

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024



HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Onkologický ústav
sv. Alžbety

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification



Metastatický karcinóm prsníka z pohľadu genetika

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

Regína Lohajová Behulová, OLG, OÚSA

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora



Nemám potenciálny konflikt záujmov

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	AstraZeneca
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Tumorigenéza

Aktivácia invázie a metastáz je jedným zo základných znakov tumorigenézy

Približne 90 % úmrtí možno pripísať pokročilým metastatickým ochoreniam

Je dôležité identifikovať genomické rozdiely medzi metastatickými a primárnymi nádormi a zhodnotiť ich vplyv na vývoj ochorenia, rezistenciu na liečbu

Toto poznanie môže pomôcť pri vytvorení účinnejších liečebných režimov

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ Čo „trápi“ genetika SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Čo je primárny nádor a ako sa líši od metastatického nádoru na genomickej úrovni?

Aké sú hlavné molekulárne zmeny, ktoré sú typické pre metastatické nádory v porovnaní s primárnymi?

Existujú rozdiely v expresii génov v závislosti lokalizácie metastáz?

Ako môžu mutácie v niektorých „driver génoch“ ovplyvniť metastatický potenciál nádoru?

Prečo niektoré typy nádorov vykazujú výrazné zmeny v molekulárnom profile počas prechodu do metastatického štádia, zatiaľ čo iné nie?

Sú zmeny spôsobené samotným metastatickým procesom, sú stochastické alebo sú výsledkom protinádorovej liečby?

Ako ovplyvňujú exozómy proces metastázovania?

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Genome data

Máme data?

