



CASEREPORTS

GENOMIC TESTING FOR BREAST CANCER

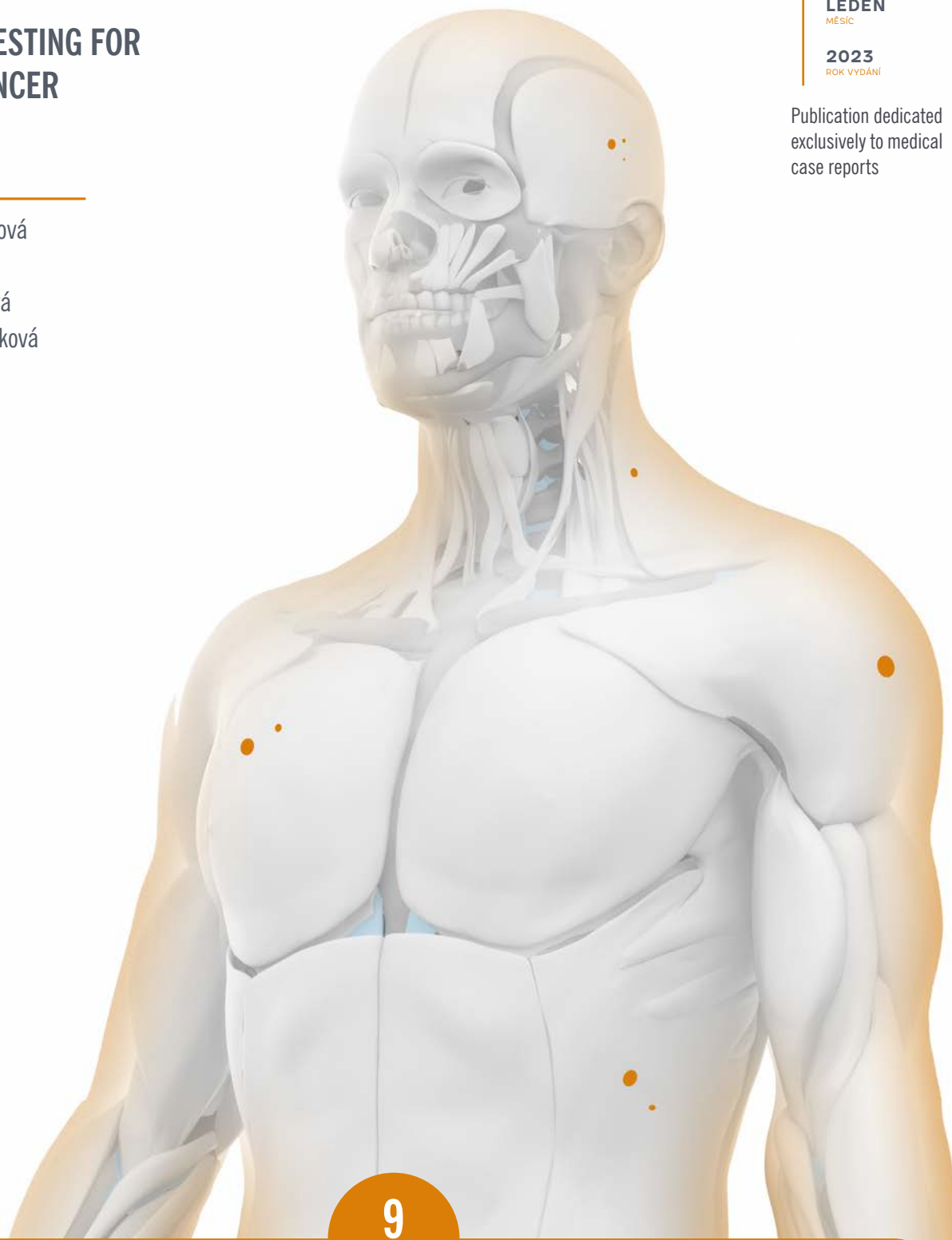
Autoři

Zuzana Bielčíková
Miloš Holánek
Marta Kučerová
Katarína Petráková

LEDEN
MĚSÍC

2023
ROK VYDÁNÍ

Publication dedicated
exclusively to medical
case reports



OBSAH

- ▣ **KOMENTÁŘ KE KAZUISTIKÁM MAMMAPRINT A BLUEPRINT** 4
Katarína Petránková
- ▣ **MAMMAPRINT A BLUEPRINT: KAZUISTICKÉ SDĚLENÍ O MOŽNOSTI JEJICH VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI** 6
Zuzana Bielčíková
- ▣ **POUŽITÍ GENOMOVÉHO TESTU MAMMAPRINT MĚNÍ POHLED NA ADJUVANTNÍ LÉČBU U PACIENTEK S ČASNÝM KARCINOMEM PRSU** 9
Marta Kučerová
- ▣ **MAMMAPRINT A BLUEPRINT: MULTIGENOVÉ TESTOVÁNÍ A JEHO VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI** 13
Miloš Holánek

