym przejrzaniu bazy NCBI SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov) uznaliśmy, że największe znaczenie ma wariant genu rs144622532. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 11,58 miesiąca, zaś czasu całkowitego przeżycia 18,88 miesiąca. W żadnym z blozków pochodzących od chorych nie potwierdzono polimorfizmu. Wszystkie pacjentki okazały się homozygotami. Wnioski. Brak polimorfizmu w pozycji 571 aminokwasu dla genu *TOP2A* nie ma żadnej wartości predykcyjnej ani prognostycznej u chorych z rakiem jajnika leczonych PLD.

Słowa kluczowe: polimorfizm pojedynczego nukleotydu, rak jajnika, liposomalna doksorubicyna

Abstract. Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) is one of the basic chemotherapeutics used in treatment of ovarian cancer in the second and subsequent line therapy. Looking for prognostic and predictive factors to select the most effective treatment method is essential. The aim of this study was to evaluate the predictive and prognostic significance of polymorphism in 571 position of amino acid of *TOP2A* (topoisomerase II α gene). Material and methods. The consecutive 67 patients with diagnosed ovarian cancer, treated with PLD in the Oncology Clinical Hospital of the Military Medical Institute between March 2006 and December 2014 and fulfilling the study criteria, underwent retrospective analysis. Upon careful screening of the NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), the authors found that rs144622532 gene variant is of top significance. The median PFS was 11.58 months, while the median OS was 18.88 months. No polymorphism was found in any of paraffin blocks from the patients. All the patients proved to be homozygous. Conclusion. Lack of the polymorphism in 571 position of amino acid of the *TOP2A* gene has no predictive or prognostic values in patients with ovarian cancer treated with PLD.

Key words: Liposomal Doxorubicin, ovarian cancer, single nucleotide polymorphism

Nadesłano: 5.06.2017. Przyjęto do druku: 13.12.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2018; 96 (1): 19–24
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
lek. Anna Nasilowska
Klinika Onkologii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 662 216 144
e-mail: anasilowska@wim.mil.pl

Wstęp

Doksorubicyna liposomalna jest lekiem należącym do grupy antybiotyków antracyklinowych. Antybiotyki antracyklinowe to leki, których mechanizm działania polega między innymi na hamowaniu topoisomerazy I i II. Leki te odgrywają znaczącą rolę w leczeniu nowotworów, zwłaszcza w leczeniu raka piersi w ramach chemioterapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, oraz jako leczenie paliatywne po stwierdzeniu uogólnienia choroby nowotworowej. Wyniki wielu badań klinicznych wykazały skuteczność antybiotyków antracyklinowych w leczeniu nowotworów ginekologicznych [1]. Pegylowana liposomalna doksorubicyna ma szczególne znaczenie w leczeniu drugiej linii raka jajnika. Wydaje się, że wybrana grupa chorych może odnieść z takiego leczenia większe korzyści niż inne pacjentki. Niezbędne jest określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych takiego leczenia w celu dokładnego sprecyzowania, których pacjentek będzie to dotyczyło. W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u 474–672 [2-4] chorych na raka jajnika porównano zastosowanie w drugiej linii PLD z topotekaniem bądź połączenie PLD z karboplatiną vs paklitaksel z karboplatiną (Calypso), bądź połączenia PLD z trabektydyną vs PLD w monoterapii. Jedynie w badaniu porównawczym PLD i topotekanu uzyskano wydłużenie o około 3 miesiące czasu całkowitego przeżycia istotne statystycznie na rzecz PLD. U chorych na raka jajnika z zachowaniem wrażliwości na pochodne platyny odnotowano znaczne korzyści z tego leczenia. Nie wiadomo jednak, jaki czynnik determinuje odpowiedź na leczenie PLD w raku jajnika. W pojedynczych pracach dotyczących raka piersi wykazano zależność pomiędzy delecją w genie *TOP2A* a o odpowiedzią na leczenie.

Topoisomeraza II, tak jak topoisomeraza I, spełnia wiele ważnych funkcji w procesie transkrypcji, replikacji, rekombinacji i wykrywaniu uszkodzeń DNA.

