

KLINIČNI POMEN CIRKULIRAJOČIH TUMORSKIH CELIC PRI RAKU DOJK

Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: cgrasic@onko-i.si

Cirkulirajoče tumorske celice (CTC) so tumorske celice, ki se odcepijo od primarnega tumorja in vstopijo v krvni obtok, kjer jih lahko pridobimo s pomočjo tekočinske biopsije. Predstavljajo začetek zasevkov v oddaljenih organih. Pri raku dojk je bilo ugotovljeno, da imajo CTC cirkadiani ritem sproščanja in se večina sproščanja dogaja ponoči v mirovanju. CTC se sproščajo kot posamične CTC, le v 2-5 % se sproščajo v obliki skupkov CTC, ki imajo znatno večji potencial zasevanja. Metaanaliza raziskav CTC pri zgodnjem raku dojk je pokazala, da prisotnost vsaj ene CTC/7,5 ml krvi (izolirane z metodo CellSearch®) pred neoadjuvantno terapijo pomeni slabšo prognozo glede ponovitve in preživetja. Podobno je pokazala tudi študija pred primarnim operativnim zdravljenjem in pred adjuvantno kemoterapijo (pri obeh je bila slabša prognoza pri ≥ 1 CTC/30 ml krvi, pri adjuvantni kemoterapiji pa še trikrat večje tveganje, če je bilo ≥ 5 CTC/30 ml krvi). CTC so bile prisotne v krvi tudi 2 in 5 let po operaciji ali kemoterapiji in so napovedovale večje tveganje za pozne ponovitve. Kljub dokazanem prognostičnem pomenu pa pri zgodnjem raku dojk CTC zaenkrat nimajo klinične uporabnosti. Raziskave v našem laboratoriju kažejo na to, da so že ob diagnozi zgodnjega raka dojk v krvi bolnikov prisotni ne samo CTC ampak tudi skupki CTC. Dinamika CTC skupkov med zdravljenjem ne korelira vedno s trenutnimi merili uspešnosti zdravljenja. Njihova genomska analiza bi nam omogočila boljši vpogled v mehanizme zasevanja.

Pri razsejanem raku dojk je ≥ 5 CTC/7,5 ml krvi ali prisotnost skupkov CTC slab napovedni dejavnik za progres in preživetje. Zelo pomembna je tudi dinamika števila CTC ob zdravljenju; bolniki z upadom na < 5 CTC/7,5 ml krvi imajo boljšo prognozo. Klinična uporabnost CTC je bila preučevana v več študijah faze II/III. Študija STIC-CTC je preučevala pomen števila CTC pri odločitvi o vrsti prvega razsoja hormonsko pozitivnega HER2- raka dojk. Pri bolnikih z nizkim kliničnim rizikom/visokimi CTC (≥ 5 CTC/7,5 ml krvi) je bilo zdravljenje s kemoterapijo bolj uspešno kot hormonska terapija. Številne študije s podobnim vprašanjem izbire najprimernejše terapije na podlagi CTC še potekajo v 1. in 2. liniji razsejanega raka dojk. Kasnejše raziskave so se osredotočile bolj na fenotip CTC, predvsem prisotnost receptorja HER2 (raziskava DETECT). Novejše raziskave uporabljajo agnostično izolacijo CTC na podlagi različne velikosti in deformabilnosti celic. Eden takih sistemov je Parsortix®, ki ga uporabljamo tudi v naši ustanovi, ki omogoča spremljanje ravni izražanja klinično uporabnih biomarkerjev in tudi sekvenciranje genov. S Parsortixom je mogoče izolirati tudi skupke CTC. Študija DICCT pri razsejanem raku dojk je inovativna v tem, da je bil njen cilj farmakološko učinkovanje na skupke CTC; z digoksinom so uspeli zmanjšati velikost skupkov.

CTC so pomemben napovedni dejavnik pri raku dojk pred in med zdravljenjem. V prihodnosti si obetamo bolj celosten multimodalni pristop raziskovanja biologije CTC. Po eni strani sočasna analiza genomskega, epigenomskega, transkriptomskega in proteomskega profila CTC na *ex vivo* modelih, ki jih ctDNA ne omogoča, po drugi strani pa vključitev več sočasnih parametrov v tekočinski analizi (ctDNK, vezikli, inflamatorni biomarkerji, CA 15-3).