

# Správa z 32<sup>nd</sup> Annual CTRC – AACR San Antonio Breast Cancer Symposium 9. – 13. 12. 2009.

**doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.**

BB Biocyt diagnostické centrum s. r. o., Banská Bystrica  
Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

V texaskom meste San Antonio sa v decembri 2009 konal 32. ročník sympózia, ktorého ústrednou témou je karcinóm prsníka (KP). Hlavným organizátorom tohto podujatia je už tradične *Centrum liečby a výskumu rakoviny (CTRC)* pri texaskej univerzite v San Antóniu. Tento ročník bol druhý v poradí, keď táto významná konferencia bola usporiadaná v spolupráci s *Americkou asociáciou pre výskum rakoviny (AACR)*. Sympózia sa zúčastnilo približne 8 500 odborníkov z takmer 100 krajín sveta. Základným cieľom konferencie bolo poskytnúť súčasný stav informácií o KP a premalígných léziách prsníka a výmena poznatkov medzi akademickými a klinickými lekármi a výskumníkmi. Program podujatia bol veľmi bohatý, len v hlavných zasadaniach odznelo viac ako 60 prednášok a bolo prezentovaných približne 1100 posterov. Navyše denne prebiehali aj ďalšie mini sympóziá z rozličných oblastí vedy a výskumu KP, ako aj plenárne prednášky, edukačné aktivity a prezentácie významných a ocenených odborníkov z rôznych špecializácií mamarnej onkológie.

Bohatým odborným zážitkom bolo vystúpenie profesora Roberta Weinberga z **Whitehead Institute for Biomedical Research v Cambridge**, ktorý mal prezentáciu v kategórii „AACR významný prednášateľ roku 2009“. Tento výskumník je známy ako objaviteľ prvého ľudského onkogénu – *ras* a tiež nádorového supresorového génu – *Rb*. Vo svojej prednáške objasnil diferenciaciu kmeňových a progenitorových buniek do nekmeňových buniek, ktoré následne môžu dediferencovať do buniek s progenitorovým alebo kmeňovým fenotypom, ako aj transdiferencovať cestou epitelovo-mezenchymálnej premeny (EMT) do buniek fenotypicky pripomínajúcich mezenchymové elementy.

V priebehu sympózia boli udelené ceny pre klinických lekárov a vedcov, ktorí významne prispeli k poznatkom v boji s KP. Jednu z najvýznamnejších cien „*Outstanding Investigator Award*“ dostal **Charles Perou z Linenberského centra rakoviny**, ktorý sa podieľal na identifikácii molekulových typov KP a vytvorení tzv. molekulovej klasifikácie. Táto molekulová taxonómia KP sa ukázala ako významná z hľadiska predpovede relapsu, celkového prežívania a odpovede na chemoterapiu. Ďalší traja výskumníci – **Benita Katzenellenbogen, Ian Smith, Geoffrey L. Greene** boli ocenení *Brinkerovej cenou nadácie Susan G. Komen for the Cure®* za ich prínos v základnom a klinickom výskume v oblasti endokrinnnej terapie. Práce Katzenellenbogenovej a Greena viedli k lepšiemu pochopeniu účinku tamoxifenu a raloxifenu na molekulovej úrovni a ich význam v prevencii určitých typov rakoviny. Smith je známy svojou prácou pri klinickom vývoji niektorých cytostatických liekov a tiež neodjuvanciou

pomocou tamoxifenu a raloxifenu na molekulovej úrovni a ich významu v prevencii.

O epidemiologických faktoroch zohrávajúcich úlohu pri vzniku a prevencii KP hovorila **Valerie Beral z oxfordskej univerzity**, ktorá sa zaoberala úlohou reprodukčných, hormonálnych a infekčných faktorov pri vzniku karcinómu. **William Sellers** poukázal na úlohu a význam signálnej cesty PI3K/Akt/mTOR. Táto cesta môže byť aktivovaná rôznymi signálnymi proteínmi, medzi ktoré patria receptory rastových faktorov na povrchu bunky, napr. VEGFR. **Tyler Curiel** prednášal o nových trendoch v imunológii nádorov. Tento lekár, považovaný za jedného z najvýznamnejších výskumníkov v štúdiu imunopatologických mechanizmov v humánnych nádoroch, je známy svojou prácou pri objasňovaní špecifickej účasti regulačných T-lymfocytov na usmerňovaní supresie nádor – asociovaných antigén – reaktívnych lymfocytov.