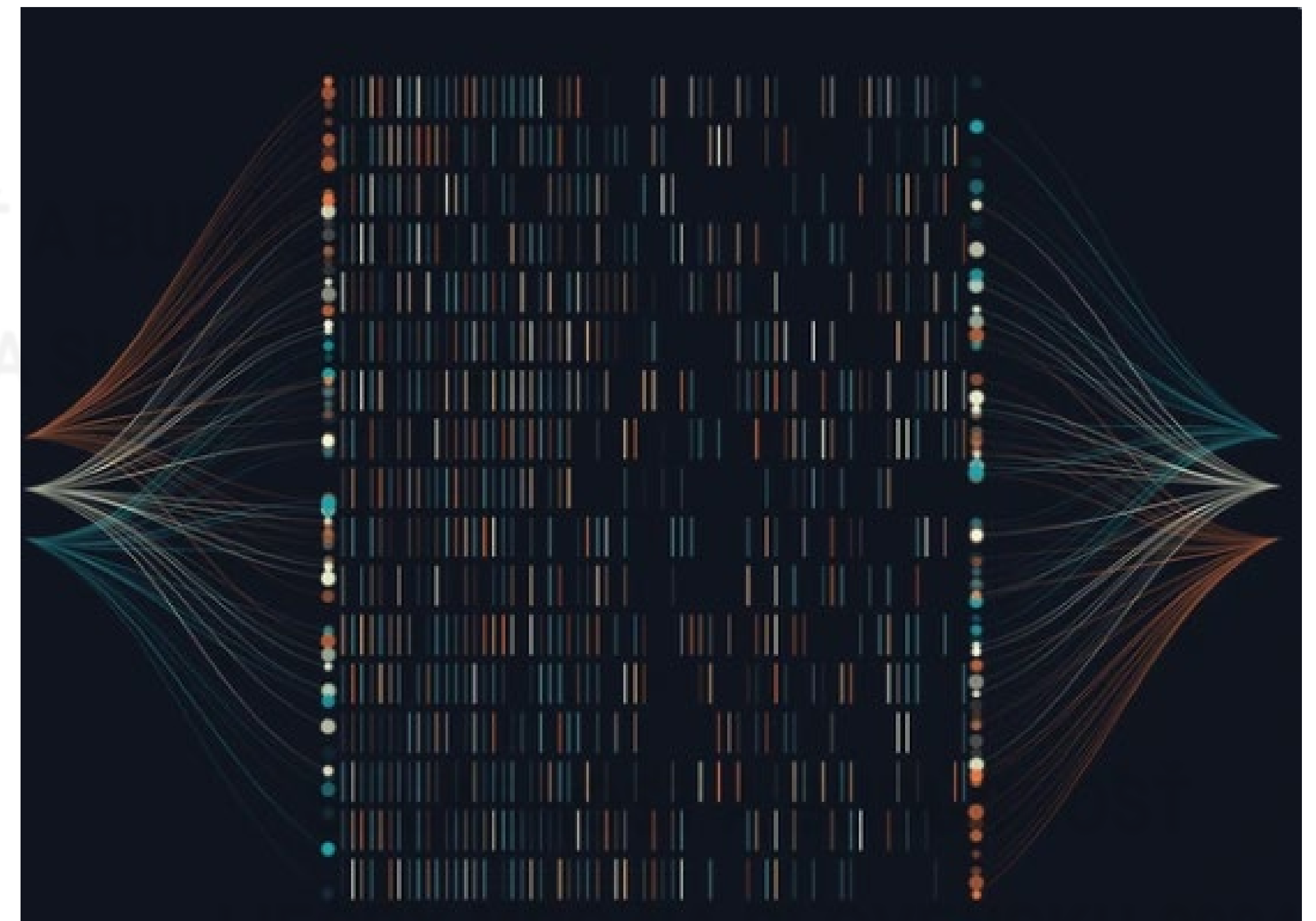
Article

Pan-cancer whole-genome comparison of primary and metastatic solid tumours

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06054-z>
Received: 28 June 2022
Accepted: 5 April 2023
Published online: 10 May 2023

Francisco Martínez-Jiménez^{1,2,3}, Ali Movasati^{1,2}, Sascha Remy Brunner^{1,5}, Luan Nguyen^{1,4,5}, Peter Priestley⁴, Edwin Cuppen^{1,3,5,6} & Arne Van Hoeck¹

Metastatic cancer remains an almost inevitably lethal disease^{1–3}. A better understanding of disease progression and response to therapies therefore remains of utmost importance. Here we characterize the genomic differences between early-stage untreated primary tumours and late-stage treated metastatic tumours using a harmonized pan-cancer analysis (or reanalysis) of two unpaired primary⁴ and metastatic⁵ cohorts of 7,108 whole-genome-sequenced tumours. Metastatic tumours in general have a lower intratumour heterogeneity and a conserved karyotype, displaying only a modest increase in mutations, although frequencies of structural variants are elevated overall. Furthermore, highly variable tumour-specific contributions of mutational footprints of endogenous (for example, SBS1 and APOBEC) and exogenous mutational processes (for example, platinum treatment) are present. The majority of cancer types had either moderate genomic differences (for example, lung adenocarcinoma) or highly consistent genomic portraits (for example, ovarian serous carcinoma) when comparing early-stage and late-stage disease. Breast, prostate, thyroid and kidney renal clear cell carcinomas and pancreatic neuroendocrine tumours are clear exceptions to the rule, displaying an extensive transformation of their genomic landscape in advanced stages. Exposure to treatment further scars the tumour genome and introduces an evolutionary bottleneck that selects for known therapy-resistant drivers in approximately half of treated patients. Our data showcase the potential of pan-cancer whole-genome analysis to identify distinctive features of late-stage tumours and provide a valuable resource to further investigate the biological basis of cancer and resistance to therapies.