Topoisomeraza II występuje we wszystkich organizmach żywych zawierających podwójną nić DNA, jej rolą jest zmniejszanie napięć torsyjnych w trakcie rozplątywania podwójnej nici DNA. Ekspresja topoisomerazy II α (topo II α) jest największa w fazie G2-M cyklu komórkowego. Doksorubicyna, tworząc kompleksy z topo II α i DNA, zapobiega ponownemu połączeniu się rozciętych nici DNA i tym samym przyczynia się do śmierci rozmnażających się komórek [5]. Doświadczenia zgromadzone w wyniku badań nad rakiem piersi wskazują na istotną rolę topo II α w leczeniu opartym o antybiotyki antracyklinowe.

Opierając się na wcześniejszych publikacjach, Jarvinen i wsp. [6] wykazali *in vitro*, że wrażliwość na inhibitory topoisomerazy zależy od poziomu ekspresji genu dla *TOP2A* w komórkach nowotworowych raka piersi. Wrażliwość na inhibitory topoisomerazy II α jest wprost proporcjonalna do zawartości białka topo II α w komórkach.

W raku piersi amplifikacja genu *TOP2A* prowadzi do nadekspresji białka i tym samym uwrażliwienia na inhibitory topoisomerazy, natomiast delecja powoduje zmniejszenie ekspresji białka, co generuje pierwotną oporność na leki należące do inhibitorów topoisomerazy II α .

Di Leo i wsp. poddali ponownej analizie pięć dużych badań [7]. Jedno przeprowadzono w Kanadzie, pozostałe w Europie Zachodniej. Ich celem było oznaczenie wartości predykcyjnej amplifikacji genu dla HER2 u 3452 pacjentek z rakiem piersi oraz wartości predykcyjnej dla genu *TOP2A* u 3102 pacjentek z rakiem piersi leczonych antracyklinami bądź według schematu CMF (cyklofosfamid, metotretksat i 5-fluorouracyl). Autorzy wyodrębnili cztery grupy pacjentek w zależności od obecności bądź braku receptorów steroidowych i HER2. U chorych z amplifikacją lub delecją *TOP2A* zaobserwowano ewidentną przewagę w leczeniu antracyklinami nad CMF zarówno w czasie do progresji choroby, jak i w czasie całkowitego przeżycia.

Wyniki badań klinicznych dotyczące raka jajnika mające na celu ustalić rolę topoisomerazy II α obejmują mniejsze grupy badanych [8,9]. Chekerov i wsp. [10] przebadali metodą immunohistochemiczną materiał patologiczny pochodzący od 62 chorych na raka jajnika, spośród których 34 pacjentki nie były leczone dotychczas żadną chemioterapią. Autorzy otrzymali różną ekspresję *TOP2A* w części zrębowej i centralnej guza w zależności od tego, czy pacjentka była poddana chemioterapii, czy też nie. Większą nadekspresję *TOP2A* zaobserwowano w komórkach zrębu guza u chorych przeleczonych, u nieleczonych zaś w części centralnej.

Poszczególne obserwacje opisane powyżej skłoniły nas do poszukiwania związku między ekspresją topoisomerazy II α a odpowiedzią na leczenie PLD. W niniejszej pracy skupiliśmy się jedynie na określeniu znaczenia delecji za pośrednictwem oceny polimorfizmu w pozycji 571 aminokwasu dla genu *TOP2A*. Znaczenie amplifikacji genu *TOP2A* i ekspresji białka topo II α przedstawimy w kolejnych pracach.

Polimorfizm genetyczny to zjawisko powtarzalne, polegające między innymi na pojawianiu się różnych wariantów tego samego genu, chromosomu i fenotypu [11,12]. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) polega na zamianie jednego nukleotydu na inny. W genomie ludzkim zdarza się to średnio co 1000 zasad. Polimorfizmy dzieli się na synonimiczne, tzn. takie, w których pomimo zmiany nukleotydu nie zachodzi zmiana w sekwencji aminokwasowej białka, czyli inaczej mówiąc nieme, i niesynonimiczne, tzn. takie, w których zmiana ta zachodzi. W genomie ludzkim niesynonimiczny polimorfizm pojedynczego nukleotydu nsSNP stanowi około 10% wszystkich polimorfizmów kodujących [13]. Z tego około 30% niesie za sobą dalsze konsekwencje. Obecność polimorfizmu wiąże się z insercją, delecją, konwersją lub rearanżacją.

