

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE

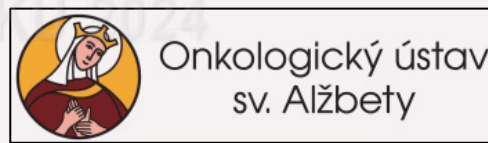


Metastatický karcinóm prsníka z pohľadu patológa.



Katarína Kajová Machálek

Ústav patológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava



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	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Úvod

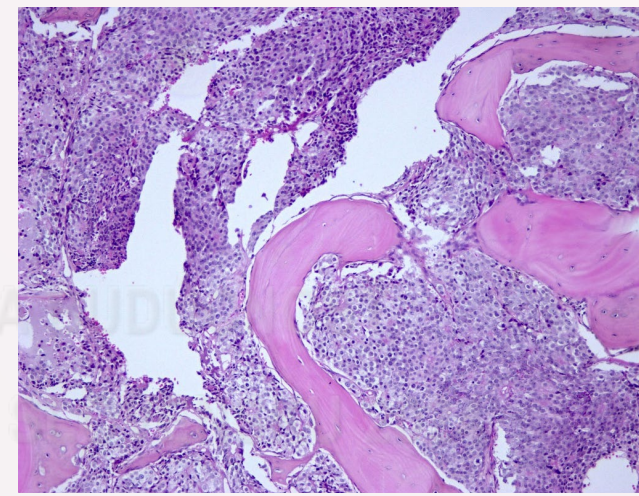
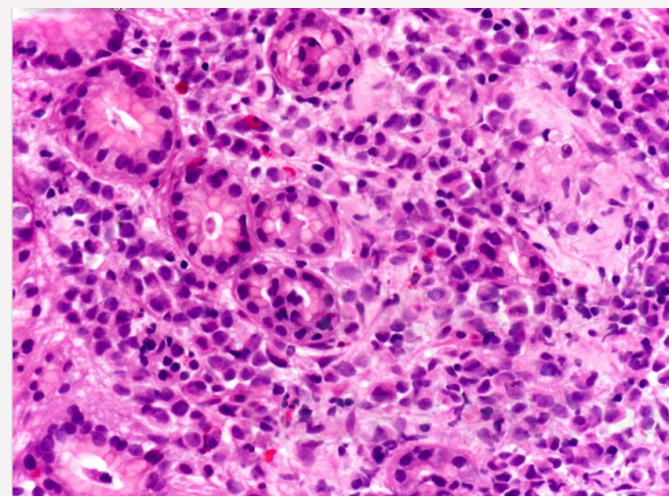
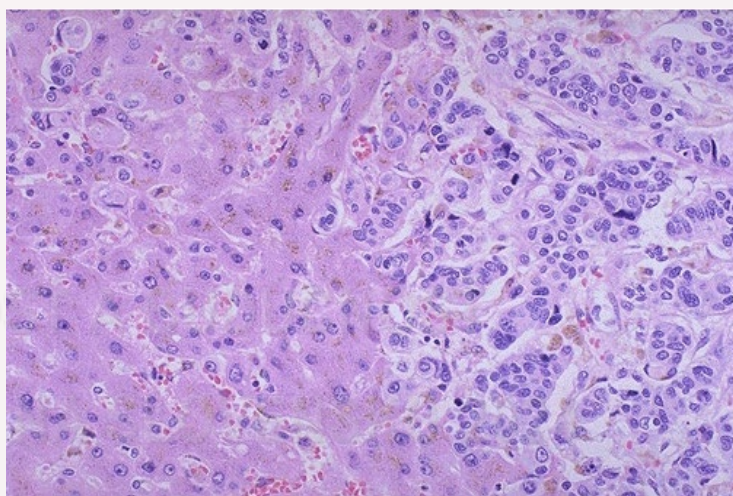
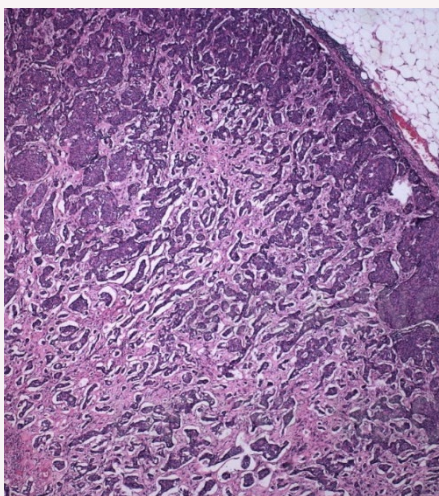
- rakovina prsnej žľazy (BC) je celosvetovo najčastejším onkologickým ochorením žien, incidencia dramaticky narastá
- približne **20-30% žien s karcinómom prsníka** vyvinie vzdialené metastázy so znížením 5-ročného prežívania z cca 90% na menej ako 20% (*medián prežívania: 12 – 24 mesiacov*), a to v dôsledku častého zlyhávania terapie metastatickej choroby (*Gennari et al., Cancer, 2005; Qing et al., 2014*)
- v rámci metastatického šírenia sa BC môže rozšíriť do **akejkoľvek časti tela**, s najčastejším postihnutím lymfatických uzlín (*aj mimo regionálnych LU*), kostí, pľúc, pečene, mozgu, kože a ovárií

- **časový interval** od primárnej choroby po metastázovanie je rôzny
- **kratší** je u triple-negatívnych a HER-2 pozitívnych BC
- **dlhší** pri luminálnych typoch BC

Expression Pattern	Molecular Subtype	Ki67	Grade	Prognosis	Standard Therapy	Selected Genomic Alterations
ER/PR +	Luminal A	Low	Low (Grade I)	Favorable	Endocrine	<i>PIK3CA</i> variants
ER/PR+ & Her2 +	Luminal B	↕	Intermediate (Grade II)	↕	Endocrine / Her2 targeted	<i>ERBB2</i> amplification
Her2 +	Her2 +				Her2 targeted	
Triple Negative	Triple Negative	High	High (Grade III)	Poor	Chemotherapy	<i>TP53</i> variants

Metastatický karcinóm prsníka – orgánový tropizmus

- v súčasnosti je známe, že karcinóm prsníka metastázuje do rôznych lokalít v závislosti od typu BC:
 - **luminálne typy BC** metastázujú skôr do kostí
 - **HER-2 pozitívne a triple-negatívne BC** sa šíria častejšie do parenchýmových orgánov (pľúca, pečeň) a do mozgu
 - **lobulárne karcinómy** sa šíria často do kože, do ovárií (do ženského genitálu), do parenchýmových orgánov, do GIT-u (žalúdok, črevá), na serózne membrány (pleura, peritoneum) a do leptomeningov

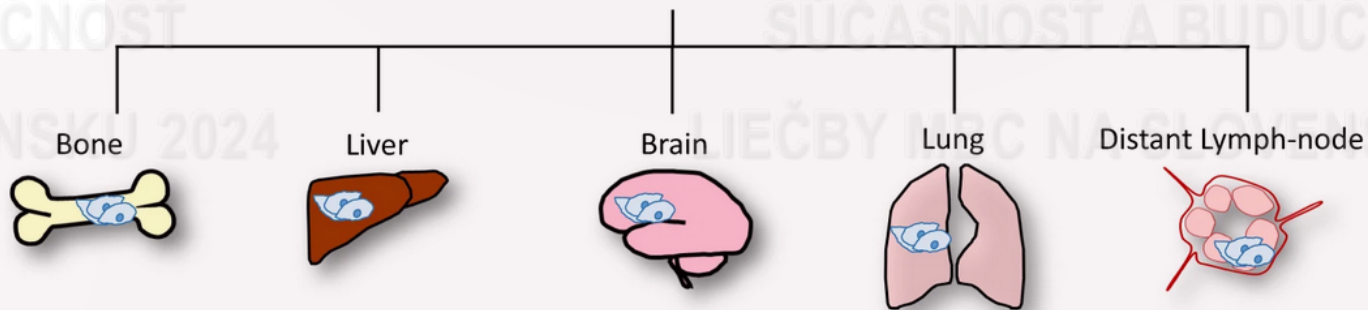


Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis

Wenjing Chen, Andrew D. Hoffmann, Huiping Liu & Xia Liu

npj Precision Oncology 2, Article number: 4 (2018) | [Cite this article](#)