WGS

Štúdia Edwin Cuppen a kol. 2023

Celogenómová analýza - genomické rozdiely medzi liečenými metastatickými nádormi v pokročilom štádiu a neliečenými primárnymi nádormi v počiatočnom štádiu

Harmonizovaný WGS dataset 7108 nádorových vzoriek zo 71 typov nádorov, vrátane viac než 4700 metastatických vzoriek z databázy Hartwig Medical Foundation (Hartwig) a viac než 2300 neliečených primárnych vzoriek z konzorcia Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG)

Vybraných 5365 vzoriek (3451 metastatických a 1914 primárnych) z 23 typov nádorov zo 14 tkanív, aby sa preskúmali genomické rozdiely medzi metastatickými a primárnymi nádormi

1.x historicky vytvorený kompletný WGS dataset pre primárne a metastatické nádory použitím jednotne spracovaného postupu

[Pan-cancer whole-genome comparison of primary and metastatic solid tumours | Nature](#)

Molecular Signature

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Zvýšená klonalita v metastatických nádoroch

Nižšia intratumorová heterogenita v metastatických nádoroch

Konzervovaný karyotyp s miernym nárastom mutácií

Metastatické nádory štítnej žľazy, prostaty a clear cell renal ca vykazovali výrazné dodatočné zmeny karyotypu v porovnaní s primárnymi nádormi

Avšak, frekvencia štruktúrových variantov je v metastatických nádoroch výrazne zvýšená

Variabilné mutačné profily

Rôzne nádory akumulujú mutácie odlišne na základe svojho typu a histórie liečby

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



TMB nie je nevyhnutne indikátorom stavu progresie nádoru
Mutačné spektrá sú výrazne formované mutačnými procesmi, ktoré boli už aktívne pred a počas vývoja primárneho nádoru.

3 driver gény (TP53, CDKN2A a TERT) naprieč viacerými typmi nádorov, čo naznačuje, že zmeny v týchto génoch môžu podporovať invazívnosť tým, že zasahujú do tumorigenézy naprieč rôznymi druhmi nádorov.

Zmeny v géne TP53 boli často relevantné pri viacerých rezistenciách na liečbu, čo naznačuje, že takéto varianty môžu byť potenciálnymi prediktívnymi markermi

Metastatické nádory vykazovali vysokú genomickú instabilitu

5 typov nádorov (prostata, štítna žľaza, prsník, neuroendokrinné ca pankreasu, renal cell karcinómy) vykazovalo intenzívnu transformáciu profilu v pokročilých štádiách

Molecular Signature

Molecular Signature

Či však metastatické nádory predstavujú jedinečnú skupinu primárnych nádorov, ktoré nakoniec progredovali (teda primárne nádory boli "narodené byť zlé")

alebo či existujú stochastické spúšťače metastatického ochorenia v relatívne indolentných primárnych nádoroch,
Stále nie je jasné!

Na úplné zodpovedanie tejto otázky by boli potrebné väčšie pan-cancer súbory párovaných biopsií od rovnakého pacienta

Genomické zmeny nedokážu úplne vysvetliť vznik metastáz a následnú rezistenciu

Bude dôležité využiť informácie z mikroprostredia nádoru a ďalších "omics" štúdií

Exozómy a „pre - metastatic niche“

Príprava vzdialených tkanív na „príchod“ metastatických buniek - premetastatická niche

Úprava extracelulárnej matrix: uvoľňovanie enzýmov, ako sú metaloproteinázy (MMPs), ktoré degradujú extracelulárnu matrix a pripravujú tak miesto pre inváziu metastatických buniek

Prenos molekúl, ktoré aktivujú signálne dráhy potrebné na prežitie nádorových buniek v nepriaznivom prostredí

Ovplyvňujú bunky v cieľovom tkanive tak, že ich preprogramujú na podporu rastu metastáz

Stimulujú rekrutáciu imunosupresívnych buniek, ako sú myeloidné supresorové bunky alebo makrofágy typu M2, ktoré podporujú rast nádoru

Obsahujú proangiogénne faktory, ktoré stimulujú tvorbu ciev zásobujúcich nádor kyslíkom a živinami

Prenášajú molekuly, ktoré prispievajú k odolnosti nádorových buniek voči chemoterapii

miRNA, ovplyvňujú expresiu génov spojených s apoptózou, čo umožňuje nádorovým bunkám rezistenciu proti liečbe

Nádorové bunky, ktoré „prežijú chemoterapiu“, môžu uvoľňovať exozómy obsahujúce molekuly rezistencie, ktoré potom absorbujú ostatné nádorové bunky.