Zmiany molekularne o charakterze polimorfizmu genetycznego mogą mieć potencjalne znaczenie jako czynniki prognostyczne i/lub predykcyjne.

Belotte i wsp. [14] przeanalizowali siedem różnych SNP u 143 kobiet w wieku 19–80 lat. Grupa kontrolna składała się z 94 kobiet, z czego 18 zdrowych wolontariuszek, 53 kobiety nie były nosicielkami mutacji *BRCA1/2* geny supresorowe (*breast and ovarian cancer susceptibility gene 1/2*), choć z powodu wywiadu rodzinnego były zaliczane do grupy dużego ryzyka zachorowania na raka jajnika, 23 były nosicielkami mutacji *BRCA1/2* i również obciążone były wywiadem rodzinnym. W grupie badanej było 49 pacjentek z rakiem jajnika, z czego 13 było nosicielkami mutacji *BRCA1/2*, 34 nimi nie było, a u 2 nie dysponowano wynikami tego oznaczenia. Wyniki analizy SNP wskazują, że predyktorem krótszego przeżycia wydaje się polimorfizm katalazy (CAT), związany ze zmniejszoną aktywnością katalazy. Różnica w medianie wynosiła aż 48 miesięcy, z potwierdzoną istotnością statystyczną. W przypadku innych polimorfizmów nie odnotowano aż tak istotnych różnic. Ahn i wsp. dowiedli, że wariant genu *CAT 330CC* (homozygota CC), związany ze zwiększeniem aktywności katalazy, redukuje ryzyko rozwoju raka piersi aż o 17% w porównaniu z wariantami 330CT (heterozygota CT) i 330TT (homozygota TT) [15].

Cel pracy

Celem badania było określenie przydatności polimorfizmu pojedynczego nukleotydu topoizomerazy II α w pozycji 571 aminokwasu [16] u chorych z rakiem jajnika leczonych PLD.

Materiały i metody

Charakterystyka pacjentek

W badaniu retrospektywnym grupę badaną stanowiło 67 kolejnych pacjentek leczonych w WIM z powodu raka jajnika bądź pierwotnego raka otrzewnej, które otrzymały PLD w monoterapii w drugiej, trzeciej, czwartej bądź kolejnej linii w latach 2006–2014. Warunkiem włączenia do badania była dostępność tkanek guza w Zakładzie Patomorfologii WIM. Charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej WIM.

Pośród 67 chorych 60 otrzymało w pierwszej linii paklitaksel z platyną, 4 pacjentki karboplatinę w monoterapii, jedna – chemioterapię według schematu TEC (paklitaksel z epirubicyną i cisplatyną), jedna chemioterapię według schematu GC (gemcytabina z cisplatyną), u jednej nie udało się znaleźć danych na temat I linii leczenia. 27 spośród tych chorych otrzymało PLD

w drugiej linii leczenia, 25 w trzeciej, a w kolejnych pozostałe 15 pacjentek.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano z użyciem pakietu Statystyka dla Windows wersja 10.0 firmy StatSoft, która obejmowała m.in. analizę czasu wolnego od progresji (PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS) przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera, oraz analizy jedno-czynnikowej w celu określenia wpływu analizowanych zmiennych na PFS czas przeżycia wolny od progresji choroby (*progression-free survival*) i OS (całkowity czas przeżycia [*overall survival*]) przy zastosowaniu testu log-rank, który wyłonił wstępną listę istotnych czynników rokowniczych.