TIRÁŽ **CASE REPORTS GENOMIC TESTING FOR BREAST CANCER**

VYDAVATEL: We Make Media, s. r. o. ▣ **JEDNATELKA:** MUDr. Ivana Kaderková
ADRESA: Italská 24, 120 00 Praha 2, Česká republika, IČ: 27656624 ▣ **TEL.:** +420 778 476 475 ▣ **E-MAIL:** info@wemakemedia.cz
www.wemakemedia.cz ▣ **ELEKTRONICKÁ VERZE DOSTUPNÁ NA:** www.worldmednet.cz

ODPOVĚDNÁ REDAKTORKA: PhDr. Jana Vytlačilová, j.vytlacilova@wemakemedia.cz ▣ **JAZYKOVÁ REDAKTORKA:** PhDr. Hana Kaiserová
ZLOM A GRAFICKÁ ÚPRAVA: We Make Media, s. r. o.

Jakékoliv kopírování či šíření celého obsahu nebo části této publikace, ať již v tištěné či elektronické podobě, je bez výslovného souhlasu vydavatele přísně zakázáno.

ISBN (TISK): 978-80-88400-05-9, ISBN (ON-LINE): 978-80-88400-06-6

KOMENTÁŘ KE KAZUISTIKÁM MAMMAPRINT A BLUEPRINT

▣ Katarína Petrácová

| KOC, Masarykův onkologický ústav, Brno

ÚVOD

Karcinom prsu je biologicky heterogenní onemocnění. Biologické chování jednotlivých typů nádorů je závislé na molekulárních charakteristikách nádoru. Jako surogátní markery k určení podtypů karcinomu prsu v běžné klinické praxi používáme stanovení positivity estrogenového receptoru, progesteronového receptoru, proliferace pomocí Ki-67 a exprese HER2. Všechny markery jsou stanoveny na základě imunohistochemického vyšetření. Hlavním důvodem je dostupnost a levnost této metody. Estrogenový receptor (ER) je exprimován přibližně v 80 % a progesteronový (PR) v 60–70 % případů [1]. I když ER pozitivní nádory současně exprimují PR receptor v 70–80 % případů, některé karcinomy prsu jsou ER+/PR-, výjimečně ER-/PR+. V korelaci s tím se mění i odpověď na hormonální léčbu, přičemž nejvyšší odpověď (přibližně 60 %) lze očekávat u nádorů ER+/PR+, nižší odpověď potom u nádorů ER+/PR- nebo ER-/PR+. ER a PR jsou v běžné klinické praxi vyšetřovány pomocí imunohistochemie; v běžných laboratořích však může být vyšetření zatíženo chybou, a nemusí tak odrážet skutečné vlastnosti nádoru. To může komplikovat situaci při rozhodování o adjuvantní léčbě u těchto pacientek [2].

Grade nádoru je robustním prognostickým znakem, který je součástí všech prostředků pro rozhodnutí o adjuvantní léčbě u pacientek, jako např. Adjuvant!Online, Nottinghamský prognostický index (NPI) nebo PREDICT score [3]. Je určen na základě uspořádání nádoru, stupně nukleárního polymorfismu a mitotické aktivity. V multivaričních modelech, které zahrnují i genový profil, zůstává grade nezávislým prognostickým faktorem u ER+ nádorů. Nádory grade 1 a 3 reprezentují dvě úplně rozlišná onemocnění. Na základě molekulárních vyšetření se předpokládá, že progresse nádoru z nízkého grade do nádoru s vysokým grade je neobvyklá.