Je možné ich "naprogramovať" na prenos terapeutických látok, ako sú lieky, miRNA alebo siRNA, priamo do nádorových buniek alebo do iných buniek mikroprostredia, čím by mohli zvrátiť podporu rastu nádoru alebo zlepšiť odpoveď na liečbu

NCCN/ ESMO/ ASCO testovanie biomarkerov

metastatický karcinóm prsníka

Karcinóm prsníka je „archetypom molecular profiling“ vzhľadom k rozhodnutiu o liečbe a vývoja cielených terapií

Genomic profiling umožňuje personalizované liečebné rozhodnutia a urýchlenie vývoja ďalších cielených terapií

Printed by Regina. Lohajova Behulova on 7/23/2024 7:18:17 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 4.2024**
Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

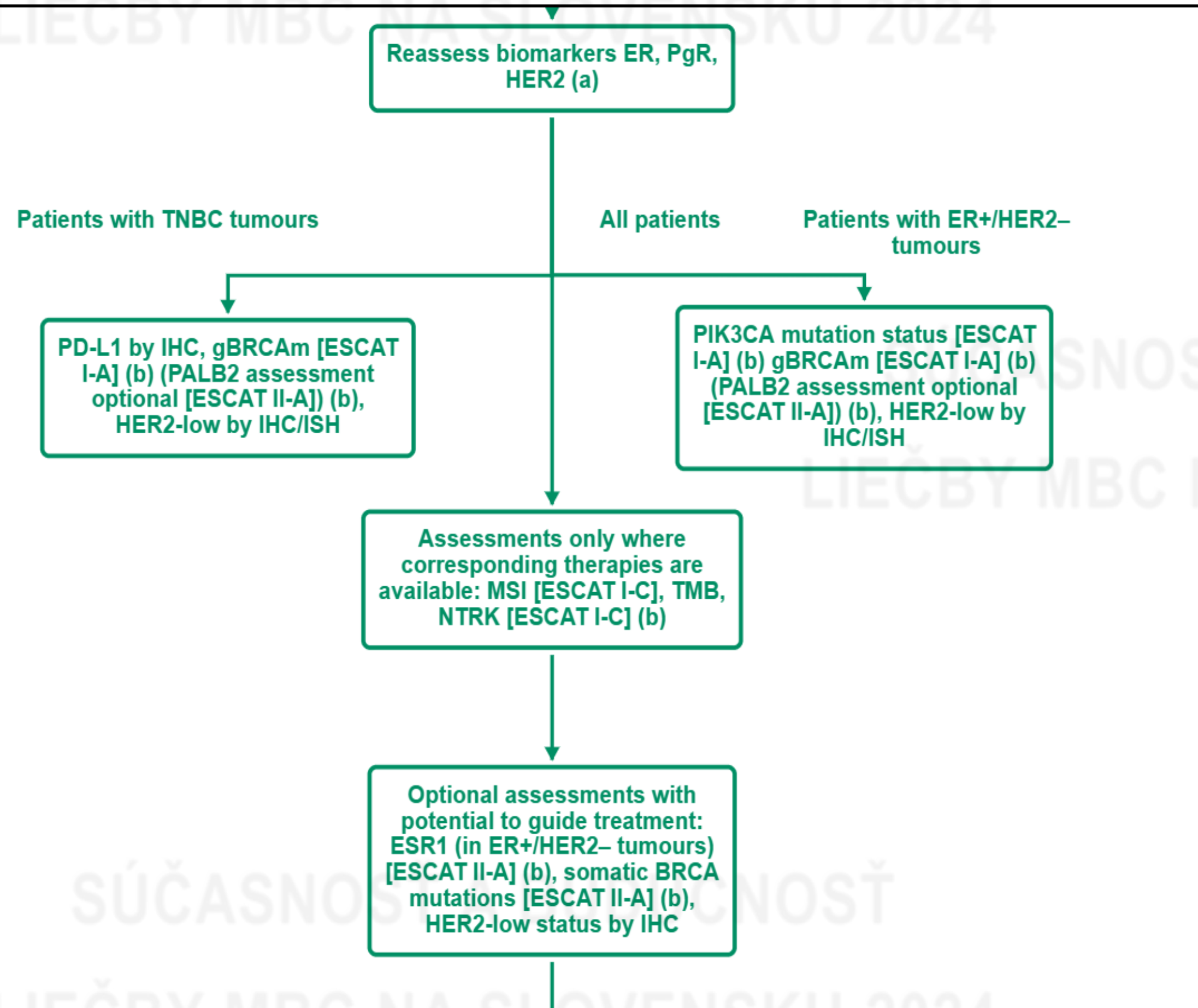
Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies

Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
HR-positive/HER2-negative ^w	<i>PIK3CA</i> activating mutation	NGS, PCR (Blood or tumor tissue if blood negative)	Alpelisib + fulvestrant ^x	Category 1	Preferred second- or subsequent-line therapy
HR-positive/HER2-negative ^y	<i>PIK3CA</i> or <i>AKT1</i> activating mutations or <i>PTEN</i> alterations	NGS, (Blood or tumor tissue if blood negative)	Capivasertib + fulvestrant ^y	Category 1	Preferred second- or subsequent-line therapy in select patients ^y
HR-positive/HER2-negative ^z	<i>ESR1</i> mutation	NGS, PCR (Tumor tissue or blood)	Elacestrant ^z	Category 2A	Other recommended regimen
Any	Germline <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1	Preferred
Any	<i>NTRK</i> fusion	FISH, NGS, PCR (Tumor tissue or blood)	Larotrectinib ^{aa} Entrectinib ^{aa} Repotrectinib ^{bb}	Category 2A ^{bb}	Useful in certain circumstances
Any	MSI-H/dMMR	IHC, NGS, PCR, (Tumor tissue)	Pembrolizumab ^{cc,dd} Dostarlimab-gxly ^{ee}	Category 2A	
Any	TMB-H (≥10 mut/Mb)	NGS (Tumor tissue or blood)	Pembrolizumab ^{cc,dd}	Category 2A	
Any	<i>RET</i> -fusion	NGS (Tumor tissue or blood)	Selpercatinib ^{ff}	Category 2A	

EMERGING BIOMARKERS TO IDENTIFY NOVEL THERAPIES FOR PATIENTS WITH STAGE IV (M1) DISEASE

Breast Cancer Subtype	Emerging Biomarkers	Detection	Potential Targeted Therapy ^{hh}	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
ER+/HER2- ER-/HER2-	HER2 activating mutations	NGS ⁹⁹	Neratinib ± fulvestrant ⁱⁱ Neratinib ± trastuzumab/ fulvestrant ⁱⁱ	Category 2B	Useful in certain circumstances • If ER+/HER2-, in patients who have already received CDK4/6 inhibitor therapy.
Any	Somatic <i>BRCA1/2</i> mutations	NGS ⁹⁹	Olaparib ^{kk}	Category 2B	Useful in certain circumstances
Any	Germline <i>PALB2</i>	Germline sequencing	Olaparib ^{kk}	Category 2B	Useful in certain circumstances

Indikácie testovania



Indikácie germinatívne – ambulancia 062 genetik

periférna krv

gBRCA

gPALB2

Somatické – 062 BRCA1/2; ostatné 062/019, v závislosti od biomarkeru a ZP

Nádorové tkanivo DNA/RNA/ctDNA

BRCA

PIK3CA

MSI high

TMB

HRD ?

