

**126 Klinický pohled na molekulární taxonomii karcinomu prsu.**

Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Grell P.<sup>1,2</sup>, Fabián P.<sup>3</sup>, Palácová M.<sup>1</sup>, Foretová L.<sup>4</sup>, Hrstka R.<sup>5</sup>, Petráková, K.<sup>1</sup>, Nenutil R.<sup>3</sup>, Hajdúch M.<sup>6</sup>, Vyzula R.<sup>1,2</sup>

1) *Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně*

2) *Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně*

3) *Oddělení patologie, Masarykův onkologický ústav v Brně*

4) *Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav v Brně*

5) *Základna experimentální onkologie, Masarykův onkologický ústav v Brně*

6) *Laboratoř experimentální medicíny FN a LF UP Olomouc*

Pacientky s karcinomem prsu sdílející stejná diagnostická a prognostická kritéria stále vykazují značné rozdíly ve vývoji onemocnění, a to i přes jednotnou protinádorovou léčbu. Příčina těchto diskrepancí může být jak ve stávající histopatologické klasifikaci, tak i v prognostických systémech používaných v klinické praxi. V obou případech jsou do stejných skupin zařazovány karcinomy s odlišným molekulárním profilem a biologickým chováním, neboť histopatologická taxonomie je založena výhradně na morfologických parametrech a prognostické systémy zohledňují pouze velmi limitovaný počet molekulárních prediktivních markerů. Platí-li základní dogma biologických systémů, potom lze diverzitu fenotypu nádorových buněk sledovat na úrovni jejich genomu. Komplexnost těchto změn však předpokládala analýzu stovek až tisíců genů, kterou bylo možné realizovat až pomocí DNA čipů (1). Na podkladě těchto analýz vznikla dosavadní struktura molekulární taxonomie karcinomů prsu, vytvořená na základě podobnosti genové exprese mezi primárními tumory, tkání ze zdravé prsní žlázy a nádorovými liniemi, jež byly ustaveny z odlišných buněčných komponent tumorů (například z buněk bazálního a luminálního epitelu). Pro první skupinu takto definovaných karcinomů je charakteristická přítomnost exprese estrogenového receptoru- a cytokeratinů buněk luminálního epitelu (cytokeratin 8 a 18), a proto byla pojmenována „luminal-like“ a na základě intenzity exprese genů signální dráhy estrogenového receptoru dále rozdělena na podskupinu „luminal-like A“ a „luminal-like B“. Druhá skupina, označená „ErbB2“ (dále jen Her-2), se vyznačuje vysokou expresí genu kódujícího Her-2 receptor. Třetí skupina vykazuje negativní expresi jak estrogenového, tak i progesteronového a Her-2 receptoru, tzv. „triple-negative“ (trojitě negativní) fenotyp, a naopak se nejčastěji vyznačuje zvýšenou hladinou cytokeratinů a receptorů adheze typických pro buňky bazálního epitelu (cytokeratiny 5, 6, 14 a 17 a integriny  $\alpha 6$  a  $\beta 4$ ). Tato skupina byla označena „basal-like“. „Normal breast-like“ skupina je čtvrtou a poslední skupinou mamárních karcinomů, sdílející profil genové exprese podobný s profilem normální prsní žlázy, ve které převládají adipocyty (2,3,4).

Skupina „basal-like“ (bazálních) karcinomů představuje přibližně 6-20% všech karcinomů prsu. Jejich definice na základě genové exprese nemá na úrovni fenotypu nádorových buněk naprosto jednoznačný kolerát, neboť ne všechny markery typické pro myoepiteliální buňky, ze kterých se předpokládá vznik „basal-like“ karcinomů, jsou detekovatelné. Příčin může být několik. K nejčastěji diskutovaným patří vznik „basal-like“ karcinomu z progenitorové buňky, která dosud plně nediferencovala, nebo odlišnosti v zapojení jednotlivých signálních drah v průběhu maligní transformace (5,6). Nicméně pro klinické účely jsou tak nejčastěji označovány „triple-negativní“ karcinomy, u kterých byla imunohistochemickým vyšetřením prokázána exprese minimálně jednoho z výše uvedených cytokeratinů bazálního epitelu a případně i dalších molekul (vimentin, EGFR, P-cadherin, c-kit, p53) (6-8). Výsledky posledních mikročipových studií do této skupiny řadí i medulární karcinom prsu (9).

