

Herceptin (Trastuzumab)

Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić

Firma „ Dren „ Žepče

tel/fax: 00387-(0)32-881-774, 00387-61-461-517

Kad se postavi dijagnoza invazivnog karcinoma dojke, potrebno je izvršiti brojne pretrage na svakoj pacijentici pojedinačno, da bi se prikupilo što više podataka o bolesti, što je važno kod planiranja liječenja i prognoze ishoda. Zbog toga je i prognoza tumora dojke različita i zavisi od slučaja do slučaja. Nekoliko faktora igra značajnu ulogu u procijeni mogućeg izliječenja. Tumori dojke su vrlo heterogena skupina bolesti i osim tipa tumora važno je uzeti u obzir veliki broj karakteristika koji značajno utiču na tok liječenja. Najvažniji su stanje limfnih čvorova, gradus tumora, veličina tumora u trenutku dijagnoze, kao i molekularni markeri među koje spadaju hormonski receptori i receptori faktora rasta. Mi ćemo u ovom i sljedećem nastavku dati čitaocima prikaz najvažnijih prognostičkih faktora i objasniti kako oni utiču na liječenje i daljnji tok bolesti.

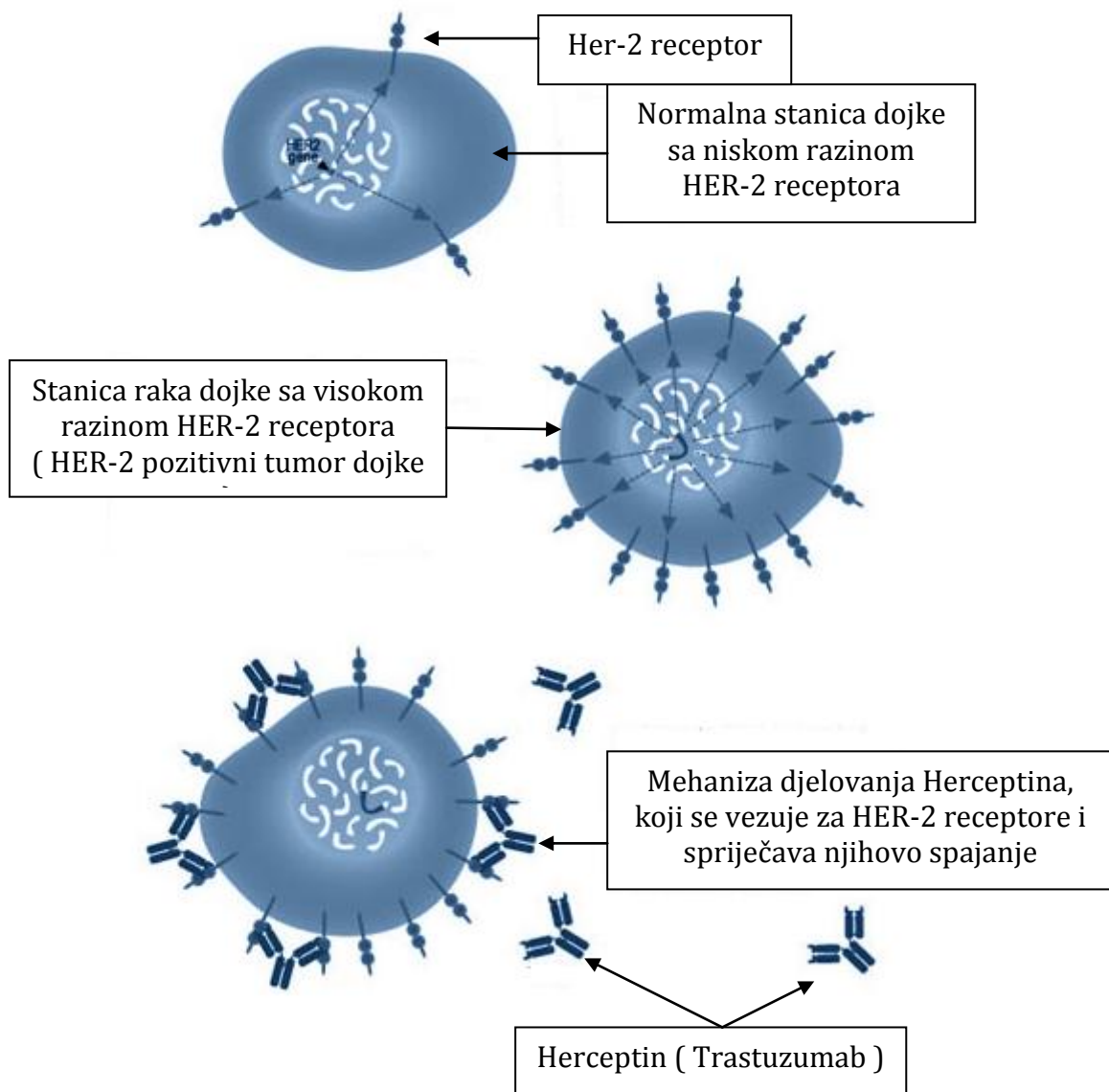
Hormonski receptori

Već smo napomenuli da je tkivo dojke kontinuirano izloženo djelovanju hormona koji utiču na njen normalan rast, razvoj i funkcionisanje. Poremećaj hormonske ravnoteže odgovorn je za većinu bolesti dojke uključujući i rak. Uloga hormona u razvoju raka dojke je promotorska i oni svojim djelovanjem stimulišu ćelije raka na rast i diobu. Ovu svoju ulogu hormoni ostvaruju posredstvom receptora, tako da je ključ djelovanja hormona njegovo vezivanje za odgovarajući receptor. Od hormona koji najviše utiču na tkivo dojke najvažniji su estrogeni i progesteron. Stanice (ćelije) raka dojke takođe sadrže veću ili manju količinu hormonskih receptora i određivanje estrogenskih i progesteronskih receptora kod svake pacijentice izuzetno je važno za planiranje liječenja. Tako razlikujemo tumore sa pozitivnim i estrogenskim i progesteronskim receptorima. Kod pacijentica sa oba pozitivna receptora redovito se koristi hormonsko liječenje (Tamoxifen) i oko 80% ovih pacijentica pozitivno će reagovati na hormonsku terapiju. Ako su u tumoru zastupljeni samo estrogenski ili samo progesteronski receptori pozitivan odgovor na hormonsku terapiju se može očekivati kod oko 40% oboljelih. Bitna je i razina hormonskih receptora jer veća razina receptora znači i bolji odgovor na hormonsko liječenje, dok se tumori kod kojih je razina hormonskih receptora niska označavaju kao negativni i na njih je učinak hormonskog liječenja mali ili potpuno izostaje. O hormonskom liječenju detaljno ćemo pisati u jednom od sljedećih nastavaka.

Novija istraživanja ukazuju na važnost ispitivanja hormonskog statusa metastaza, jer je u oko 20% oboljelih žena kod kojih je primarni tumor bio pozitivan na hormonske receptore, imao metastaze koje su bile negativne na te receptore, što znači da kod njih izostaje učinak hormonske terapije ili je efekt ovog liječenja bitno smanjen. Prisustvo hormonskih receptora u tumorima ima djelimično i prognostički značaj, jer postoje studije koje pokazuju da rak sa pozitivnim hormonskim receptorima sporije raste i pacijentice sa metastazama imaju duže preživljavanje. Osim toga tumori sa pozitivnim receptorima češće metastaziraju u kosti, dok negativni to najčešće čine u pluća, mozak i jetru.

Her- 2 pozitivni tumori i mehanizam djelovanja Herceptina