Breast Cancer Distant Metastases

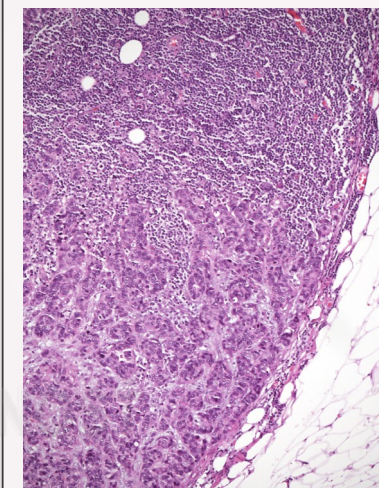
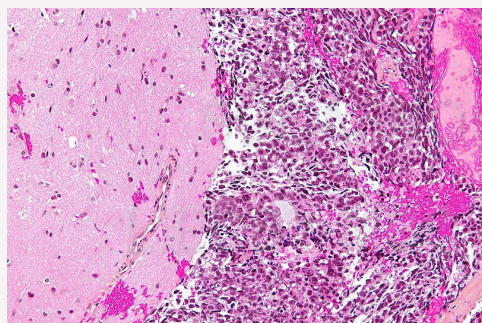
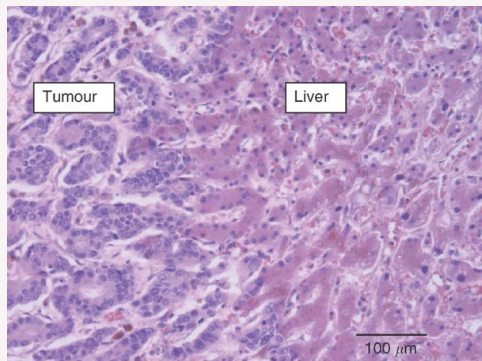
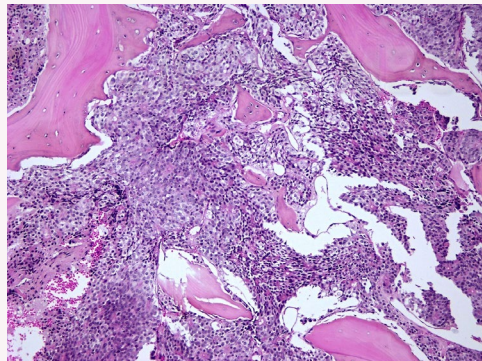


Associated subtypes

Luminal-HER2	HER2-enriched ER-positive Luminal B Luminal-HER2	HER2-enriched Luminal-HER2 TN-nonbasal Basal-like	TN-nonbasal Basal-like Luminal B HER2+, HR-, p53-	Luminal type HER2-enriched
--------------	---	--	--	-------------------------------

Molecular features

Growth factors: IGF1, PGE2, TGFβ, PDGF and FGF2 Interleukins: IL-11, IL-1, IL-6 PTHrP OPN Heparanase RANKL-RANK pathway Src-dependent pathway	Chemokines and receptors: CXCR4/CXCL12 Interleukins: IL-6 Integrin complexes: α2β1, α5β1 N-cadherin HIF-regulated genes: LOX, OPN, VEGF, TWIST β-catenin-independent WNT signaling Downregulation of ECM (stromal) genes	ST6GALNAC5 CSC markers: Nestin, CD133, and CD44 Growth factors: VEGF and HBEGF Chemokines and receptors: CXCR4 Cytokines: CK5 MMP-1 and MMP-9 IL-8 Ang-2 COX2 L1CAM	Growth factors and their receptors: TGFβ, EGFR, EREG, VEGF Matrix metalloproteinases: MMP-1 and MMP-2 COX2 LOX BMP inhibitors: GALNTs and Coco	Kallikreins: KLK10, KLK11, KLK12, and KLK13 Downregulation of BCR signal pathway
---	--	--	--	---



Summary of breast cancer organotropic metastases. The site-specific organotropic metastasis is regulated by the breast cancer subtypes, different gene signatures and signaling pathways of metastatic tumor cells. Bone is the most common site of metastatic breast cancer patients, with the second most common site is brain, and liver and lungs are the next

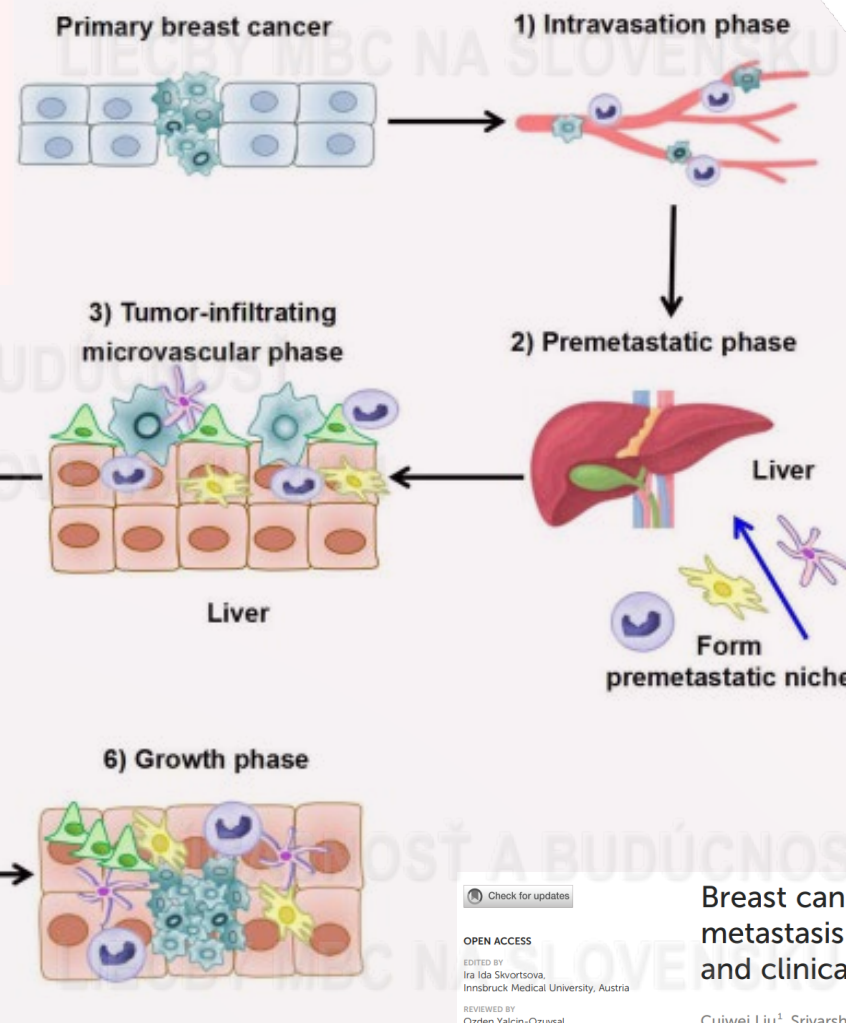
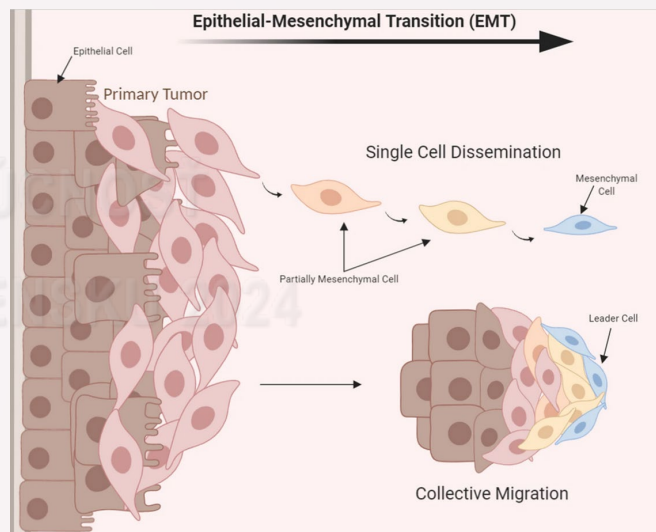
Metastatický karcinóm prsníka – orgánový tropizmus

- **metastázovanie karcinómu prsníka** je komplexný proces, ktorý si okrem čisto mechanického šírenia nádorových buniek vyžaduje aj účasť mnohých iných faktorov (*celkový status organizmu, typ nádoru, mikroprostredie, vplyv predošlej terapie*)
- pochopenie **vzájomnej interakcie medzi nádorovými bunkami a mikroprostredím** cieľového miesta metastázy je možnou cestou výskumu a vývoja účinnej efektívnej terapie metastatického ochorenia (*pacientky s metastatickou chorobou vykazujú slabú odpoveď na liečbu a majú vysokú mortalitu*)
- **vznik orgán-špecifickej metastázy** je podmienený vhodnými molekulárnymi a celulárnymi faktormi a mikroprostredím, nie iba samotnou disemináciou nádorových buniek
- dva rôzne orgány s rovnakým zásobovaním krvou a rovnakým množstvom cirkulujúcich nádorových buniek budú mať rôznu schopnosť uchytenia diseminovaných nádorových buniek a vytvorenia klinicky zjavnej metastázy – orgánový tropizmus sa nedá vysvetliť iba mechanickým uchytením cirkulujúcich nádorových buniek
- „**seed and soil**“ **hypotéza** - metastáza sa vytvorí iba pri kompatibilite cirkulujúcich nádorových buniek a mikroprostredia vzdialeného cieľového orgánu
- existuje **interakcia medzi nádorovými bunkami a bunkami tkaniva cieľového orgánu** – už samotný primárny nádor produkuje určité sekrečné faktory, ktoré pomáhajú vytvoriť v cieľovom orgáne vhodné prostredie pre uchytenie nádorových buniek pri metastázovaní

Metastatická fáza karcinómu prsníka

Formovanie metastázy zahŕňa celý komplex biologických procesov („multistep“):

- karcinómové bunky primárneho nádoru podliehajú **epitelovo-mezenchýmovej tranzícii (EMT)**
- **oddeľujú sa** od primárneho nádoru
- **vnikajú do krvného riečiska** cestou poškodenia cievneho endotelu
- **cirkuláciou** sa dostávajú do cieľového tkaniva
- **metastáza (resp. dormancia)**



Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Ira Ida Skvortsova,
Innsbruck Medical University, Austria

REVIEWED BY
Ozden Yalcin-Ozysal,
Izmir Institute of Technology, Turkey
Chunye Zhang,
University of Missouri, United States

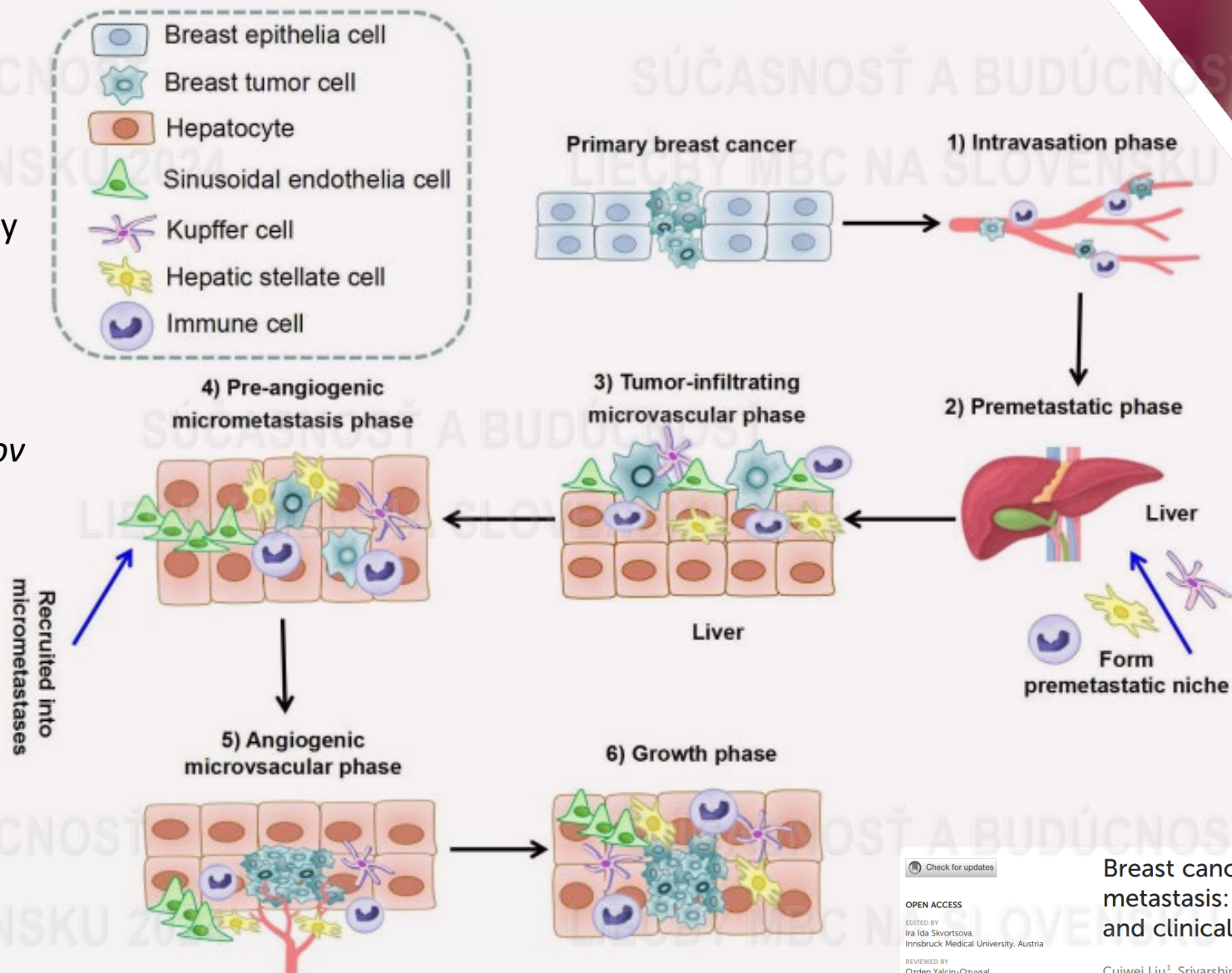
Breast cancer liver
metastasis: Pathogenesis
and clinical implications

Cuiwei Liu¹, Srivarshini C. Mohan², Jielen Wei¹, Ekihiro Seki³,
Manran Liu⁴, Reva Basho^{2,5}, Armando E. Giuliano²,
Yanxia Zhao^{1*} and Xiaojiang Cui^{2*}

Metastatická fáza karcinómu prsníka

Procesov sa zúčastňujú početné bunky primárneho ložiska aj sekundárneho orgánu:

- **bunky prsníka** (*myoepitélie*)
- **nádorové (kmeňové) bunky**
- **makrofágy** (*derivované z monocytov aj orgánovo-špecifické, napr. Kupfferove bb. v pečeni*)
- **mezenchýmové kmeňové bunky**
- **endotelové bunky**
- **tumor-asociované fibroblasty**
- **tumor-asociované makrofágy**
- **myeloidné progenitorové bunky**
- **imunitné bunky** (TIL, neutrofily)
- **krvné doštičky**



Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Ira Ida Skvortsova,
Innsbruck Medical University, Austria

REVIEWED BY
Ozden Yalcin-Ozysal,
Izmir Institute of Technology, Turkey
Chunye Zhang,
University of Missouri, United States

Breast cancer liver metastasis: Pathogenesis and clinical implications

Cuiwei Liu¹, Srivarshini C. Mohan², Jielen Wei¹, Ekihiro Seki³, Manran Liu⁴, Reva Basho^{2,5}, Armando E. Giuliano², Yanxia Zhao^{1*} and Xiaojiang Cui^{2*}

Hviezdicovité hepatálne bunky (HSC) a nádor-asociované fibroblasty (CAF):

- aktivácia HSC cestou nádorových buniek alebo Kupfferových buniek vedie do trans-diferenciácie do proliferatívnych a motilných myofibroblastov a CAF
- schopnosť iniciovať angiogénu organizovaním endotelových buniek do neovaskulárnej siete (cez VEGF)
- produkujú **transformačný rastový faktor β (TGF- β)**
- produkujú **hypoxia-indukovaný faktor 1 (HIF-1)**
- modifikujú extracelulárnu matrix, čím podporujú migráciu a inváziu v orgáne

Neutrofily:

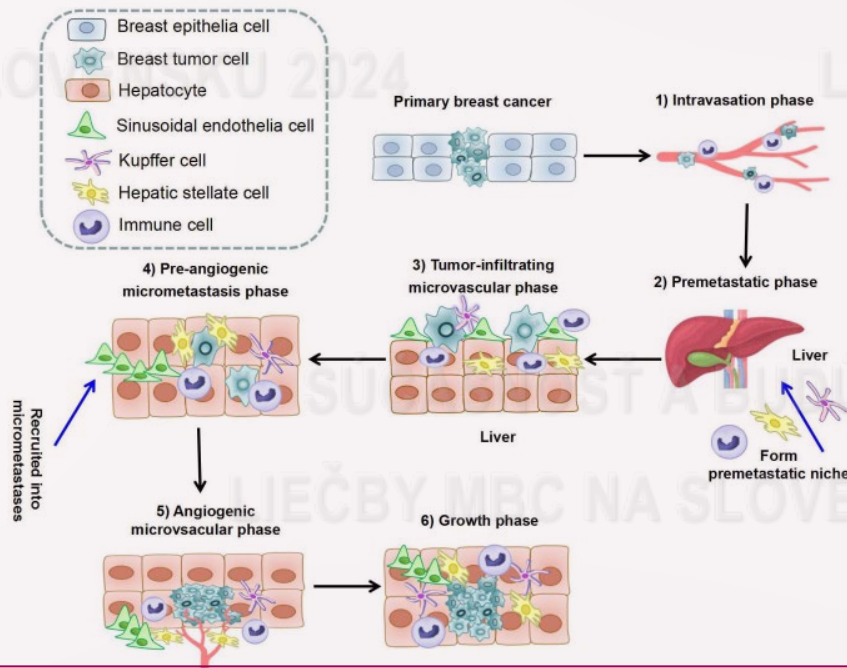
Zvýšený neutrofil-lymfocytárny pomer (NLR) je asociovaný s horším prežívaním.

- inhibujú nádorový rast (produkujú cytolytické faktory a priťahujú CD8+ cytotoxické T-lymfocyty a makrofágy)
- podporujú nádorový rast a migráciu nádorových buniek (produkciami MMP-9, VEGFs a procesmi zápalovej reakcie)

Nádorové kmeňové bunky (CD44+):

Interagujú s mikroprostredím na úrovni extracelulárnej matrix, hypoxie a rastových faktorov, čo prispieva k metastázovaniu:

- **transformačný rastový faktor β 1 (TGF- β 1)**
- **vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF)**
- exozomálne integríny



Tumor-asociované makrofágy a Kupfferove bunky:

Anti-tumorálna aktivita - produkcia cytotoxických cytokínov, tumor-nekrotizujúceho faktora α (TNF- α) a interleukínov; ako aj taxia iných imunitných buniek do nádoru – NK bunky, cestou produkcie

interferónov

Kupfferove bb. napomáhajú progresii nádoru a metastázovaniu:

- hepatocytárny rastový faktor (HGF)
- **vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF)**
- **interleukíny (IL-1, IL-6, IL-10, IL-1 β)**
- matrix metaloproteinázy (MMP9, MMP14)

Sínusoidálne endotelové bunky:

Schopnosť inhibície nádorových buniek cestou cytotoxických cytokínov produkovaných pri obštrukčnej ischémii a degradácie faktorov angiogénu.