Vzhľadom na rozmanitosť a početnosť prezentácií v hlavných sekciách bolo veľmi ťažké zaznamenať ich úplný rozsah, preto by som v nasledujúcej časti poukázal aspoň na prehľad niektorých z nich. O 5-ročných výsledkoch štúdie TEAM hovoril **Daniel Rea z Univerzity v Birminghame**. Celkovo bolo do štúdie zaradených 9 779 žien, ktoré boli randomizované do skupiny liečenej samotným exemestanom alebo do skupiny liečenej 2,5 roka tamoxifénom a následne exemestanom. Neboli zaznamenané signifikantné rozdiely pri DFS, čase do rekurencie, ani v celkovom prežívaní. Autor podotkol, že rozdiely medzi oboma ramenami sa neočakávali, ale že vylúčenie nositeľov CYP2D6 mutácií, ktoré sú zodpovedné za rezistenciu na

tamoxifen, by mohlo zvýšiť pravdepodobnosť rozdielu prežívania medzi oboma skupinami.

V sekcii prednášok zaoberajúcich sa faktormi životného štýlu poukázala **Marilyn L. Kwan z Oaklandu**, že konzumácia alkoholu v dávke  $\geq 6$  g/deň signifikantne zvyšuje rekurenciu (HR = 1,34;  $p = 0,05$ ) a tiež úmrtie na KP (HR = 1,51;  $p = 0,03$ ) v porovnaní so ženami, ktoré vypili denne menej ako 6 g alkoholu. Zvýšené riziko rekurencie bolo najmä u posmenopauzálnych obéznych žien. **Marianne Ewertz z Odense University Hospital v Dánsku** analyzovala efekty obezity na prognózu pacientok vo včasnom štádiu KP. Išlo o štúdiu, v ktorej bolo zahrnutých 18 967 pacientov. Ženy s vyšším „*body mass index*“ (BMI) ( $\geq 30$ ) boli obvykle staršie, postmenopauzálné, s väčšími nádormi a s viacerými pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Významný efekt zvýšeného BMI bol dokázaný pre vznik vzdialených metastáz, napr. ženy s BMI  $\geq 25$  mali zvýšené riziko o 42 % až 46 % v priebehu 10 rokov. Navyše pacienti s BMI  $\geq 30$  vykazovali horšiu terapeutickú odpoveď na chemoterapiu a hormonálnu liečbu ako pacienti s nižším BMI. V protiklade s týmito výsledkami **Valerie Beryl** reagovala názorom, že vplyv faktorov modifikujúcich životný štýl (alkohol, obezita a pod.) je pravdepodobne nízky v porovnaní s reprodukčnými faktormi a reprodukčnou históriou.

Nedávne údaje poukázali, že bisfosfonáty by okrem prevencie a liečby osteoporózy a kostných lézií pri malígnom metastatickom ochorení mohli mať aj priamy účinok na nádor. **Roman Chlebowski z kalifornskej univerzity** prezentoval dáta zo štúdie zaoberajúcej sa asociáciami medzi užívaním orálnych bisfosfonátov a incidenciou KP v súbore

