Prediktivní diagnostika u karcinomu prsu

Ryška A., Hovorková E., Rozkoš T., Laco J.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Přes pevnou pozici vyšetřování některých prediktivních markerů – vedle stanovení standardních morfologických znaků – existuje ve standardu vyšetření karcinomu prsu celá řada otevřených otázek a výzev pro budoucnost.

Markerem u karcinomu prsu, který je v literatuře v posledních letech nejvíce diskutován, je HER-2/neu. V roce 2007 došlo ke změně kritérií pozitivity, což paradoxně vyvolalo určitá nedorozumění. Málo poznatků je zatím k dispozici u nádorů s diskordantním fenotypem (nesoulad mezi výsledkem imunohistochemie a in situ hybridizace). Vzhledem k tomu, že i u selektované populace HER2 pozitivních karcinomů je anti-HER2 léčba účinná jen asi u 30 % pacientek, nabízí se otázka, jaké další faktory jsou zodpovědné za selhání léčby a zda jsme schopni identifikovat pomocí nových markerů tyto případy.

Klíčová slova: karcinom prsu – HER-2/neu – imunohistochemie – in situ hybridizace

Predictive diagnosis of breast cancer

SUMMARY

Detection of selected predictive markers is currently included in the standard diagnostic algorithm of breast carcinoma specimens. Despite this fact we are facing several unresolved questions and issues.

Probably the most frequently discussed predictive marker in breast carcinoma is HER-2/neu. The change of criteria of positivity in 2007 brought several confusions regarding the selection of patients eligible for anti-HER2 treatment. There is a deficiency of knowledge in tumors with the discordant phenotype (a discrepancy between the results of immunohistochemistry and in situ hybridization).

Even in selected HER2 positive patients is the anti-HER2 treatment effective in only 30 % of cases. Thus, we evidently have to search for new markers which would help to more precisely select the optimal treatment for breast cancer patients.

Keywords: breast carcinoma – HER-2/neu – immunohistochemistry – in situ hybridization

Cesk Patol 2011; 47(4): 145–147

Karcinom prsu jako nejčastější zhoubné onemocnění žen v rozvinutých zemích, ČR nevyjímaje, budí jistě zaslouženou pozornost nejen v oblasti novinek terapeutických, ale rovněž v otázkách správné, přesné a rychlé diagnostiky. Alfou a omegou histopatologického vyšetření je nepochybně stanovení správné diagnózy, stupně diferenciace a pokročilosti onemocnění, postižení sentinelové uzliny (1), vztahu nádoru k resekčním okrajům, apod. Všechny tyto parametry lze zjistit za pomoci prosté morfologie bez použití speciálních metodik. Pro svůj zásadní význam při volbě optimální léčby jsou dnes však u celé řady nádorů (2) vyšetřovány také speciální molekulární znaky, které pomáhají onkologovi lépe se rozhodnout při volbě optimálního terapeutického postupu, zejména tehdy, když se jedná o možnost podání ekonomicky náročné tzv. cílené terapie.

Proto byly také u karcinomu prsu do diagnostického standardu zahrnuty výsledky imunohistochemického vyšetření exprese hormonálních receptorů, proliferačních markerů (v dnešní době prakticky výhradně antigenu Ki67) a některých onkoproteinů (p53 či HER-2/neu). Zejména otázky kolem vyšetřování posledního jmenovaného receptoru jsou v naší i světové literatuře velmi diskutovány. Pozornost se soustředí zvláště na oblast kvality provedení a reprodukovatelnosti vyšetření, na volbu optimálního diagnostického postupu a také na ideální kritéria, s jejichž pomocí dokáže patolog s nejvyšší možnou pravděpodobností vyselektovat pacientky k nákladné biologické léčbě.

Protein HER-2/neu (dále jen HER2), popsaný poprvé v roce 1982, je produktem přepisu onkogenu c-erbB-2 lokalizovaného na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q21). Tento protein o molekulové hmotnosti 185kd je zástupcem skupiny receptorů pro epidermální růstový faktor (EGFR). Kromě HER2 patří do této skupiny také receptory HER1 (EGFR), HER3 a HER4. Tyto 4 molekuly jsou do značné míry homologní – mají extracelulární doménu, na kterou se váže ligand daný receptor aktivující, transmembránovou doménu a intracelulární doménu, která se vyznačuje tyrozinkinázovou aktivitou, díky které je signál předán k dalšímu zpracování (3).

Na samém počátku signální dráhy je moment dimerizace receptoru – homodimerizace, či v případě vazby na jiný receptor z rodiny HER, heterodimerizace. Jednotlivé molekuly skupiny HER se od sebe poněkud liší – právě HER2 je jediným zástupcem, který není přímo aktivován svým ligandem (má "necitlivou" či "slepou" svou extracelulární doménu) a podílí se tak na procesu dimerizace spontánně a z celé skupiny HER receptorů nejochotněji. Následná fosforylace a aktivace signální dráhy vede ke zvýšené proliferaci, zablokování apoptózy, zvýšené vaskularizaci nádoru a vyššímu metastatickému potenciálu. Proto je HER2 u karcinomu prsu považován za jednoznačně nepříznivý prognostický faktor (4).

U některých nádorů (karcinomy prsu, slinných žláz, pankreatu, endomeria, ovaria) je tento receptor zvýšeně exprimován – místo desítek tisíc molekul, které jsou přítomny na povrchu normálních

✉ ***Adresa pro korespondenci:***
Prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN
500 05 Hradec Králové
tel: 495833748, fax: 495832004
e-mail: ryskaale@fnhk.cz