Podpora prechodu cez cievu a uhniesdenia nádorových buniek v parenchýme (cestou nádorom aktivovaných Kupfferových bb.) s produkciou faktorov:

- fibronektíny – umožňujú EMT
- **chemokín ligand (CXCL12)**
- intercelulárna adhezívna molekula (ICAM-1)
- **signal transducer and activator of transcription 3,6 (STAT3, STAT6)**
- **programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)**
- mikroRNA

Hepatocyty:

Podporujú rozširovanie nádorových buniek v pečeni, cestou produkcie rastových faktorov a interakciou s nádorovými bunkami:

- inzulín-like rastový faktor 1 (IGF-1)
- hepatocytárny rastový faktor (HGF)
- **claudin-2** a E-cadherin – podpora adhézie nádorových bb. na hepatocyty

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Ira Ida Skvortsova,
Innsbruck Medical University, Austria

REVIEWED BY
Ozden Yalcin-Ozysal,
Izmir Institute of Technology, Turkey
Chunye Zhang,
University of Missouri, United States

Breast cancer liver

metastasis: Pathogenesis
and clinical implications

Cuiwei Liu¹, Srivarshini C. Mohan², Jielen Wei¹, Ekihiro Seki³,
Manran Liu⁴, Reva Basha^{2,5}, Armando E. Giuliano²,
Yanxia Zhao^{1*} and Xiaojiang Cui^{2*}

Terapeutické možnosti – využitie mikroprostredia

Hepatic microenvironment cells	Related moleculars or pathway	Therapeutic implications	References
Breast cancer stem cells	CD44, TGF- β 1 pathway	bivatuzumab mertansine	(68, 69, 145)
Hepatocytes	Claudin-2, ECM components (such as fibronectin and type IV collagen), integrin complexes	Lyn-selective kinase inhibitor Bafetinib (INNO-406)	(52, 79–81)
Macrophages	E-cadherin, ERK pathway	ROS1 inhibitors (crizotinib)	(82, 146, 147)
NK cells	STAT6, IL-4 and IL-13, CD47	PLD inhibitors [FIPI (dual PLD1/PLD2 inhibitor) or VU0155072-2 (PLD2 inhibitor)], cabazitaxel	(58, 86, 148, 149)
Neutrophils	Interleukin-15, interferon- γ , CXCL12 and CXCR4	Interleukin-15 based immunotherapy	(94)
	G-CSF, P53, WNT, KIAA1199, TGF β -CXCL3/1-CXCR2 axis	LGK974 (a Porcupine inhibitor blocking acylation of Wnt), KIAA1199 inhibitors	(97, 98, 150–152)

ECM, Extracellular matrix; PLD, Phospholipase D; NK cells, Natural killer cells; TGF- β , Transforming growth factor- β ; ERK, Extracellular regulated protein kinases; IL, Interleukin; STAT, Signal transducer and activator of transcription; CXCL, Chemokine (C-X-C Motif) ligand; CXCR, Chemokine (C-X-C motif) receptor; G-CSF, Granulocyte colony stimulating factor. Figure legends.

- vďaka pochopeniu **účasti mikroprostredia** v procese metastázovania je možnosť skúmať ako aj využiť nové potenciálne terapeutické ciele pri metastatickom karcinóme
- možnosti nielen **cieľovej (targetovej) liečby metastáz**, ale aj prevencie vzniku diseminovanej choroby
- potrebné sú však ďalšie podrobné výskumné práce

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Ira Ida Skvortsova,
Innsbruck Medical University, Austria

REVIEWED BY
Ozden Yalcin-Ozuysal,
Izmir Institute of Technology, Turkey
Chunye Zhang,
University of Missouri, United States

Breast cancer liver metastasis: Pathogenesis and clinical implications

Cuiwei Liu¹, Srivarshini C. Mohan², Jielin Wei¹, Ekihiro Seki³, Manran Liu⁴, Reva Basho^{2,5}, Armando E. Giuliano², Yanxia Zhao^{1*} and Xiaojiang Cui^{2*}



Potvrdenie metastatického procesu – klinický význam

- diagnóza metastatickej choroby je výsledkom **multidisciplinárnej spolupráce** (*klínik, rádiológ, patológ*)
 - klinicky hmatné ložisko, nepriame klinické prejavy
 - rádiologický nález suspektnej lézie (*početnosť, tvar, denzita, proliferácia*)
- jednoznačné potvrdenie metastázy je možné na základe **biopsie suspektného sekundárneho ložiska** (*preferovaná biopsia hrubou ihlou, príp. excízia, cytológia nie je úplne vhodná*)

Samotná biopsia suspektných ložísk má viacero benefitov:

- **potvrdenie metastázy** karcinómu prsníka
- odhalenie **inej primárnej malignity**
- diagnostikovanie **benígneho ochorenia**
- opätovné stanovenie **prognosticko-prediktívnych markerov** (*ER, PR, HER-2*)
- **výskum metastatického karcinómu prsníka**
- **biobankovanie** metastatických nádorov



Potvrdenie metastatického procesu – klinický význam

- realizovanie **biopsie zo suspektného ložiska** s potvrdením metastázy BC a opätovným vyšetrením prognosticko-prediktívnych markerov bolo vo viacerých prácach spojené s **redukovanou mortalitou pacientok s MBC** (*Shlomit et al., 2017*)
- podľa **guidelines NCCN a ESMO** je biopsia metastatického ložiska odporúčaná najmä v prípadoch **prvej rekurencie** ochorenia, **jedného solitárneho ložiska, známej duality**, alebo aj v prípadoch, keď boli prognosticko-prediktívne markery v **primárnom nádore kompletne negatívne** (*alebo aj neznáme*)
- **bioptovanie suspektných sekundárnych ložísk** však nie je ani vo svete rutinnou praxou, čo vedie k tomu, že liečba metastatického ochorenia býva realizovaná na základe profilu primárneho nádoru
- tento prístup je v rozpore s pribúdajúcimi poznatkami a dôkazmi o **intra-tumorálnej heterogenite**, ktorá predstavuje existenciu subpopulácie buniek v primárnom nádore a v jeho metastáze, ktoré majú odlišné genotypové aj fenotypové vlastnosti a môžu sa odlišne biologicky správať
- tieto skutočnosti majú v praxi vplyv na úspešnosť liečby metastatického ochorenia a tým aj prognózu pacientok
- **pochopenie nádorovej heterogenity nie je možné bez bioptovania sekundárnych ložísk** (nie je tkanivo - nie je výskum - nie je personalizovaný liek – je vysoká mortalita)

Benefity biopsie ložiska – histologické potvrdenie MBC

Odlíšná diagnóza ako metastáza karcinómu prsníka bola v biopsii zachytená:

- štúdie DESTINY (kanadská skupina) a BRITS (britská skupina): **2,5% a 8,8% pri benígnom procese; 1% išlo o druhú primárnu malignitu**
- Qing et al. (2014): **9,5% benígny proces; 14,3% druhá primárna malignita**
- Kazuo Matsuura et al. (2017): **13% benígna lézia; 40% druhá primárna malignita**
- **polovica pacientok s inou dg. ako MTS!**

Benígne diagnózy:

- sarkoidóza, pľúcna lymfangioleiomyomatóza, chronické zápaly (napr. pneumónia v organizácii, tuberkulóza), hypertrofická jazva, pseudotumorózne lézie, benígne nádory (biliárny adenóm), biliárny hamartóm

Druhé primárne malignity:

- viaceré štúdie reportujú u pacientok s karcinómom prsníka zvýšené riziko vývoja druhej primárnej malignity pri porovnaní so štandardnou incidenciou (SIR) z 1,15 na 1,6
- primárne pľúcne nádory, pankreatické nádory, mozgové nádory, ovariálne malignity, gastrické malignity



