

29 **Predikce odpovědi na terapii trastuzumabem u pacientů se vzdáleně metastazovaným karcinomem prsu. Příčiny selhání léčby a jejich možné řešení.**

Grell P.^{1,2}, Svoboda M.^{1,2}, Šimíčková M.³, Fabián P.⁴, Palácová M.¹, Petráková, K.¹, Macková D.¹, Nenutil R.⁴, Hajdúch M.⁵, Cwiertka K.⁶, Vyzula R.^{1,2}

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

2) *Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně (LF MU)*

3) *Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ*

4) *Oddělení patologie, MOÚ*

5) *Laboratoř experimentální medicíny*

6) *Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc.*

Trastuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doméně receptoru Her-2/neu (ErbB2, dále jen Her-2), jehož nadměrná exprese (Her-2+) je detekována přibližně u 15-25% karcinomů prsu, které se vyznačují agresivním biologickým chováním. Trastuzumab je v současnosti zároveň i jedinou látkou použitelnou k cílené terapii těchto karcinomů, kde v kombinaci s chemoterapií výrazně zvyšuje léčebnou odpověď a prodlužuje čas do progresu onemocnění i celkové přežití pacientek. U většiny pacientek, jejichž onemocnění iniciálně odpovídalo na terapii trastuzumabem, však dochází během jednoho roku k progresi choroby (1). Pomineme-li situaci, kdy tato progresie nastává v centrálním nervovém systému, tedy v kompartmentu nedostupném pro trastuzumab, je nutné hledat příčiny selhání léčby v mechanismech, které interferují s působením trastuzumabu nebo obecně působí cytoprotektivním účinkem.

I. ovlivnění vazby trastuzumabu k Her-2 receptoru. K negativnímu ovlivnění vazby trastuzumabu k Her-2 receptoru může docházet: a) mutací genu, která se projevívá změnami struktury receptoru, b) maskováním vazebných epitopů receptoru membránovým glykoproteinem mucinem-4 (MUC4), c) štěpením extracelulární domény receptoru prostřednictvím metalloproteázy skupiny ADAM (2,3).

II. změna vazebných interakcí uvnitř receptorové sítě. Po navázání ligandu dochází k homodimerizaci nebo heterodimerizaci mezi receptory ErbB rodiny (EGFR, Her-2, Her-3 a Her-4), což vede k jejich aktivaci. Změna exprese jednotlivých receptorů nebo jejich preferenčních vazeb může vést k dimerizaci, kterou podávání trastuzumabu neovlivní (EGFR/EGFR, EGFR/Her-3) (4).

III. zvýšená tvorba ligandů receptorů ErbB rodiny. Autokrinní a zejména parakrinní sekrece heregulinu a EGF byla v preklinických studiích jednou z příčin inhibice účinnosti trastuzumabu (1,4).

IV. alternativní aktivace PI3K/Akt a Ras/MAPK signální dráhy. Stimulace řady dalších receptorů vede k aktivaci signálních drah klíčových pro přežívání buňky. Zejména aktivace PI3K/Akt a Ras/MAPK signální dráhy prostřednictvím receptorů adheze (např. integriny) nebo receptorů jiných růstových faktorů (např. IGF-1) vedou k inhibici apoptózy, zvýšení buněčného metabolismu a proliferace. Stálá aktivace PI3K/Akt signální dráhy může být rovněž způsobena ztrátou funkce fosfatázy PTEN, která vzniká nejčastěji na podkladě mutace stejnojmenného genu (5-7).

Mechanismy, které přispívají ke vzniku rezistence karcinomu prsu na cílenou terapii trastuzumabem, předurčují i způsoby možného řešení této situace. Do jednotlivých fází klinického zkoušení se již dostaly nové monoklonální protilátky, které jsou schopné blokovat vazbu Her-2 receptoru k několika dimerizačním partnerům (např. pertuzumab), bispecifické protilátky (např. MDX-H210, 2B1), nízkomolekulární inhibitory kinázové aktivity jednotlivých erbB receptorů, nebo jejich skupin (např. lapatinib /GW572016/, CI-1033). K podobné situaci dochází i v případě receptoru pro IGF-1 (monoklonální protilátka CP-751817,

MONITOROVÁNÍ A PREDIKCE V ONKOLOGII

inhibitor kinázové aktivity NVP-AEW541). Ve fázi klinického zkoušení jsou rovněž inhibitory kináz: Akt (Perifosine, QLT394, VD0002), MAPK (SCIO-469, PD325901) a mTOR (Temsirolimus, Everolimus, Rapamycin) (1,8). Další otázkou zůstává i možnost predikce účinnosti cytostatika do kombinace s cílenou léčbou tak, aby vzájemný účinek byl co nejvíce potencován. V případě antracyklinů se diskutuje o významu amplifikace genu topoizomerázy-II alfa (TOP2A), a o expresi proteinů Bcl-2 a p53. Naopak u taxánů o mutacích a expresi jednotlivých izoform beta-tubulinu, nebo o proteinu TRAG-3 (9).

Z pohledu na výše uvedené je zřejmé, že zásadní úlohu v indikaci a aplikaci jakékoliv cílené terapie představuje průkaz cílové struktury v nádorových buňkách aktuálního vzorku a případná determinace dalších prediktivních markerů. Ve spolupráci s olomouckými kolegy v současné době zpracováváme soubor 150 pacientek se vzdáleně metastazovaným karcinomem prsu, které v rámci paliativní léčby byly léčené trastuzumabem. Ve vzorcích primárních tumorů a/nebo metastáz analyzujeme expresi vybraných genů a proteinů (Akt, MAPK, EGFR1, Her-2, Her-3, Her-4, TOP2A, PTEN, mTOR, S6K, MAPK, IGF1-R, survivin, MUC-4, p53). Vzhledem k tomu, že není vždy realizovatelné vyšetřit aktuální vzorek nádoru před zahájením léčby, zpracováváme rovněž vzorky séra aktuálně léčených pacientů, v nichž detekujeme sérové hladiny fragmentů receptorů Her-2, IGF-1R a Her-3 a ligandu IGF-1.

V průběhu léčby trastuzumabem došlo u 28% pacientek k výskytu metastáz v CNS. Proto zvláště vyhodnocujeme i skupinu 186 pacientek s karcinomem prsu metastazovaným do CNS, ve kterém se zaměřujeme na pacientky s Her-2 pozitivním karcinomem. Tento fenotyp je mezi karcinomy nejčastěji zastoupen. V kontextu našich dat se však metastazování těchto karcinomů do CNS jeví jako manifestace jejich biologického chování, a ne jako závislost na podávané terapii.

Cílem přednášky je přehledně shrnout mechanismy vedoucí k rezistenci na trastuzumab, představit možná řešení a zejména první výsledky našich projektů.

Poděkování: Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZČR NR/8335-3.

Literatura

1. Nahta R., et al. Cancer Letters 2006;232:123-138.
2. Nagy P., et al. Cancer Res 2005;65:473-482.
3. Lee J.W., et al. Clin Cancer Res 2006; 12:57-61.
4. Diermeier S., et al. Exp Cell Res 2005; 304:604-619.
5. Lu Y.H., et al. J Natl Cancer Inst 2001;93:1852-1857.
6. Chan C.T., et al. Breast Cancer Res Treat 2005;91:187-201.
7. Nagata Y., et al. Cancer Cell 2004;6:117-127.
8. Konecny G.E., et al. Cancer Res 2006; 66:1630-1639.
9. Pegram M.D., et al. J Natl Cancer Inst 2004;96(10):739-749.