NTRK

ESR1

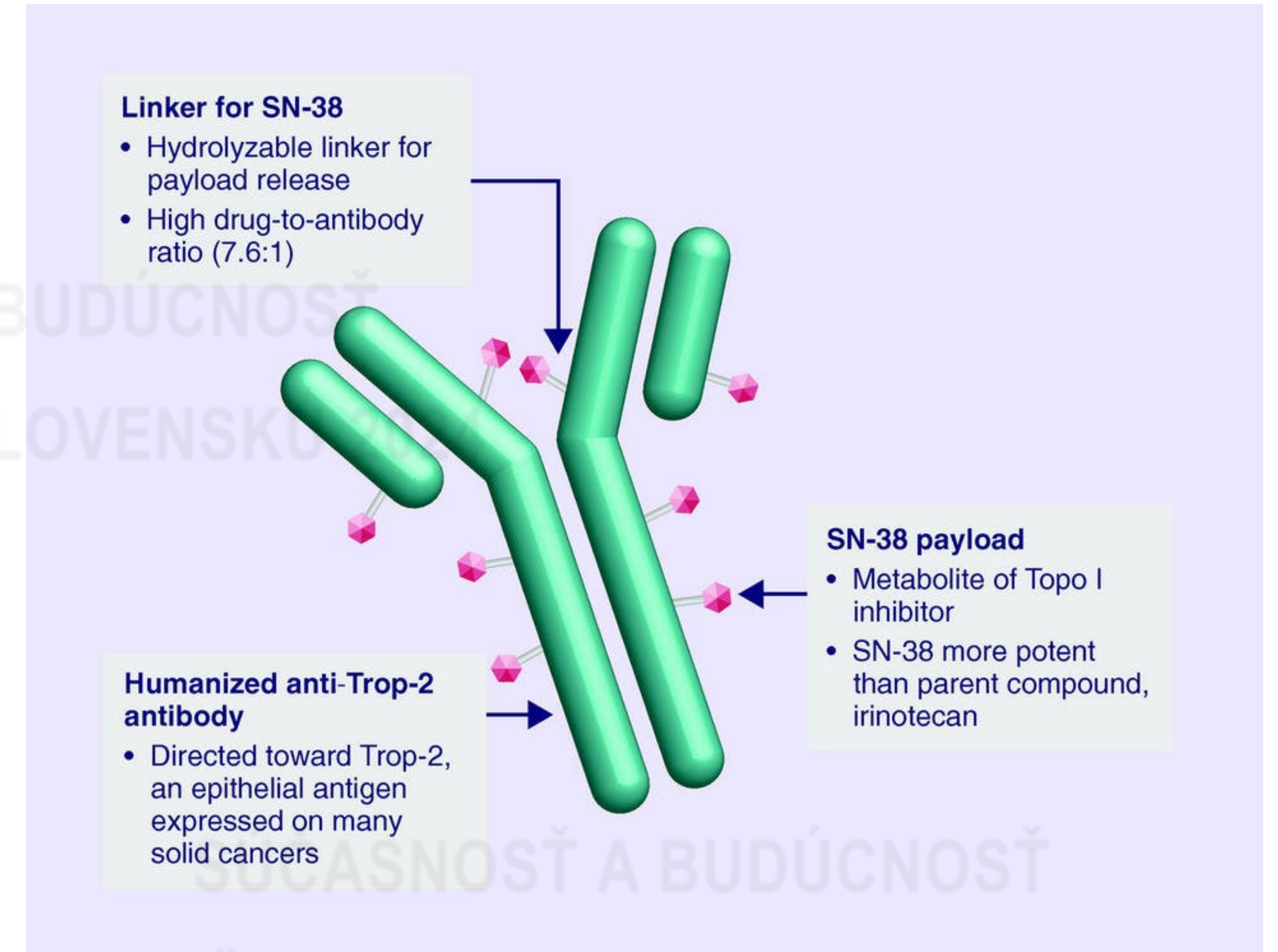
TROP2

Triple negatívny metastatický karcinóm prsníka

Vysoká úroveň expresie

IHC?

qPCR?