Proliferace nádoru měřená pomocí Ki-67 značně kolísá mezi různými podtypy nádorů, ale i různými grade. Její heterogenita může být značná i uvnitř nádoru. Nejvyšší proliferace bývá nejčastěji v okraji nádoru, což může reprezentovat klonální expanzi nádoru s růstovou frakcí a s potenciálem metastazovat. Není zcela jasné, zda se jedná opravdu o biologický fenomén, nebo technický artefakt v důsledku špatné fixace [4]. V praxi se proliferace stanovuje na základě imunohistochemického vyšetření. Analytickou hodnotu proliferace však negativně ovlivňují diskordantní výsledky napříč různými laboratořemi.

Molekulární klasifikace primárního nádoru vychází z genové exprese v nádoru [10]. Terminologie molekulárních podtypů karcinomu prsu byla přijata na kongresu v St. Gallen v roce 2016 a postupně byla zahrnuta do mezinárodních doporučení při rozhodování o adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu (ESMO, ASCO, St. Gallen, NCCN a další). Nově se stala i součástí poslední mezinárodní klasifikace nemocí (AJCC – American Joint Committee on Cancer 8th edition).

ADJUVANTNÍ LÉČBA

Při zvažování adjuvantní léčby u karcinomu prsu patří fenotyp nádoru, který je určován na základě vyšetření hladin positivity ER a PR, grade a proliferace k základním parametrům, kromě klinických parametrů, jako je velikost nádoru (T) a postižení axilárních uzlin (N), na jejichž základě je určován rozsah a intenzita léčby. V běžné praxi je využíváme jako zástupné markery na určení fenotypu nádoru podle doporučení St. Gallen 2013. Nádory tak můžeme rozdělit na nádory méně agresivní luminální A (ER pozitivní, HER2 negativní, Ki-67 nízké, vysoká pozitivita PR) nebo agresivnější luminální B (ER pozitivní, HER2 negativní, Ki-67 vysoké nebo pozitivita PR nízká).

Poslední ESMO doporučení pro léčbu časného karcinomu prsu nedoporučují rutinní indikaci adjuvantní chemoterapie u postmenopauzálních pacientek s pozitivními ER ve stadiu I a II (včetně těch, které mají 1–3 axilární uzliny pozitivní). Adjuvantní chemoterapie u této skupiny pacientek je nadužívána a vede pouze k toxicitě.

Toto rozdělení akceptují i nová ESMO doporučení pro léčbu časného karcinomu prsu, publikovaná v červnu 2021 v *Annals of Oncology* [6].

Pacientky s luminálním A nádorem, až na výjimky, by neměly být léčeny adjuvantní chemoterapií. U pacientek s luminálním B nádorem je adjuvantní chemoterapie doporučena pro většinu z nich.

Rozhodnutí o adjuvantní léčbě by mělo být založeno na individuálním riziku relapsu pacientky, které je závislé na rozsahu nádoru (klasifikace T a N) a jeho fenotypu. Při rozhodování o léčbě by měly být zvažovány i další faktory, jako je věk pacientky, celkový stav, komorbidita a předpokládaná odpověď na určitý druh léčby podle

prediktorů (např. účinnost hormonální léčby v závislosti na expresi ER a PR). K dalšímu upřesnění rizika relapsu onemocnění slouží i multigenové testy (MammaPrint, Oncotype DX). Podle publikovaných dat mohou výrazně snížit zbytečnou indikaci chemoterapie.

Test MammaPrint nabízí kromě určení rizika relapsu onemocnění u pacientek i vyšetření vzorku nádoru pomocí testu Blueprint, což je 80genový test, který slouží k určení podtypů karcinomu prsu. Byl vyvinut na základě imunohistochemické typizace karcinomu prsu. Je složen z tří signatur, na jejichž základě lze nádor klasifikovat jako lumenální typ, bazální typ nebo HER2 typ. Molekulární klasifikace nádoru na základě imunohistochemického vyšetření se spoléhá pouze na stanovení přítomnosti proteinového receptoru, není však schopna stanovit funkčnost dráhy ER, PR nebo HER2. Blueprint se jeví být optimálním nástrojem právě na určení funkčnosti těchto drah.

KAZUISTIKY

Prezentované kazuistiky jsou hezkým příkladem přidané hodnoty, které nám nabízí multigenové testy.