Benefity biopsie ložiska – histologické potvrdenie MBC

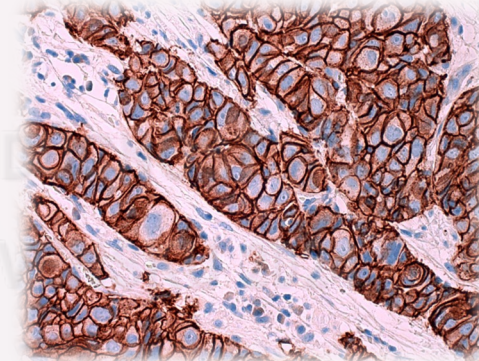
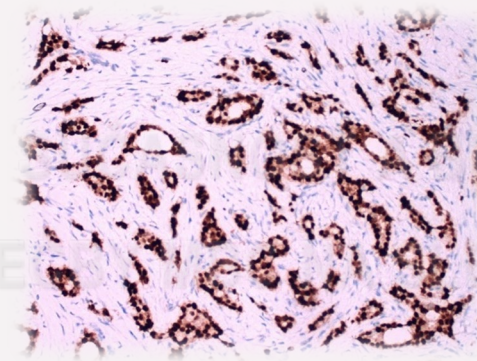
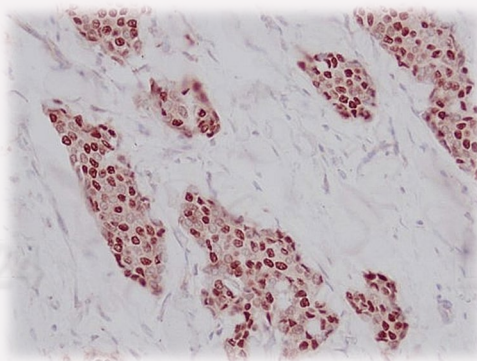
- rôzne histologické typy karcinómov prsníka s charakteristickým fenotypom a rôznym grade môžu vykazovať odlišné správanie pri relapse a metastázovaní
- **väčšina metastatických nádorov má identickú alebo veľmi podobnú morfológiu a fenotyp ako primárny nádor, druhá časť nádorov však môže javiť zmeny v morfológii**

V sekundárnom ložisku je potrebné **verifikovať nádor ako marmárny** na základe kombinácie IHC farbení:

- **mammárne markery:** GATA3, TRPS-1, mammaglobín, GCDPF-15, SOX-10 (v triple-negatívnych BC), E-cadherin (negat. v ILC)
- **orgán-špecifické markery** cieľového miesta: TTF-1, napsin (pľúca); HepPar-1, glypican-3, alfa-fetoproteín, argináza-1 (pečeň); WT-1, p16, PAX-8 (ovárium); CDX-2, SATB2 (kolon)

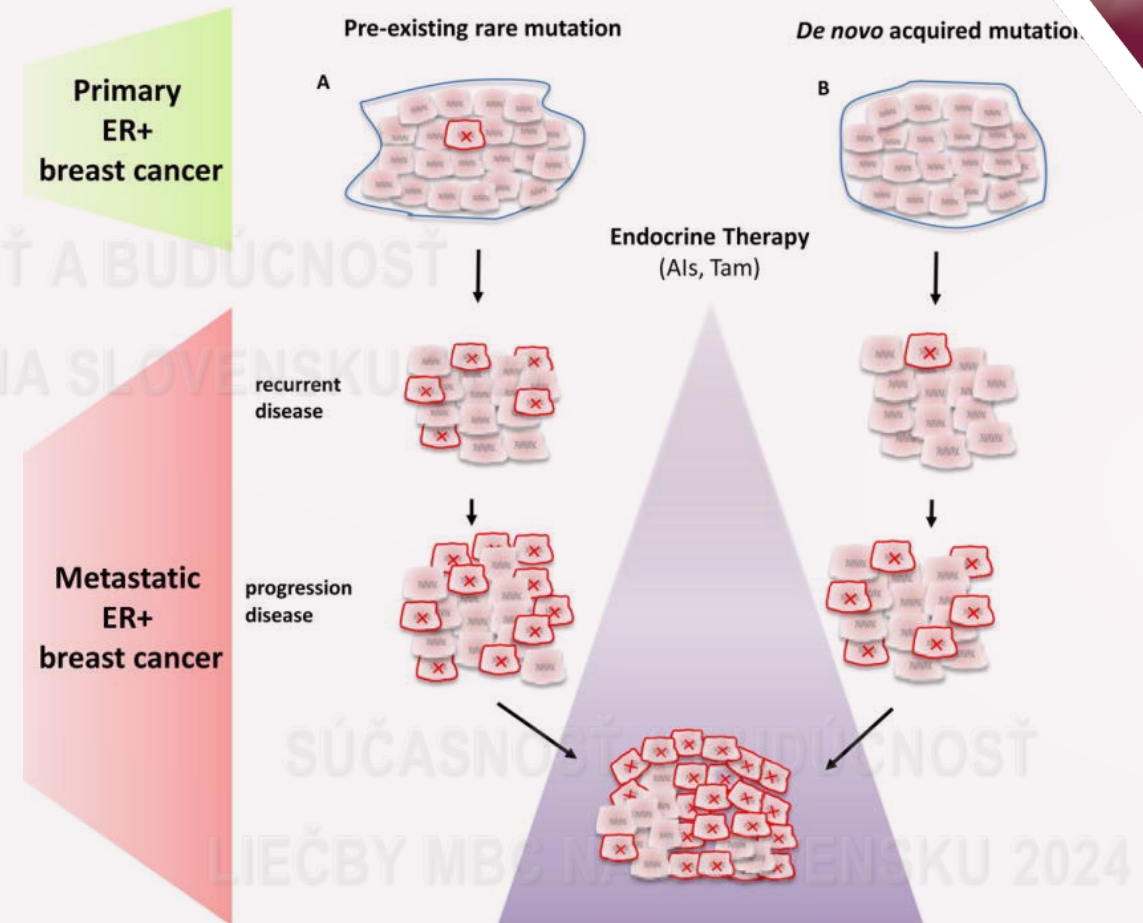
V prípade potvrdenia marmárneho origa sa dopĺňajú prognosticko-prediktívne markery:

- HR (ER, PR)
- HER-2
- PD-L1 (na vyžiadanie pri triple-negatívnych BC)
- molekulárna analýza (na vyžiadanie)



Benefits biopsie ložiska – diskordancia stavu prognosticko-prediktívnych markerov

- **jeden z hlavných dôvodov** podporujúcich potrebu bioptovania sekundárnych ložísk
- nezhoda v biologických faktoroch – najmä stave ER, PR a HER2 a grade medzi primárnym a sekundárnym nádorom, je dnes už dobre zdokumentovaný fakt (*podobne ako možné nezahody v stave HR a HER-2 po neoadjuvancii*)
- dokonca boli evidované určité biologické rozdiely v metastatickej kaskáde: primárny tumor – LU metastáza – vzdialená metastáza, alebo aj medzi vzdialenými metastázami navzájom
- možnosť individualizovanej terapie vzhľadom k imunoprofilu metastatického nádoru
- nie na základe primárneho tumoru, ktorý nemusí byť biologicky identický s metastázou!



Nat Rev Clin Oncol. 2015 Oct;12(10): 573-83

Criscitiello et al. (2014) mali nezhodu v stave markerov:

- ER: 6% - 40%
- PR: 21% - 49%
- HER-2: 1% - 43%

Criscitiello et al. Breast Cancer Research 2014, 16:205
http://breast-cancer-research.com/content/16/2/205



REVIEW

Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives

Carmen Criscitiello¹, Fabrice André^{2,3}, Alastair M Thompson⁴, Michele De Laurentis⁵, Angela Esposito¹, Lucia Gelao¹, Luca Fumagalli⁶, Marzia Locatelli¹, Ida Minichella¹, Franco Orsi⁶, Aron Goldhirsch¹ and Giuseppe Curigliano¹

Sumarizácia 48 meta-analýz uvádza celkovú nezhodu v 20% MTS (*Aurillio et al., 2014*):

- ER: 10% - 50%
- PR: 25% - 48%
- HER-2: 3% - 16%

Podľa *Kazuo Matsuura et al. (2017)* bola celková nezhoda v **24% všetkých metastatických prípadov**:

- ER/PR: 12%
- HER-2: 8%

Jui-Yin Kao et al. (2021) na súbore 185 pac.:

- ER: 18,65%
- PR: 30,57%
- HER-2: 16,06%

Table 1 Data on discordance of ER, PgR and HER2 status between primary and metastatic breast cancer

Reference	ER discordance (%)	PgR discordance (%)	HER2 discordance (%)
Lindstrom <i>et al.</i> [7]	32.4	40.7	14.5
Niikura <i>et al.</i> [8]	NR	NR	43
Curigliano <i>et al.</i> [9]	15	49	14
Gong <i>et al.</i> [10]	7	NR	NR
Amir <i>et al.</i> [2]	12.6	31.2	5.5
Bogina <i>et al.</i> [11]	6	21	1
Wilking <i>et al.</i> [12]	NR	NR	10
Aitken <i>et al.</i> [13]	28	23	9
Amir <i>et al.</i> [4]	16	40.4	9.6
Idirisinghe <i>et al.</i> [14]	16	38	5
Simmons <i>et al.</i> [15]	40	40	8
Liedtke <i>et al.</i> [16]	18	40	14
Lower <i>et al.</i> [17]	NR	NR	33
Broom <i>et al.</i> [18]	17.7	37.3	5.5
Santinelli <i>et al.</i> [19]	NR	NR	18.9
Tapia <i>et al.</i> [20]	NR	NR	8
Lower <i>et al.</i> [21]	30	39	NR
Carlsson <i>et al.</i> [22]	NR	NR	0
Edgerton <i>et al.</i> [23]	NR	NR	15
Gancberg <i>et al.</i> [24]	NR	NR	9
Simon <i>et al.</i> [25]	NR	NR	3
Mobbs <i>et al.</i> [26]	14	28	NR
Guarneri <i>et al.</i> [27]	22	36	16
Hoefnagel <i>et al.</i> [28]	10.3	30	5.2
Thompson <i>et al.</i> [5]	10.2	24.8	2.9
Brogi <i>et al.</i> [29]	16.2	20.6	5
Chang <i>et al.</i> [30]	25	NR	12.5

