

Anotace projektu pro postgraduální studium

Student:	MUDr. Jannis Tornikidis
Školitel:	doc. RNDr. Marek Minárik, Ph.D.
Doktorský studijní program:	Experimentální chirurgie, 2. LF UK Praha
Pracoviště:	Chirurgická klinika 2.LF a FN Motol, Praha
Název :	Využití molekulárních markerů pro predikci a sledování účinnosti neoadjuvantní terapie u pokročilých karcinomů prsu
Podnázev:	Může sledování minimální residuální nemoci pomocí tekuté biopsie zefektivnit pooperační léčbu?

Hypotézy:

1. Hladiny cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) odrážejí celkovou nádorovou zátěž u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu.
2. Přítomnost ctDNA před operací představuje negativní prognostický faktor PFS a OS
3. Změny hladin ctDNA v průběhu neoadjuvantní léčby odrážejí klinickou odpověď
4. Sledování dynamiky ctDNA umožňuje časný záchyt léčebné rezistence

Teze:

- Pacientky s LABC podstupují neoadjuvantní léčbu.
- Hlavním cílem této léčby je zlepšení přežití bez rekurence a celkového přežití. Důležitá je též konverze inoperabilních stavů na operabilní
- Neoadjuvantní léčba může způsobit pooperační komplikace, může též iniciovat časnou léčebnou rezistenci vedoucí k progresi nemoci před chirurgickým výkonem
- Nelze předem určit, zda pacientka bude z neoadjuvantní léčby profitovat.
- Je tak žádoucí hledat vhodné markery pro predikci účinnosti neoadjuvantní léčby a také pro sledování jejího průběhu za účelem časného odhalení rezistence.
- V případě, že se prokáže, že se jedná o no-respondentní pacientku na neoadjuvantní terapii, pak by byla indikována rovnou k chirurgické léčbě karcinomu prsu.

Metodika výzkumu

Pacienti a sběr vzorků

Do studie bude zahrnuto celkem 100 pacientek s lokálně pokročilým nálezem karcinomu prsu (LABC) (stádia T3,T4 a N1,N2), u kterých je plánována neoadjuvantní léčba. Po podpisu informovaného souhlasu podstoupí sérii odběrů 15ml periferní krve do specializovaného stabilizačního media. U každého vzorku bude v průběhu 24 – 48 hodin provedena extrakce krevní plazmy. Časování odběrů bude naplánováno na období před zahájením léčby, před každým dalším cyklem a dále před absolvováním chirurgického výkonu, 5 – 7 pooperační den a následně v měsíčním intervalu od operace. Do studie bude také použit pooperační vzorek tkáně.

Laboratorní vyšetření

Odebrané vzorky tkání budou vyšetřeny na přítomnost somatických DNA mutací. Jednak bude zvolena varianta širokého panelového NGS sekvenování a taky varianta cíleného vyšetření skupiny nejčastěji mutovaných genů (např. *AKT1*, *PIK3CA*, *PTEN* a *TP53*). U pacientek, u kterých byla zachycena somatická mutace v peroperačním preparátu, bude následně provedeno vyšetření tekuté biopsie založené na detekci této mutace v ctDNA získané z nasbíraných vzorků plazmy. Mutační analýzy a následné ctDNA tekuté biopsie budou probíhat v externí specializované laboratoři. Budeme sledovat, od jaké velikosti nádoru budou průkazné hladiny ctDNA.

Zpracování dat a statistická hodnocení:

Ze získaných dat budou s použitím standardních statistických testů (chi-kvadrátový test, multivariátní analýza) hodnoceny obecné parametry a souvislosti, jako je frekvence sledovaných mutací a frekvence výskytu ctDNA v plazmě a jejich případná korelace s klinickými daty pacientek. Dále budou na základě Kaplan-Meierových křivek přežití (PFS a OS) hodnoceny prediktivní a prognostické ukazatele klinické a především molekulární.

Trvání projektu: 05/2021 – 05/2023 (36 měsíců)

Použitá literatura:

Pazdírek F, Minárik M, Benesova L, Halkova T, Belsanova B, Macek M, Stepanek L, Hoch J. Monitoring of Early Changes of Circulating Tumor DNA in the Plasma of Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Concomitant Chemoradiotherapy: Evaluation for Prognosis and Prediction of Therapeutic Response. *Front Oncol.* 2020;10:1028.

Benesova L, Halkova T, Ptackova R, Semyakina A, Menclova K, Pudil J, Ryska M, Levy M, Simsa J, Pazdírek F, Hoch J, Blaha M, Minárik M. Significance of postoperative follow-up of patients with metastatic colorectal cancer using circulating tumor DNA. *World J Gastroenterol.* 2019;25:6939-6948.