A čo ďalej?

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

- **617 metastatických nádorov prsníka.**
- Deväť driver génov (**TP53 , ESR1, GATA3, KMT2C, NCOR1, AKT1, NF1, RIC8A a RB1**) bolo častejšie mutovaných v metastatických nádoroch prsníka HR+/HER2 - 381)
- RB1 slabá odpoveď na CDK4
- Mutácie v TP53, RB1 a NF1 spojené s nepriaznivou prognózou
- **APOEBC aktivácia - mediátor sekundárnej rezistencie na endokrinnú liečbu**
- Metastatické TN vykazovali zvýšenie frekvencie somatických bialelických loss-of-function mutácií v génoch spojených s homologickou rekombináciou opravy DNA, HRD fenotyp, POLE,

LETTER

Corrected: Author Correction

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1056-z>

Genomic characterization of metastatic breast cancers

François Bertucci^{1,25}, Charlotte K. Y. Ng^{2,3,24,25}, Anne Patsouris^{4,5,25}, Nathalie Droin^{6,7,8}, Salvatore Piscuoglio^{2,3}, Nadine Carbuccia¹, Jean Charles Soria^{9,10}, Alicia Tran Dien¹¹, Yahia Adnani¹¹, Maud Kamal¹², Séverine Garnier¹, Guillaume Meurice¹¹, Marta Jimenez¹³, Semih Dogan¹⁴, Benjamin Verret¹⁴, Max Chaffanet¹, Thomas Bachelot¹⁵, Mario Campone^{4,5}, Claudia Lefeuvre¹⁶, Herve Bonnefoi¹⁷, Florence Dalenc¹⁸, Alexandra Jacquet¹³, Maria R. De Filippo², Naveen Babbar¹⁹, Daniel Birnbaum¹, Thomas Filleron^{18,26}, Christophe Le Tourneau^{20,21,22,26} & Fabrice André^{9,14,23,26*}



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Stock Images, Photos, Vectors, Video, and Music | Shutterstock

Čo vieme/nevieme

Menej špecifických genomických zmien, smerujúcim k metastázam, než sa očakávalo

To naznačuje niekoľko vzájomne sa nevylučujúcich možností

Väčšina primárnych nádorov môže mať metastatický potenciál bez potreby ďalších zmien genómu/transkriptómu

Zmeny v bunke počas procesu metastáz môžu byť primárne epigenetické

Metastázy môžu byť dôsledkom veľkého počtu zmien s malými individuálnymi účinkami

Každý pacient má jedinečnú konšteláciu genetických a epigenetických zmien, ktoré transformovali zdravé tkanivo na malignitu

Sme v počiatočných štádiách prijímania a pochopenia tejto komplexnosti



Komplexné genomické profilovanie

Identifikácia driver mutácií

NGS pomáha identifikovať mutácie, ktoré sú zodpovedné za iniciáciu a progresiu ochorenia

Detekcia mechanizmov rezistencie

Analýzou DNA/RNA tumoru môžeme odhaliť mechanizmy rezistencie na terapie, čo je dôležité pre prispôbenie následných línií terapie

Monitorovanie progresie ochorenia

Analýza (ctDNA) v krvi, umožňujú neinvazívne monitorovanie genetických zmien počas progresie ochorenia alebo v reakcii na liečbu

Personalizované liečebné stratégie

Podrobné genomické informácie získané z NGS môžu usmerniť výber cielenej terapie

Čo potrebuje vedieť genetik pred analýzou

Aké biomarkery (gény/alterácie) treba testovať
Rozsah - desiatky/stovky/CES

Aký je časový rámec očakávania výsledku

Biologický materiál (kvalita, kvantita)
Primárny, met, biopsia, FFPE

Zvolené metódy
Single genes, MPS



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024



HOTEL PARTIZÁN, TÁLE

Ďakujem za pozornosť

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