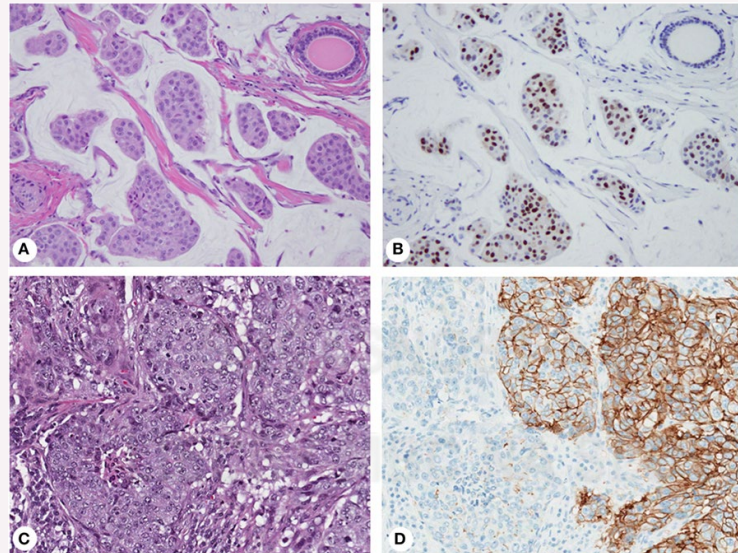
Diskordancia stavu prognosticko-prediktívnych markerov - hormónové receptory

- väčšina karcinómov prsníka vykazuje pozitívitu ER (*takmer 75% prípadov BC*) – endokrinná terapia
- vznik **primárnej alebo sekundárnej rezistencie** v priebehu endokrinnéj terapie je závažným klinickým problémom, ktorý vedie k loko-regionálnej **rekurencii ochorenia** alebo k jeho **systémovej progresii**
- príčinou primárnej alebo sekundárnej rezistencie na endokrinnú terapiu je **strata expresie hormónových receptorov**
- pravdepodobnosť zmeny pôvodne pozitívneho stavu receptorov na negatívny je vyššia ako zmena z negatívneho na pozitívny (*v meta-analýze 48-prípadov, Aurillio et al., 2014*):
 - ER+ na ER- (24%) verus ER- na ER+ (14%)
 - PR+ na PR- (46%) verus PR- na PR+ (15%)
- pacientky s **pôvodne ER-pozitívnymi primárnymi nádormi**, ktoré **vyvinuli ER-negatívne metastázy** (vyvinuli v podstate „triple“ negatívny nádor) mali 48x zvýšené riziko mortality pri porovnaní s pacientkami, ktorých ER-status v metastáze bol stabilný (*5-ročné prežívanie: pri ER+ bolo 76%; pri ER- znížené na 12%; Welter et al., 2008; Karlsson et al., 2014*)
- naopak, získanie expresie HR v pôvodne HR-negatívnom nádore býva spojené s priaznivejším vývojom (*rozšírené možnosti terapie*)
- identifikácia a pochopenie mechanizmov zodpovedných za stratu expresie HR je nevyhnutná na vývoj efektívnej terapeuticko-terapeutickej stratégie v týchto prípadoch

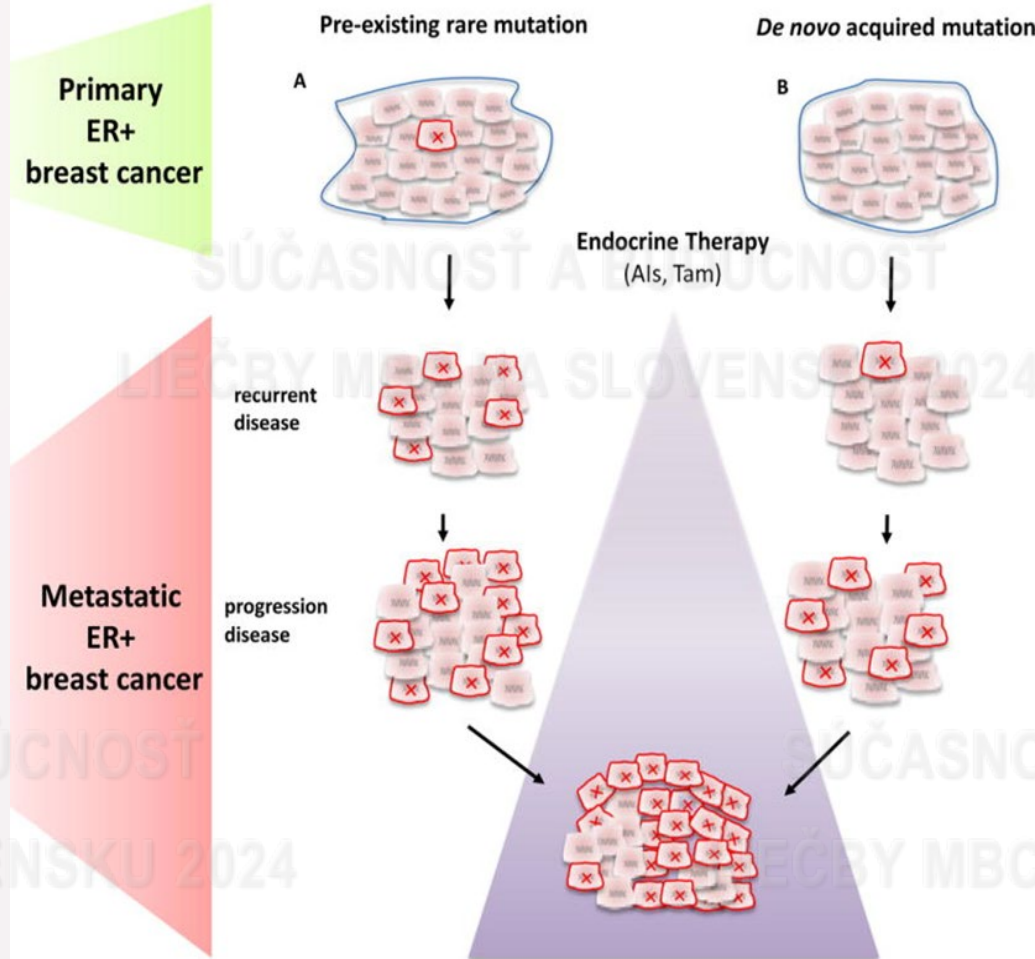
Diskordancia stavu prognosticko-prediktívnych markerov - hormónové receptory - príčiny

Intratumorálna heterogenita:

- klonálna selekcia vplyvom protinádorovej liečby (*endokrinná terapia, chemoterapia, neoadjuvancia*)
- klonálna selekcia vplyvom progresie

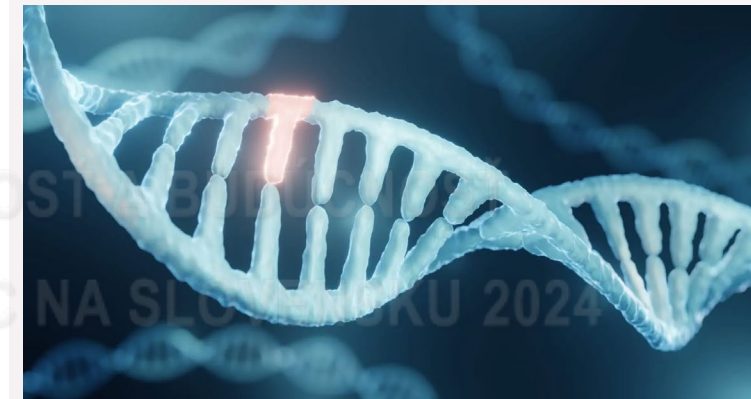


Clonal selection scenarios



Viacero molekulárnych mechanizmov môže byť príčinou zmeny stavu HR:

- mutácie génov
- epigenetické zmeny



Diskordancia stavu prognosticko-prediktívnych markerov - molekulárne mechanizmy

Viacero molekulárnych mechanizmov môže byť príčinou zmeny stavu HR/ straty HR:

- mutácie **ESR1** génu (kódujúceho ER α) a **PGR** génu
- alterácia génov mitogén aktivovaných proteínových kináz (aktivácia **MAPK** signálnej kaskády)
- aktivácia cesty fosfatidylinozitol-3 kinázy a mTOR (**PI3K/AKT/mTOR**) cez stratu **PTEN**
- mutácie **ESR1** transkripčných regulátorov (**MYC**)
- **epigenetické mechanizmy** (metylácie/demetylácie **ESR1** a **PGR** promotérov)

