

ABSTRAKT:

Úvod: Se zavedením nových terapeutických možností u kastročně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC) vyvstala i potřeba individuální charakterizace onemocnění pro správnou volbu léčby. Jelikož je běžná biopsie u většiny těchto pacientů nevhodná, může být nahrazena tzv. „liquid biopsy“, tedy analýzou cirkulujících nádorových buněk (CTC) z krve pacienta.

Metody: Metoda AdnaTest (Qiagen, Německo) využívající imunomagnetické obohacení CTC a následnou PCR analýzu vzorků pro přítomnost tumor-asociovaných genů byla testována a použita u 41 pacientů trpících CRPC. Měření bylo provedeno při stanovení diagnózy CRPC a po třetím cyklu terapie docetaxelem. Byl vytvořen a validován panel 27 genů související s volbou terapie u pacientů s CRPC. Genová exprese byla měřena metodou kvantitativní PCR (qPCR) na přístroji BioMark (Fluidigm, USA) a porovnána mezi CTC obohacenými vzorky a bioptickými vzorky primárního nádoru.

Výsledky: CTC byly nalezeny u 85% pacientů v době diagnózy a u 45% pacientů v průběhu terapie docetaxelem. Přítomnost CTC a některých tumor-asociovaných genů, tj. EGFR a AR, souvisela s horší odpovědí na léčbu kvantifikovanou pomocí hladiny sérového PSA (sPSA) a sníženým přežitím. Genová exprese mezi vzorky primárního nádoru a CTC obohacenými vzorky se významně lišila. Semikvantitativní detekce PCR fragmentů metodou AdnaTest korelovala s expresí genů zjištěnou pomocí BioMark. Interindividuální rozdíly v genové expresi byli větší než intraindividuální rozdíly v čase. Sestřihová varianta 7 androgenního receptoru (AR-V7) byla nalezena u 38% AR pozitivních vzorků. Přítomnost AR i AR-V7 souvisela s nižším poklesem sérového PSA. Dvanáct z 27 monitorovaných genů bylo nalezeno i v CTC negativních vzorcích.

Závěr: AdnaTest se prokázal jako metoda vhodná pro detekci CTC v klinické praxi s možností následné charakterizace genové exprese u jednotlivých pacientů. Exprese navrženého panelu genů se liší jak mezi primárním nádorem a CTC obohacenými vzorky, tak mezi vzorky před a v průběhu terapie. Při molekulárně-biologické analýze CTC obohacených vzorků, je třeba brát v potaz přítomnost leukocytární mRNA. Vliv na prognózu a odpověď na terapii byla prokázána u exprese genů asociovaných s AR.

Klíčová slova: cirkulující nádorové buňky; kastročně rezistentní karcinom prostaty; imunomagnetická detekce; personalizace terapie