Ocena obecności polimorfizmu

W celu oceny obecności polimorfizmu pojedynczego nukleotydu skrojono bloczki do wymiarów 3 × 3 mm i umieszczono w próbkach typu eppendorff, następnie dodano bufor TE, SDS oraz proteinazę K i inkubowano przez 1 godzinę w temperaturze 56°C przy 900 obrotach na minutę, po czym zmieniono temperaturę inkubacji na kolejne 15 minut na 95°C przy 900 obrotach na minutę. Następnie dodano bufor do lizy i inkubowano przez 20 minut w temperaturze 70°C przy 900 obrotach na minutę. Uzyskany w ten sposób materiał został odwirowany i przeniesiony do nowej próbki. W kolejnym etapie dodano kuleczki magnetyczne i izopropanol, a następnie inkubowano przez 10 min w temperaturze pokojowej przy 1000 obrotach na minutę. Probówki wstawiono do statywów magnetycznych tak, aby kuleczki magnetyczne, na których znajdował się materiał, znalazły się na ściance próbki, po czym wylano płyn z próbki, a kuleczki, które znajdowały się w próbce, przepłukano trzykrotnie buforem do płukania i po ostatnim płukaniu pozostawiono do całkowitego wysuszenia. Następnie dodano bufor do elucji i inkubowano przez 5 minut w temperaturze 70°C i przy 700 obrotach na minutę. Uzyskany płyn zawierający DNA przeniesiono do nowej próbki w celu wykonania RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*). Na specjalną płytkę do odpowiednich dołków dodano odpowiednio rozcieńczone standardy, kontrolę negatywną i materiał badany. Płytkę wstawiono do aparatu RT-PCR, następnie po 180 minutach odczytano wyniki z krzywej standardowej i próbek. Korzystając z wyników RT-PCR, rozcieńczono odpowiednio badany materiał, zaprojektowano płytkę, przygotowano mieszaninę reakcyjną zawierającą odpowiednio znakowaną sondę rs144622532 *TOP2A* i rozpipetowano mieszaninę na płytkę, do odpowiednich dołków próbki badanej, kontrolę pozytywną i kontrolę negatywną, po czym wstawiono ją do odpowiednio zaprogramowanego aparatu. Po przeprowadzonej reakcji odczytano wynik,

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy
Table 1. Study group characteristics

liczba pacjentek	n =67
wiek, mediana, przedział (w latach)	67 (33–82)
stan ogólny wg WHO	
0	21% (14/67)
1	72% (48/67)
2	7% (5/67)
platynowrażliwość	
wrażliwe	70% (47/67)
oporne	30% (20/67)
stopień złośliwości histologicznej	
1	3% (2/67)
2	30% (20/67)
3	31% (21/67)
nieokreślony	36% (24/67)
zaawansowanie wg FIGO	
I	6% (4/67)
II	0%
III	79% (53/67)
IV	15% (10/67)
typ histologiczny	
surowiczy	57% (38/67)
endometrialny	24% (16/67)
śluzowy	3% (2/67)
jasnokomórkowy	3% (2/67)
nieokreślony	13% (9/67)
zakres chirurgii cytoredukcyjnej	
laparotomia zwiadowcza	4,5% (3/67)
pierwotna optymalna (<1 cm)	31,5% (21/67)
odroczone optymalna (<1 cm)	24% (16/67)
pierwotna suboptymalna (≥1 cm)	28% (19/67)
odroczone suboptymalna (≥1 cm)	12% (8/67)
stopień złośliwości histologicznej	
1	3% (2/67)
2	30% (20/67)
3	31% (21/67)
nieokreślony	36% (24/67)
topotecan we wcześniejszej terapii	
tak	66% (44/67)
nie	34% (23/67)
gemcytabina we wcześniejszej terapii	
tak	78% (52/67)
nie	22% (15/67)
linia chth PLD	
2	40% (27/67)
3	37,5% (25/67)
4	13,5% (9/67)
5	6% (4/67)
6	1,5% (1/67)
7	1,5% (1/67)

wykorzystując dane liczbowe i wykresy. Za brak polimorfizmu uznano obecność homozygot prawidłowych (CC). Uzyskanie jakiegokolwiek wyniku dla polimorfizmu potwierdza brak obecności delekcji w tym konkretnym rejonie.