Kazuistika č.1 (autorka MUDr. Bielčíková) a č. 3 (autor MUDr. Holánek) jsou si v něčem podobné. V prvním případě se sice jednalo o postmenopauzální pacientku s interkurencemi, ve druhém případě o pacientku mladší, premenopauzální, bez závažnějších interkurencí. V obou případech však šlo o nádory s nižší pozitivitou ER, negativitou PR a střední nebo vyšší proliferací. V obou případech bylo riziko recurence určené pomocí testu MammaPrint vysoké. V souladu s tím byly obě pacientky léčeny adjuvantní chemoterapií. V obou případech byl vzorek tkáně standardně vyšetřen i pomocí multigenového vyšetření Blueprint. Výsledek byl překvapivý – u obou pacientek byl nádor určen jako non-lumenální typ (bazální). Bazální podtyp nádoru se vyznačuje vysokou expresí genů spojených s proliferací buněk a velice nízkou expresí genů lumenálních. Ve většině případů se jedná o nádory s nízkou expresí ER, nicméně i mezi nádory s vysokou expresí ER lze identifikovat nádory bazálního typu [7]. Typický pro tyto nádory je vysoký počet mutací v genomu. Retrospektivní práce předpokládají, že pacientky s bazálním podtypem karcinomu prsu nemají prospěch z adjuvantní ani neoadjuvantní hormonální léčby [8].

Lékaři v případě 1. kazuistiky se řídili publikovanými údaji a pacientce s bazálním podtypem karcinomu prsu i při pozitivitě ER adjuvantní hormonální léčbu neindikovali.

Určení podtypu karcinomu prsu pomocí multigenového testu není v běžné klinické praxi standardní s ohledem na nedostupnost a vysoké náklady. Proto všechna doporučení pro léčbu časného karcinomu prsu (ESMO, NCCN, Modrá kniha) vycházejí z výsledků klinických studií, ve kterých byla adjuvantní hormonální léčba indikována na základě výsledků imunohistochemického vyšetření ER a PR v nádoru. Autor kazuistiky č. 3 (MUDr. Holánek) vycházel z těchto doporučení a u pacientky s pozitivními ER adjuvantní hormonální léčbu indikoval, i když se jednalo o bazální typ.

Kazuistika č. 2 (autorka MUDr. Kučerová) popisuje případy dvou postmenopauzálních pacientek, které mají podobnou charakteristiku nádoru. Obě mají vysokou pozitivitu ER, nízkou proliferaci, G2 a pozitivní axilární uzliny. U obou pacientek by podle standardních doporučení pro léčbu časného karcinomu prsu (ESMO, N guidelines, Modrá kniha) byla ke zvážení indikace adjuvantní chemoterapie. Obě pacientky byly došetřeny pomocí multigenového testu MammaPrint a překvapivě při stejné charakteristice nádoru na základě imunohistochemického vyšetření měly rozdílné riziko relapsu (vysoké a nízké). Podle vyšetření Blueprint se jednalo o rozdílné podtypy karcinomu prsu (lumenální A a lumenální B nádor). Podání adjuvantní chemoterapie u pacientky s lumenálním A nádorem by pacientce přineslo pouze nežádoucí účinky léčby bez zlepšení prognózy onemocnění a bylo by zcela zbytečné.

ZÁVĚR

V současné době není určení podtypů karcinomu prsu pomocí multigenového testu dostupné v běžné klinické praxi. V budoucnu však lze očekávat, že se vyšetření stane dostupnějším a léčebný plán u pacientek s karcinomem prsu bude stanoven v souladu s jeho klasifikací na základě multigenového vyšetření.

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

KOC, Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: petrakova@mou.cz

LITERATURA

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van De Vijver MJ, eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: France International Agency for Research on Cancer; 2012.
2. Ryška A, Hovorková E, Sobandě F, et al. Naděje a úskalí molekulární klasifikace karcinomu prsu. *Česk Patol.* 2015; 51(1): 26–32.
3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: 207.
4. Nassar A, Radhakrishnan A, Cabrero IA, et al. Intratumoral heterogeneity of immunohistochemical marker expression in breast carcinoma: a tissue microarray-based study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010; 18: 433–441.
5. Perou CM, Sortie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 406(6797): 747–752.
6. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1216–1235.
7. Cheang M, Martin -M, Nielsen T, et al. Quantitative hormone receptors, triple-negative breast cancer (TNBC), and molecular subtypes: a collaborative effort of the BIG-NCI NABCG. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2012; 30(15): a1008.
8. Prat A, Pineda P, Adamo P, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015; 24: S26–S35.