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (1): 43–44

154 768 postmenopauzálnych žien. Táto analýza potvrdila významnú redukciu incidencie KP u žien, ktoré užívali bisfosfonáty oproti tým, ktoré ich neužívali (HR = 0,68;  $p < 0,01$ ). Prekvapujúcou informáciou získanou pri tejto štúdií bol nárast incidencie DCIS u užívateľiek bisfosfonátov (HR = 1,59;  $p = 0,002$ ), čo by mohlo byť vysvetlené zastavením lézií v *in situ* fáze nádorového rastu. Taktiež **Gad Rennert z Technion-Israel Institute of Technology**, ktorý využil výsledky *The Breast Cancer in Northern Study*, poukázal na 30 % redukciu výskytu KP u žien, ktoré užívali bisfosfonáty. Limitujúcim faktorom v interpretácii týchto analýz je, že pacientky, ktoré užívali bisfosfonáty, mali lepšie prognostické ukazovatele so významne vyšším zastúpením silne ER-pozitívnych nádorov, nižším zastúpením zle diferencovaných nádorov a menším počtom HER2- pozitívnych karcinómov. **David Miles** v mene skupiny BO17708 prezentoval konečné výsledky celkového prežívania z randomizovanej 3. fázy AVADO štúdie bevacizumabu s docetaxelom v porovnaní s placebom a docetaxelom pri prvolíniovej liečbe lokálne rekurentného alebo metastatického KP. Všetci pacienti, ktorí progredovali po prvolíniovej terapii, dostali bevacizumab. Nedokázal sa významný rozdiel medzi oboma ramenami v celkovom prežívaní pri mediáne *follow-up* 25 mesiacov, na čo Dr. Milles argumentoval, že čiastočne to mohlo byť spôsobené tým, že pacienti dostali v druhej línii bevacizumab. **Sarah Hurvitz z kalifornskej univerzity** prezentovala výsledky RIBBON-2 štúdie na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou ako druhou línii pri HER2-negatívnych metastatických KP. Podobne ako predchádzajúca štúdia, ani táto nepotvrdila významný rozdiel v celkovom prežívaní ramena s bevacizumabom v porovnaní s placebom.

**Kimberly Blackwell z Duke University Medical Center** ukázal aktualizované výsledky prežívania fázy 3 randomizovanej štúdie trastuzumabu v kombinácii s lapatinibom v porovnaní so samotným lapatinibom pri liečbe žien s HER2-pozitívnymi nádormi, ktoré progredovali po liečbe trastuzumabom. V tejto štúdií bolo 296 HER2-pozitívnych pacientov, ktorí progredovali po trastuzumabe, randomizovaných do skupiny liečenej samotným lapatinibom a do skupiny s kombinovanou liečbou lapatinibom a trastuzumabom. Bol dokázaný štatisticky významne dlhší medián prežívania pacientov do progresie v skupine s kombinovanou liečbou (HR = 0,73;  $p = 0,008$ ) a tiež medián prežívania (HR = 0,74;  $p = 0,026$ ). Výsledky ostatných dvoch klinických štúdií s trastuzumabom (BCIRG 006 a NCCTG N9831) prezentovali **Dr. Slamon z kalifornskej univerzity** a **Dr. Perez z Mayo Clinic**. V štúdií BCIRG 006 sa potvrdil pretrvávajúci benefit použitia Herceptinu na DFS, ako aj celkové prežívanie aj po 5 rokoch sledovania, a to bez ohľadu na použitie

antracyklínového alebo neantracyklínového režimu chemoterapie. Aktualizované výsledky randomizovanej 3-ramennej štúdie NCCTG N9831 s použitím Herceptinu v adjuvantnej liečbe ukázali, že pri mediáne sledovania 5 rokov naďalej pretrvávajú významné predĺženie DFS pridaním Herceptinu k chemoterapii (HR 0,7;  $p = 0,0005$ ). N9831 je zároveň jediná klinická štúdia porovnávajúca sekvenčné a súbežné použitie Herceptinu v adjuvancii, pričom doterajšie výsledky naznačujú, že súbežná liečba Herceptinom a chemoterapiou je efektívnejšia (HR 0,77;  $p = 0,019$ ).

**Obrázok 1.** V posterovej sekcii SR reprezentoval MUDr. M. Mego, PhD. (v strede)



V posterových sekciiach zaujali práce zaoberajúce sa multigénovými prognostickými signatúrami, nádorovou biológiou vysvetľujúcou signálne cesty, liekovú rezistenciu a reguláciu bunkového cyklu, kmeňovými a progenitorovými bunkami a ich účasťou v karcinogéze, ako aj prognostickými a prediktívnymi biomarkermi a nesporne aj problematikou cirkulujúcich nádorových buniek. Práve v tejto oblasti Slovensko výborne reprezentoval **MUDr. Michal Mego, PhD.**, ktorý bol hlavným autorom, resp. spoluautorom v piatich posterových prezentáciách. Mal možnosť ukázať výsledky svojej práce zo študijného pobytu v *MD Anderson Cancer Center* v *Texaskom Houstone*. V jednej zo svojich prezentácií, ktorá bola ocenená *AACR Translational Research Scholar-in-Training Award*, demonštroval, že až v tretine prípadov cirkuluje epitelové bunky, ktoré podstúpia EMT, stratili epitelový marker EpCAM/CD326 a vykazovali nadmernú expresiu EMT génov. Pomocou detekcie týchto génov je možné identifikovať takto zmenené cirkulujúce bunky v periférnej krvi.