Prognostická stratifikace pacientek na základě běžně používaných indexů fenotyp „basal-like“ karcinomu vůbec nezohledňuje, navíc může být negativní exprese Her-2 receptoru vnímána i jako prognosticky příznivý nález, a proto za určitých okolností pacientky s „basal-like“ karcinomem prsu nemusí být vůbec indikovány k adjuvantní chemoterapii. „Basal-like“ karcinomy přitom vykazují agresivní biologické chování, paradoxně však patří k chemosenzitivním tumorům (7,8). Jejich biologické vlastnosti lze částečně zdůvodnit vysokou frekvencí mutací genů BRCA1 a p53, hypermetylací BRCA1 promotoru, nadměrnou expresí EGFR receptoru a zvýšenou hladinou Ki-67, jež koresponduje s proliferací aktivitou nádorových buněk. Existuje proto reálný předpoklad, že v případě zavedení individuálního postupu může nastat zlepšení léčebných výsledků „basal-like“ karcinomů. Již v současnosti je možné vůči pacientkám s triple-negativním fenotypem uplatňovat předpoklad agresivního chování choroby a indikovat adjuvantní léčbu chemoterapií i v případě I. klinického stádia. Pacientkám ve věku, který sám o sobě není indikací k vyšetření klinickým genetikem, je vhodné možnost testování na přítomnost mutace BRCA1 genu nabídnout. Vezmeme-li v úvahu molekulární alterace zastoupené u „basal-like“ karcinomů, je vysoce pravděpodobné, že brzy dojde k využití terapií přímo interferujících s těmito změnami. Nabízí se například léčba cíleně zaměřená na signální dráhu EGFR receptoru, kterou v současnosti představují aplikace monoklonálních protilátek nebo nízkomolekulárních inhibitorů jeho kinázové aktivity, přičemž tato skupina léčiv by mohla být za účelem stabilizace onemocnění podávána i dlouhodobě, podobně jako je tomu s tamoxifenem u karcinomů s pozitivní expresí estrogenového receptoru. Jinou možností, v současnosti testovanou v rámci klinických studií, je podávání chemoterapeutických režimů na bázi derivátů platiny, vůči kterým jsou „basal-like“ karcinomy zvýšeně citlivé (4).

I v případě „luminal-like“ (luminálních) karcinomů byla prokázána prediktivní informace genové exprese ve vztahu k prognóze pacientek a k odpovědi na cílenou terapii tamoxifenem, a to ve prospěch podskupiny „luminal-like A“ ve srovnání s „luminal-like B“, pro kterou je některými autory před zahájením adjuvantní hormonoterapie doporučována léčba cytostatiky, bez ohledu na dosavadní prognostická kritéria. Z pohledu klinické praxe je skupina „luminal-like B“ karcinomů charakterizovaná pozitivní, nicméně nižší, expresí estrogenového receptoru, případně alterací dalších signálních drah (Her-2, p53, Cyklin-D1). V současné

**LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA NÁDORŮ PRSU**

době jsou již komerčně dostupné testy predikující odpověď na hormonální i cytostatickou léčbu lumenálních karcinomů na základě výsledků genové exprese (např. Oncotype DX, USA) (4,10).

Skupina Her-2 pozitivních karcinomů je rovněž charakteristická svým odlišným biologickým chováním. Uvedené skupině a zejména predikci odpovědi pacientek na cílenou terapii trastuzumabem věnujeme samostatný příspěvek.

Cílem naší přednášky je seznámit posluchače s molekulární taxonomií karcinomu prsu a prezentovat její klinické dopady, které spočívají zejména v možnosti individualizovat přístup a strategii léčby pacientů s tímto onemocněním. Souhrnnou práci na toto téma naleznete v časopisu Klinická onkologie (4).

***Poděkování:*** práce byla podpořena grantovými projekty IGA MZČR: NR/8335-3 a NR/8270-3.

*Literatura*

1. Svoboda M., et al. Lékař a technika 2004; 35:67-75.
2. Perou C.M., et al. Nature 2000;406(6797):747-52.
3. Sorlie T., et al. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(14):8418-23.
4. Svoboda M., et al. Klinická onkologie, Supplement 2006, str. 373-381.
5. Deugnier M. A., et al. Breast Cancer Res 2002;4(6):224-230.
6. Nielsen T., et al. Clin Cancer Res. 2004; 10(16):5367-74.
7. Rodriguez-Pinilla S.M., et al. Clin Cancer Res 2006; 12(5):1533-1539.
8. Jacquier J., et al. Proc. ASCO, JCO 2006, Vol 24., NO18S
9. Jacquier J., et al. Journal of Pathology 2005; 207:260-268.
10. Paik S, et al. J Clin Oncol 2006; 24:3726-3734.