Na rast stanica dojke osim hormona utiču i različiti faktori rasta, koji svoje djelovanje takođe ostvaruju putem svojih receptora na koje se vezuju. Na stanicama dojke može se naći više receptora na koji se vezuju različiti faktori rasta koji specifično djeluju na njen rast i sazrijevanj i razina ovih receptora u normalnim stanicama dojke je niska. Najvažniji receptori za faktore rasta koji se mogu naći na stanicama dojke su receptori za epidermalni faktor rasta (EGFR) i porodica tzv. HER-receptora (HER-2,HER-3 i HER-4 receptori, engleski: **H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor).



Slika 1 Mehanizam djelovanja Herceptina (Trastuzumab) na HER-2 receptore

Ustanovljeno je da su kod oko 25% invazivnih karcinoma dojke receptori za faktore rasta prekomjerno izražen. Ovo za posljedicu ima intenzivno djelovanje faktora rasta na stanice tumora što uzrokuje njegov ubrzan rast. Visoka razina receptora za faktore rasta

smatra se nepovoljnim prognostičkim faktorom i ovi tumori su redovito zloćudniji od onih kod kojih je razina receptora na površini stanice normalna. Jedini izuzetak donekle je povišena razina HER-4 receptora. Receptori za faktore rasta su inaktivni i da bi se aktivirali potrebno je da se za njih veže odgovarajuća molekula koja će započeti čitav niz procesa koji u konačnici dovode do diobe stanice.

Najčešće prekomjerno izraženi receptor za faktor rasta je HER-2 receptor. Ovaj receptor je karakterističan po tome da za njega do danas nije otkrivena odgovarajuća molekula koja ga aktivira, ali njegova specifičnost je u tome da se on može sam aktivirati i to tako da se udruži sa drugim HER-2 receptorom u svojoj blizini čime započinje njegova aktivacija koja dovodi do diobe stanice. Jasno je da kod raka dojke kod kojeg su HER-2 receptori prekomjerno izraženi (HER-2 pozitivni tumori) često dolazi do spajanja ovih receptora i njihove aktivacije, budući da je gustina HER-2 receptora visoka, tako da su oni blizu jedan drugog.

Nakon otkrića HER-2 receptora na ćelijama raka dojke i upznavanjem sa njegovim značajem i načinom aktivacije rodila se ideja da se u laboratorijama stvori odgovarajuće antitijelo koje će se vezivati za ove receptore i spriječiti njegovu aktivaciju. Rezultat tog rada je bilo stvaranje tzv. monoklonskog protutijela nazvanog trastuzumab koje se vezivalo za HER-2 receptore (**slika 1**). Prva ispitivanja su obavljena na oko 600 žena sa HER-2 pozitivnim tumorima koji su metastazirali. Rezultat je bio značajno usporavanje rasta tumora i duže preživljavanje. Sve ovo bila je osnova za početak primjene trastuzumaba kod svih pacijentica sa HER-2 pozitivnim rakom dojke. Upotreba trastuzumaba-a je odobrena 1998. i danas se prodaje pod komercijalnim nazivom Herceptin. Svojom vezivanjem za HER-2 receptore herceptin ne samo da blokira HER-2 receptore nego utiče i na njihovu degradaciju čime im smanjuje broj, ali i proizvodi imunološki odgovor, tako da stanice raka obilježene Herceptinom postaju meta imunološkog sistema. Mada je prvobitno odobren samo za liječenje metastatskog karcinoma dojke, danas Herceptin liječnici sve češće koriste i u ranijim fazama bolesti i često u kombinaciji sa citostaticima, što je dosta problematično obzirom da nema informacija o koristi liječenja raka dojke u toj fazi. Zbog još važećih patentnih prava na lijek njegova cijena je još uvijek izuzetno visoka.