MAMMAPRINT A BLUEPRINT: KAZUISTICKÉ SDĚLENÍ O MOŽNOSTI JEJICH VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI

▣ Zuzana Bielčíková

| Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

ÚVOD

Léčba časného karcinomu prsu je založena zejména na stadiu nemoci a subtypu. V obou parametrech se ale v klinické praxi setkáváme s případy, které jsou pro jednoznačnou indikaci léčby a/nebo posouzení prognózy nemoci hraniční.

Klíčová slova: MammaPrint, Blueprint, multigenové testování, molekulární podtypy

U hormonálně pozitivního (ER+) karcinomu prsu je pro predikci prognózy klíčová výše exprese ER. Hranice pro určení ER+ subtypu je stanovena nízkou (ER \geq 1 %) [1], za klinicky významné z pohledu indikace hormonální léčby jsou obvykle považovány hodnoty ER \geq 10 % [2–4]. Z prognostického pohledu hranice ER, kterou lze považovat za příznivou, neexistuje. Pro upřesnění imunohistochemického vyšetření lze použít semikvantitativních metod [5].

Co se stadia týče, problematické je stadium II s postižením 1–3 lymfatických uzlin. V této klinicky jasně definované podskupině se skrývají nádory, které jsou na molekulární úrovni odlišné, s různou mírou rizika relapsu [6]. Výrazný vliv přitom má věk nemocné [6]. Premenopauzální pacientka může mít a pravděpodobně bude mít horší prognózu než postmenopauzální žena se stejnými parametry nemoci.

Určení prognózy nemoci a nutnosti adjuvantní chemoterapie dále ztěžují další faktory, jako grade, exprese progesteronového receptoru (PR) nebo mitotická aktivita [Ki-67]. Stanovení Ki-67 vykazuje vysokou míru variability mezi laboratořemi, zároveň neexistuje jednoznačná hranice pro vysoké Ki-67. Oba tyto fakty limitují použití Ki-67 jako prognostického i prediktivního markeru [7].

Všechny tyto důvody, nejasnosti a proměnné podporují indikaci multigenového vyšetření [6–7]. MammaPrint je 70genový test určující molekulární riziko lumenálních nádorů a upřesňující klinické riziko [8]. Jinými slovy, ER+ ženy s vysokým klinickým rizikem mohou být v případě nízkého molekulárního rizika ušetřeny adjuvantní chemoterapie. Nízké molekulární riziko definuje lumenální A nádory.

Naopak, lumenální nádory s vysokým rizikem relapsu jsou klasifikovány jako subtyp B.

Jsou ale všechny hodnocené nádory lumenální? Test Blueprint je 80genový čip, který koreluje genovou expresi vyšetřovaného nádoru s genovým podpisem tří molekulárních subtypů:

lumenálního, HER2 pozitivního a bazálního. Blueprint má vysokou shodu s podskupinami (vyjma subtypu normal-like) popsány v literatuře [9–10]. Současná molekulární vyšetření MammaPrint a Blueprint, která jsou standardem testování indikovaných pacientek, tak podávají informaci jak o subtypu nemoci (lumenální vs. HER2 pozitivní vs. bazální), tak o subtypu A vs. B v případě lumenálních nádorů.

VÝZNAM MOLEKULÁRNÍHO TESTOVÁNÍ PŘIBLIŽUJE KAZUISTIKA

U 66leté nemocné s anamnézou demyelinizačního onemocnění typu roztroušené sklerózy (RS) s poruchou hybnosti byl v září 2022 diagnostikován karcinom pravého prsu. Klinické vyšetření nenavštědčovalo postižení uzlin, onemocnění bylo klasifikováno jako T1N0M0. Pacientka byla indikována k chirurgickému výkonu a podstoupila parciální resekci prsu s mapováním sentinelové uzliny (SLN).

V pooperační histologii byl popsán NST karcinom grade 2, rizikovými faktory byly heterogenní exprese ER, negativita PR a mitotický index Ki-67 20 %. V SLN byly nalezeny mikrometastáza i izolované nádorové buňky (ITC). Podrobnosti histologie shrnuje obrázek č. 1A.

Vzhledem k neurologické nemoci pacientky a kontraindikaci taxanů bylo indikováno molekulární vyšetření MammaPrint s cílem ozřejmit prognózu nemoci a potvrdit nutnost chemoterapie. Rovněž bylo vzhledem k fenotypu vhodné ověřit, zda se jedná o lumenální nádor (testování Blueprint).