Wyniki

W przeprowadzonym badaniu oceniono obecność lub brak polimorfizmu w pozycji 571 aminokwasu topozomerazy II α . U wszystkich 67 (100%) chorych stwierdzono obecność prawidłowych homozygot (genotyp CC) (tab. 2., ryc. 1.), czyli brak polimorfizmu w pozycji 571 aminokwasu genu *TOP2A*. Wobec tego nie można stwierdzić, czy obecność lub brak polimorfizmu ma związek z odpowiedzią na leczenie liposomalną dokсорubicyną. Brak polimorfizmu wyklucza również obecność delekcji w tym konkretnym odcinku.

U 12 spośród 67 chorych leczonych liposomalną dokсорubicyną jako najlepszą odpowiedź na leczenie całyksem ocenianą według kryteriów RECIST 1.1 w badaniach obrazowych uzyskano częściową odpowiedź, u jednej chorej całkowitą, u 30 stabilizację choroby, u 20 progresję choroby, zaś u 5 nie było danych na temat najlepszej odpowiedzi. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby dla całej grupy wynosiła 11,58 miesiąca, a przeżycia całkowitego 18,88 miesiąca.

Omówienie

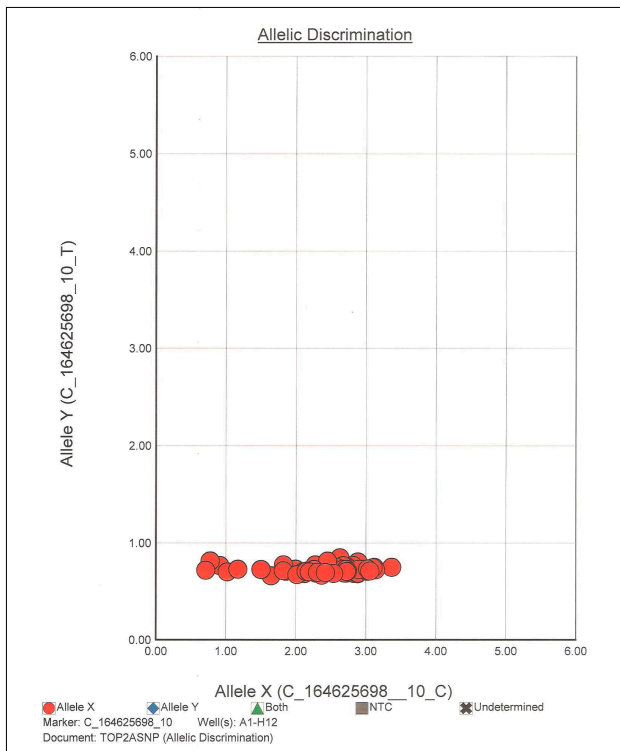
W prezentowanej pracy nie wykazano polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w zakresie *TOP2A*. Uzyskany wynik może mieć związek z rzeczywistym brakiem występowania takiego polimorfizmu lub być rezultatem wykorzystania tylko jednej sondy molekularnej określającej występowanie polimorfizmu. Brak związku pomiędzy występowaniem polimorfizmów genu kodującego topozomerazy II α a skutecznością chemioterapii opartej na PLD może wskazywać na istnienie zupełnie innych mechanizmów generujących lekooporność czy odpowiedzialnych za skuteczność leczenia.

Istnieją jednak prace wskazujące na być może istotną rolę polimorfizmów. Krivak i wsp. [17] dowiedli, że u pacjentek z rakiem jajnika, które wykazywały genotyp CC w kodonie C8092A genu *ERCC1*, odnotowano wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z tymi o innym genotypie.