Na záver sympózia v sekcii nazvanej **The Year in Review** vybraní experti analyzovali výsledky sympózia a vyhodnotili rozvoj poznatkov v priebehu posledného roka v štyroch základných okruhoch, ktorými boli základný a translačný výskum, včasný a metastatický KP. Ako ukázal **Adrian Lee**, boli v základnom výskume dosiahnuté najprínosnejšie poznatky v oblasti hormónov a ich receptorov, a to hlavne objasnenie štruktúry P450 a niektorých mechanizmov rezistencie inhibitorov aromatázy. Ďalším úspechom na poli genetiky a genomiky bolo kompletné zatriedenie metastatického ER-pozitívneho lobulárneho karcinómu s 32 mutáciami a tiež objas-

nenie PI3K/PTEN signálnej cesty objavením 4 nových aktivátorov a inhibitorov. Štúdiom extracelulárnej matrix došlo k pochopeniu a zdôrazneniu významu mikroprostredia pri vzniku a progresii nádorových buniek. Najkontrovernejšou časťou biológie KP je problematika kmeňových buniek, ktoré sú určite rozhodujúce pre subtyp karcinómu. Translačný výskum podľa **Dr. Carlosa Arteagu** dosiahol najvýznamnejšie pokroky vo vývoji trastuzumabu-DM1, čo predstavuje konjugát trastuzumabu s maytanzínom, je netoxický a je účinný aj v trastuzumab-rezistentných nádoroch. Úspechy boli dosiahnuté aj pri tvorbe kombinovanej protilátkovej stratégie pri HER2-pozitívnych nádoroch (napr. pertuzumabom), objasnení úlohy PI3K a MEK pri bazaloidných – triple negatívnych KP. Tu sa ukázala ako efektívna kombinovaná inhibícia PI3K a MEK v predklinických modeloch bazaloidných karcinómov. **Ian Smith z Royal Marsden Hospital v Londýne** zosumarizoval najnovšie výsledky klinických trialov v manažmente včasných KP, napr. BIG-198, MA17, ABCSG-12, HERA, BCIRG 006 a pod. Poslednou prezentáciou bolo vystúpenie **Clifforda Hudisa z Memorial Sloan Kettering**, ktorý zdôraznil najvýznamnejšie pokroky v manažmente metastatického KP. Tu sú najpreferovanejšie okruhy anti-HER2 terapie, najmä nových inhibitorov tyrozínových kináz a Hsp90, významu bevacizumabu pri zlepšení prežívania do progresie, nových multikinázových inhibitorov, napr. sorafenib a sunitinib, ako aj inhibitorov poly(ADP ribóza)polymerázy v liečbe pacientov s BRCA1- pozitívnymi karcinómami.

## Záver

Sympóziom sa koná už tradične na konci roka, v predvianočnom období, čo zvyšuje atmosféru spolupatričnosti a vzájomnej pomoci. Už samotná veľkoleposť tohto podujatia poukazuje na závažnosť problému KP, ktorý je stále silný nepriateľ. Uvedomujeme si jeho zákernosť, ale aj prevahu, ktorú zatiaľ má nad nami. Pravidelné stretávanie odborníkov z rôznych oblastí mamárnej onkológie, spájanie sa do silnejších tímov a vymieňanie si poznatkov a skúseností z boja s touto chorobou je cestou, ktorá jeho postavenie výrazne oslabuje. Vedci na úrovni základného výskumu dešifrujú záhadné kódy, na základe ktorých toto ochorenie vzniká a progreduje, výskumníci v translačnom výskume aplikujú a využívajú tieto poznatky v experimentálnej oblasti a klinickí lekári hľadajú formu, akou sa tieto znalosti dajú reálne využiť v liečbe konkrétnych pacientov.

**doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.**

*BB Biocyt, s. r. o., diagnostické centrum  
Námestie L. Svobodu 1  
975 17 Banská Bystrica  
karol.kajo@post.sk*