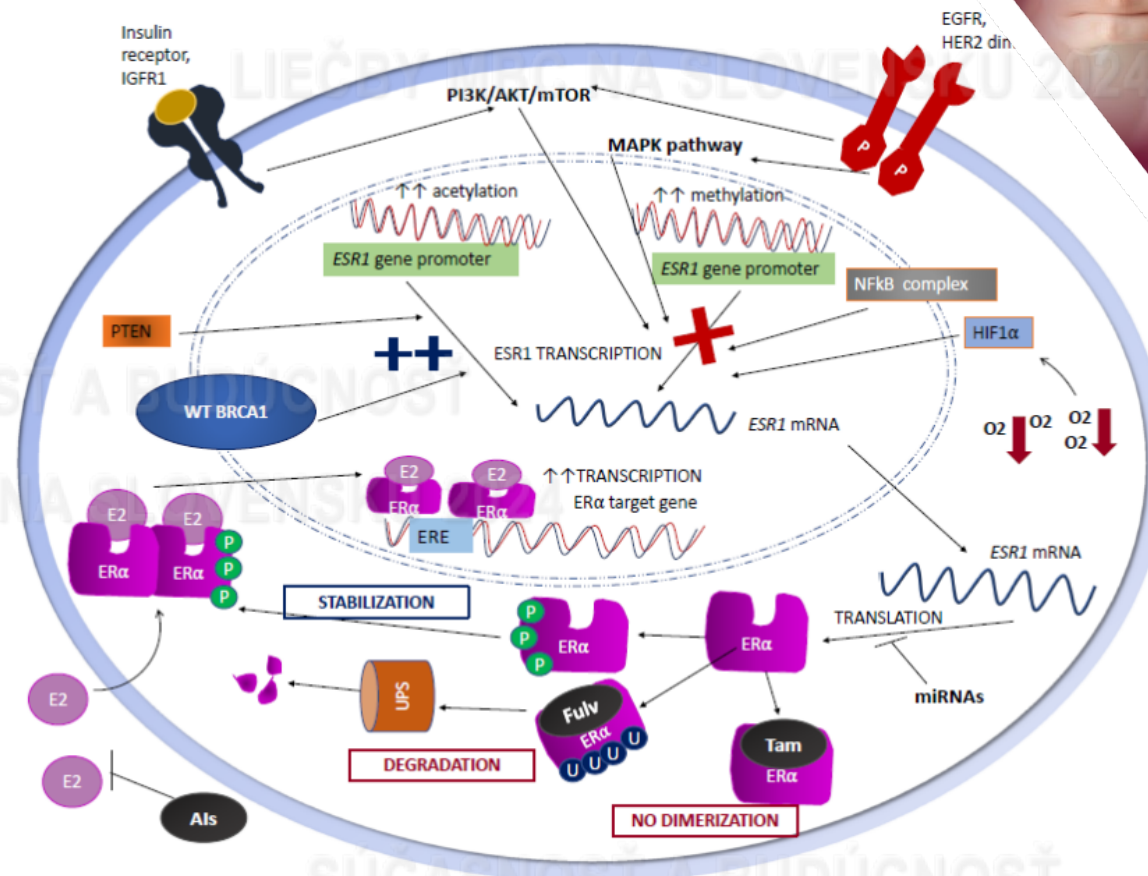
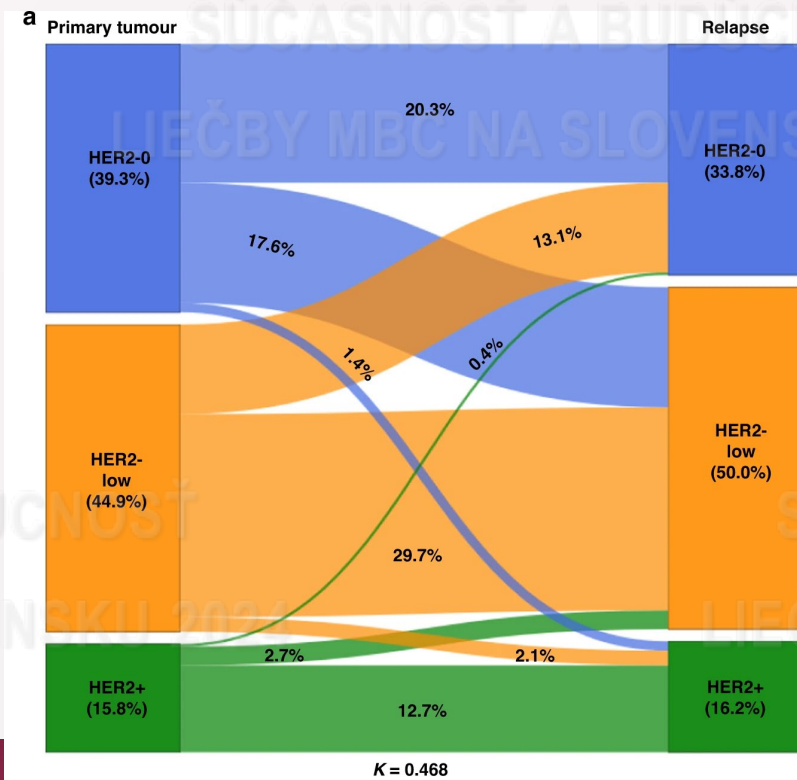
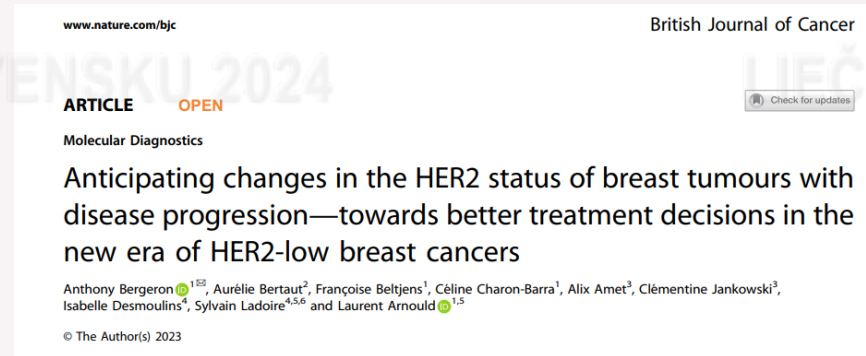


Figure 1. Mechanisms that regulate *ESR1* transcription, *ESR1* mRNA translation, and ER α post-translational modifications in HR+ BC cells. BRCA1: Breast Cancer Type 1 susceptibility protein; E2: estradiol; ER α : estrogen receptor alpha; ERE: estrogen responsive element; AIs: aromatase inhibitors; Fulv: fulvestrant; miRNAs: microRNAs; P: phosphate group; PTEN: phosphatase and tensin homolog; Tam: tamoxifen; U: ubiquitin; UPS: ubiquitin proteasome system.

Diskordancia stavu prognosticko-prediktívnych markerov – HER2

- stav HER2 sa mení s progresiou ochorenia, s vyššou expresiou HER2 pri relapse
- nesúlady v expresii HER2 medzi primárnymi nádormi a zodpovedajúcimi recidívami
- zmeny stavu HER2 môžu byť prítomné u viac ako 1/3 rekurentných nádorov
- HER2-positívny nádor** býva zvyčajne stabilný počas progresie ochorenia
- recidívy **HER2-negatívnych a HER2-low** primárnych nádorov často majú vyššiu expresiu HER2 ako primárne nádory, z ktorých sa vyvinuli
- posuny od HER2-negatívnych k HER2-low nádorom bývajú častejšie najmä pri HR-positívnych nádoroch

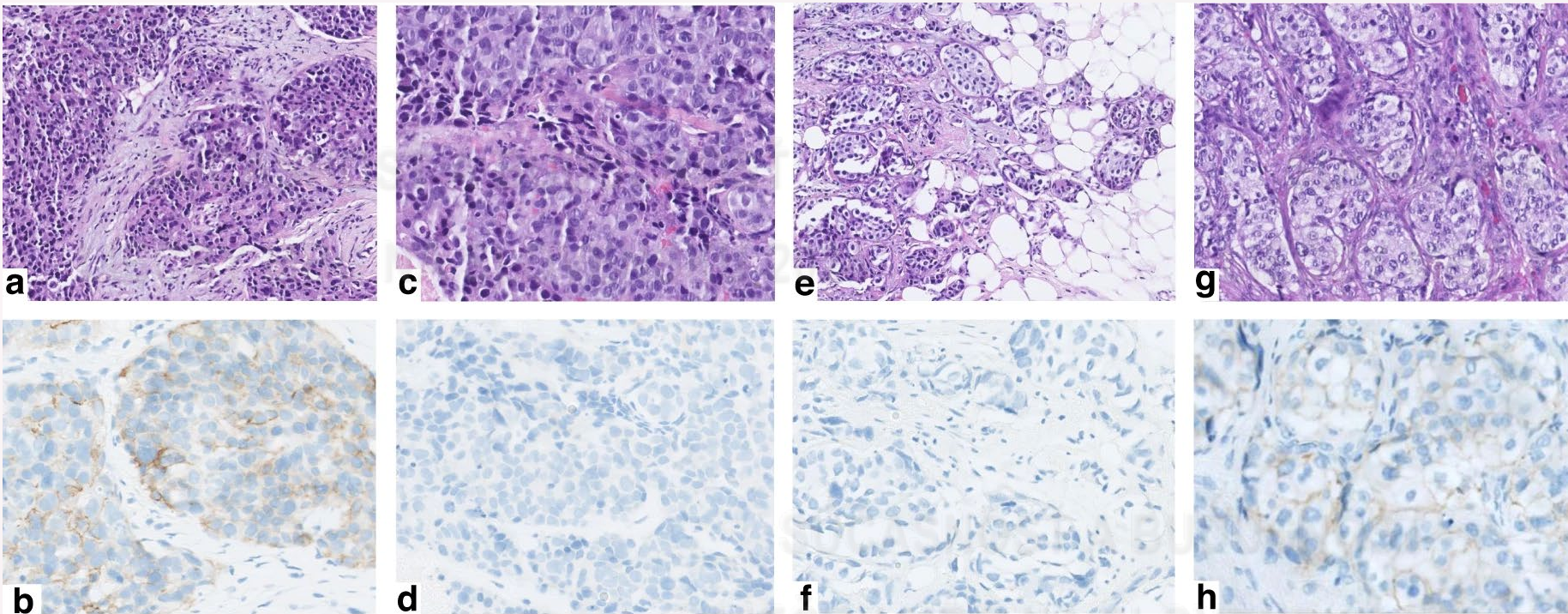


Biologické príčiny zmeny stavu HER2 pri progresii:

- tumorálna heterogenita
- koexistencia viacerých subpopulácií rakovinových buniek v rovnakej oblasti nádoru alebo v rôznych oblastiach jedného nádoru

Technické príčiny zmeny stavu HER2 pri progresii:

- vývoj HER2 imunohistochemických protokolov, vrátane heterogenity značenia v závislosti od použitých činidiel a protilátok a zavedenia kontroly kvality v priebehu času
- „interobserver“ variabilita (odlišnosti v interpretácii výsledkov testovania HER2, najmä pokiaľ ide o rozlíšenie medzi HER2 IHC Skóre 0 a 1+, čo môže byť veľmi náročné) - edukácia



A primary HER2-low breast tumour that recurred as a HER2-negative subcutaneous metastasis

A primary HER2-negative breast tumour that recurred as a HER2-low ovarian metastasis

Dva primárne karcinómy prsníka a ich metastázy so zodpovedajúcimi obrázkami farbenia HER2 (IHC).

Na ľavej strane: primárny nádor, ktorý bol pri primárnej diagnóze HER2-low (1+), jeho subkutánne metastázy boli HER2-negatívne (a, c : farbenie H&E; b, d : HER2 IHC).

Na pravej strane: pôvodne HER2-negatívny nádor prsníka, ktorý relaboval ako HER2-low (1+) v ovariálnej metastáze (g: H&E farbenie; f, h: HER2 IHC).

www.nature.com/bjc

British Journal of Cancer

ARTICLE OPEN

Check for updates

Molecular Diagnostics

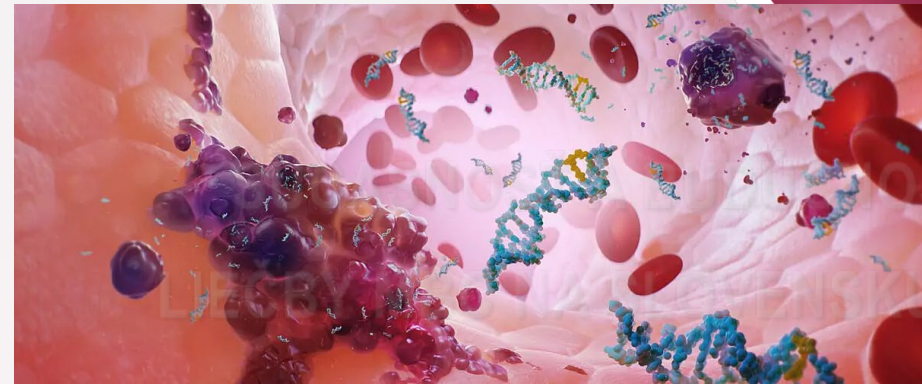
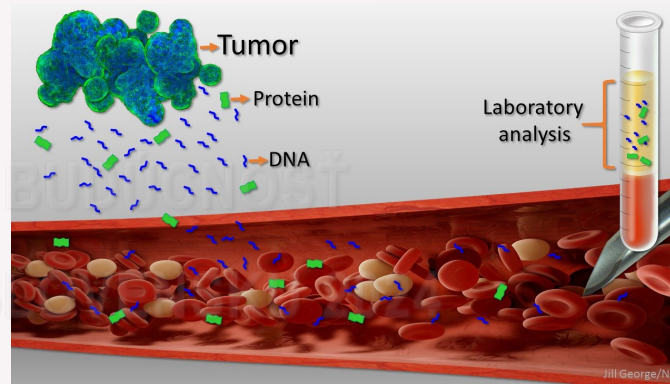
Anticipating changes in the HER2 status of breast tumours with disease progression—towards better treatment decisions in the new era of HER2-low breast cancers

Anthony Bergeron^{1,2,3}, Aurélie Bertaut², Françoise Beltjens¹, Céline Charon-Barra¹, Alix Amet², Clémentine Jankowski³, Isabelle Desmoulins⁴, Sylvain Ladoire^{4,5,6} and Laurent Arnould^{1,5}

© The Author(s) 2023

Tekutá biopsia

– liquid-biopsy



- nádorové ochorenie je heterogénne a vyvíja sa v čase, s možnými zmenami v mutačnom spektre a meniacou sa citlivosťou na terapiu
- v prípade opakovaných recidív by bolo nutné vykonávať opakované biopsie, čo je mnohokrát pre pacientku zaťažujúce a nie je bez komplikácií, nezanedbateľné je aj finančné hľadisko
- recentný výskum na poli masívneho paralelného sekvenovania **cirkulujúcej nádorovej DNA** uvoľnenej z nádorových buniek do plazmy – v budúcnosti možnosť neinvazívnej metódy detekcie prítomnosti metastáz a analýzy tumoróznej nálože u pokročilých prípadov
- v súčasnosti je však identifikácia somatických mutácií vo voľne cirkulujúcej nádorovej DNA veľmi drahá a technicky ťažko vykonateľná v praxi
- druhou možnosťou je zachytávanie **cirkulujúcich nádorových buniek** v krvi a ich izolácia, aj s možnosťou realizácie prediktívnych markerov pre potreby terapie (*Parsortix® and MACS® isolation techniques*)
- úskalím je opäť nielen finančné hľadisko a ťažká technická realizácia v praxi, ale aj dynamika cirkulujúcich buniek, ktoré nemusia byť v krvi prítomné 24 hodín denne, prípadne budú reprezentovať iba klon buniek odlišný od väčšiny metastatického ložiska
- **v súčasnosti tekutá biopsia nie je považovaná za vhodnú pre potreby diagnostiky a liečby metastatickej choroby**

Závery

- na pochopenie zložitého procesu metastázovania a biológie sekundárnych nádorov je nutné **analyzovať ich tkanivá alebo kultúry získané biopsiou**
- v súčasnosti je veľká nerovnováha medzi analyzovanými tkanivami z primárnych nádorov a metastáz
- celkovo, na **900 primárnych karcinómov prsníka** analyzovaných NGS pripadá asi iba **10 analyzovaných metastatických nádorov**; dokonca do roku 2014 boli publikované iba dve práce zaoberajúce sa sekvenovaním metastatického karcinómu prsníka, všetky ostatné sa venovali primárnemu ochoreniu prsníka
- **je nevyhnutné zmeniť prístup k diagnostike metastatického karcinómu prsníka, za účelom lepšieho porozumenia biológie tohto komplexného ochorenia**
- mnohé z metastáz môžu obsahovať špecifické driver mutácie, na ktoré je možné presnejšie zacieliť terapiu a tým zlepšiť prežívanie pacientok s prognosticky veľmi nepriaznivým ochorením
- nemenej dôležitým benefitom rutinného vyšetrovania metastatických ložísk je možnosť získavania materiálu na **biobankovanie**, čo bude v budúcnosti cenným zdrojom informácií na poli pokročilej vedy a translačného výskumu metastatického ochorenia prsnej žľazy



Závery

- biopsia suspektného ložiska môže potvrdiť relaps ochorenia, vylúčiť sekundárnu primárnu malignitu alebo iné benígne ochorenie
 - biopsia umožní opätovnú **identifikáciu stavu ER, PR a HER-2** v metastáze karcinómu prsníka, čím sa upresní liečba a pacientky môžu benefitovať z personalizovanej terapie
 - nezhody v stave ER, PR a HER-2 v primárnom nádore a metastáze sú pomerne vysoké, preto je potrebné vyšetrenia opakovať (ideálne pri každej recidíve)
 - nemenej dôležitým je fakt, že z liečby profitujú aj pacientky s histologicky potvrdenou inou primárnou malignitou (odlišná systémová liečba) a samozrejme aj tie, ktoré mali potvrdený benígny proces a nevyžadujú liečbu vôbec (v ich prípade by boli bez biopsie „nadliečené“)
- **biopsia suspektného sekundárneho ložiska je signifikantne asociovaná s redukovanou mortalitou a preto by sa mala stať rutinnou procedúrou u každej pacientky so suspektným pokročilým ochorením prsnej žľazy**



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Ďakujem za pozornosť

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024