Kierując się wyżej cytowaną pracą, Moxley i wsp. [18] postanowili sprawdzić obecność i wpływ polimorfizmu w genach *ERCC1* i *MMS19* w tkankach pochodzących od chorych z platynowrażliwym i platynoopornym rakiem jajnika w III i IV stopniu zaawansowania. Uzyskano materiał od 107 chorych, z czego u 45 choroba była wrażliwa na pochodne platyny, a 62 charakteryzowało się platynoopornością. W obrębie genu *ERCC1* kodonu 18 wyodrębniono 34 pacjentki o genotypie TT, 39 o genotypie TC i 25 o genotypie CC. Najkrótsze przeżycie (zarówno w zakresie PFS, jak i OS) odnotowano w grupie o genotypie CC, ale bez potwierdzonej istotności statystycznej. W kodonie C8092A genu *ERCC1* również najkrótsze

Tabela 2. Wyniki. Częstość występowania SNP
Table 2. Results. Incidence of SNP

liczba wszystkich chorych	liczba homozygot CC	procent
67	67	100



Rycina 1. Rozkład występowania alleli (homozygoty CC)
Figure 1. Allelic (CC homozygotes) discrimination

przeżycia odnotowano u chorych o genotypie CC, zaś znacząco dłuższe u chorych o genotypie AA – o niemal 14 miesięcy w zakresie OS i o ponad 15 miesięcy w zakresie PFS, przy $p=0,06$. W genie *MMS19* przebadano początkowo 3 różne polimorfizmy, ale ostatecznie skupiono się na 2, ponieważ w trzecim nie zidentyfikowano żadnej homozygoty. W SNP o rs 2236575 nie było różnic w PFS i OS między homozygotami i heterozygotami, badanie nie miało istotności statystycznej, zaś w SNP o rs72106 istotnie dłuższy PFS był w grupie o genotypie GG w porównaniu z CG bądź CC (istotny statystycznie, bez różnic na poziomie OS).

W ostatnich czasach dosyć dużo prac poświęcono polimorfizmom w chorobach nowotworowych oraz zależnościom między ich występowaniem a pojawieniem się nowotworu, ale również leczeniem.

Zhi-Shuan Song i wsp., opierając się na danych z innych prac, że polimorfizm MiR-196a-2lokus odgrywa istotną rolę w nowotworach płuc, piersi, przełyku i żołądka, postanowili zbadać jego znaczenie w raku jajnika. W badaniu wzięto udział 479 chorych operowanych z powodu raka jajnika oraz grupa kontrolna, która została utworzona z 431 zdrowych kobiet nieobciążonych wywiadem genetycznym. W badaniu użyto metody PCR oraz sondy rs11614913. U 111 chorych wykryto genotyp TT, u 247 CT, a u 121 CC, w grupie kontrolnej zaś odpowiednio u 142, 203 i 86. Stwierdzono częstsze występowanie genotypu CT i CC w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Znacząco większe ryzyko zachorowania na raka jajnika obserwuje się u chorych z genotypem CC niż u chorych z genotypem CT bądź TT.

W wyżej wymienionych pracach istnieją silne przesłanki przemawiające za tym, że obecność polimorfizmu może mieć znaczący wpływ na powstanie nowotworu.

Znaleziono prace, w których wykazano, iż występowanie konkretnego polimorfizmu może mieć znaczenie w odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w różnych nowotworach. I tak w niedrobnokomórkowym raku płuca analiza polimorfizmów MDR1 wykazała, że trzy spośród sześciu wyselekcjonowanych haplotypów są odpowiedzialne za zwiększenie oporności na cisplatinę (podstawowy chemioterapeutyk w tym nowotworze), oraz ich związek z ryzykiem większych powikłań ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z pozostałymi wariantami [19].

Na temat polimorfizmu genu *ERCC1* istnieją odmienne teorie. Opisano dwa SNP tego genu. W jednej z prac udowodniono, że istnienie co najmniej jednego z nich, przekłada się na zmniejszoną ilość białka, odpowiedzialne jest za dłuższe przeżycie chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) leczonych cisplatiną [20], w drugiej zaś za krótsze przeżycie takich chorych [21].

Nadal nie ma jednego standardu postępowania u chorych z platynoopornym rakiem jajnika w drugiej, a u chorych z platynowrażliwym rakiem jajnika w trzeciej linii leczenia. Wydaje się, że w badaniach porównawczych z topotekaniem czy innymi lekami chore odnoszą korzyść z leczenia PLD. Leczenie PLD byłoby jeszcze bardziej uzasadnione, gdyby znane były czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, a tym samym można było wytypować właściwą grupę chorych do tego leczenia.

Wydaje się, że w raku piersi nadekspresja topoizomerazy IIa jest istotnym czynnikiem uwrażliwiającym na działanie antracyklin, zwłaszcza gdy współistnieje z amplifikacją genu *HER2*. W raku piersi również opisywana jest (choć zdawkowo) rola delecji genu *TOP2A*, czego przyczyną pośrednio może być zjawisko SNP.

Wnioski

U żadnej z 67 chorych na raka jajnika nie stwierdzono polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w pozycji 571 aminokwasu, wobec czego nie można określić jego znaczenia. Trzeba jednak pamiętać, że badanie polimorfizmu genu z wykorzystaniem pojedynczych sond jest badaniem obciążonym dużym błędem, co może być przyczyną niepowodzenia tego przedsięwzięcia.

Piśmiennictwo

- Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet*, 2003; 42 (5): 419–436
- Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Doxil Study 30–49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2004; 95 (1): 1–8
- Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*, 2012; 107 (4): 588–591
- Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol*, 2012; 127 (1): 161–167
- Lepiarczyk M, Bielawska A, Sosnowska K, Bielawski K. Ludzka topoizomeraza typu II jako molekularny punkt uchwytu leków przeciwnowotworowych. *Gazeta Farmaceutyczna*, 2011; 4: 24
- Järvinen TA, Tanner M, Bärlund M, et al. Characterization of topoisomerase II alpha gene amplification and deletion in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999; 26 (2): 142–150
- Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2/TOP2A Meta-analysis Study Group. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2011; 12 (12): 1134–1142
- Ferrandina G, Petrillo M, Carbone A, et al. Prognostic role of topoisomerase-II α in advanced ovarian cancer patients. *Br J Cancer*, 2008; 98: 1910–1915
- Mirchandani D, Hochster H, Hamilton A, et al. Phase I study of combined pegylated liposomal doxorubicin with protracted daily topotecan for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11: 5912–5919
- Chekerov R, Klamn I, Zafrakas M, et al. Altered expression pattern of topoisomerase II alpha in ovarian tumor epithelial and stromal cells after platinum-based chemotherapy. *Neoplasia*, 2006; 8: 38–45
- Passarge E. Genetyka. Ilustrowany przewodnik. PZWL, Warszawa 2004
- Brown TA. Genomy. PWN, Warszawa 2009
- Savas S, Schmidt S, Jarjanazi H, et al. Functional nsSNPs from carcinogenesis-related genes expressed in breast tissue: potential breast cancer risk alleles and their distribution across human populations. *Hum Genomics*, 2006; 2 (5): 287–296
- Belotte J, Fletcher NM, Saed MG, et al. A single nucleotide polymorphism in catalase is strongly associated with ovarian cancer survival. *PLoS One*, 2015; 10 (8): e0135739
- Ahn J, Gammon MD, Santella RM, et al. Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. *Am J Epidemiol*, 2005; 162 (10): 943–952
- www.ncbi.nlm.nih.gov
- Krivak TC, Darcy KM, Tian C, et al. Single nucleotide polymorphisms in ERCC1 are associated with disease progression, and survival in patients with advanced stage ovarian and primary peritoneal carcinoma; a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2011; 122 (1): 121–126
- Moxley KM, Benbrook DM, Queimado L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of the ERCC1 and MMS19 genes in predicting platinum-sensitivity, progression-free and overall survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2013; 130 (2): 377–382
- Chen S, Huo X, Lin Y, et al. Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Hyg Environ Health*, 2010; 213: 140–145
- Suk R, Gurubhagavatula S, Park S, et al. Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2005; 11: 1534–1538
- Wu X, Lu C, Ye Y, et al. Germline genetic variations in drug action pathways predict clinical outcomes in advanced lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics*, 2008; 18 (11): 955–965