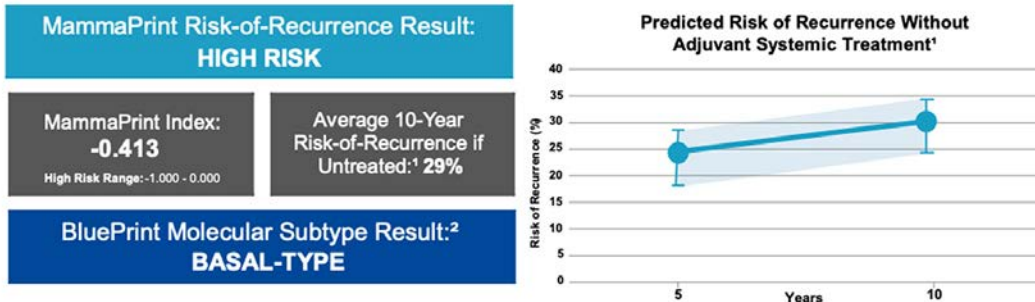
U pacientky byl prokázán non-lumenální nádor (bazální) s vysokým rizikem relapsu (29 % v 10 letech) (obrázek č. 1B), který prognosticky odpovídá triple negativnímu karcinomu. Výsledkovou podobou obou testů nabízejí obrázky č. 1C a 1D.

Histologický subtyp: NST karcinom vel. 20 mm, G2, okraje volné
Receptory: ER heterogenně do 40%, PR do 2%, HER2 neg., FISH neg.
Mitotická aktivita: Ki-67 20%, Lv neg., Pn neg.
Vyšetření uzlin: v SLN mikrometastáza 0,6mm + ITC, dvě non-sentinelové uzliny neg.
Stadium nemoci: pT1c pN1mi (sn)

Legenda: **NST** (no special type odpovídající invazivnímu dukálnímu karcinomu ve starší terminologii); **G** (grade); **ER** (estrogenový receptor); **PR** (progesteronový receptor); **HER2** (receptor typu 2 pro epidermální růstový faktor); **FISH** (fluorescenční in situ hybridizace); **Ki-67** (mitotický index); **Lv** (lymfangioinvasze); **Pn** (perineurální šíření); **SLN/sn** (sentinelová uzlina); **ITC** (izolované nádorové buňky)

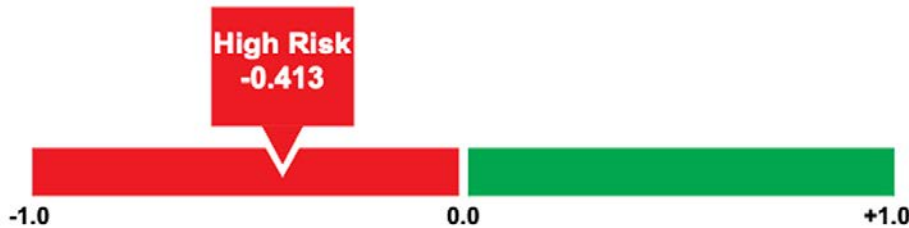
Obrázek č. 1: Souhrn klinických a molekulárních charakteristik nemoci
1A: Výsledek histologického vyšetření nemocné

Summary of Results: HIGH RISK BASAL-TYPE



Obrázek je součástí výsledkového protokolu nemocné a shrnuje výsledek testů MammaPrint a Blueprint.

1B: Souhrnný výsledek MammaPrint a Blueprint
Zdroj: J Natl Cancer Inst. 2006; 98(17): 1183–1192 [11], Breast Cancer Res Treat. 2013; 139(3): 759–767 [12]



MPI (MammaPrint index) se zápornou hodnotou (-0,413) odpovídá vysokému riziku relapsu nemoci. Obrázek je součástí výsledkového protokolu nemocné a určení rizika se odkazuje na studii RASTER.

1C: Výsledek vyšetření MammaPrint
Zdroj: Int J Cancer 2013;133(4):929–36 [8], obsahující odkaz na studii RASTER. Samotný obrázek v žádné publikaci uveden není, jde o grafické vyjádření výsledku používané firmou.

Luminal-type: -0.166

HER2-type: -0.553

Basal-type: -0.064



Výsledek Blueprint je vyjádřen číslem, tzv. korelačním skóre, které odpovídá bazálnímu subtypu. Pro uživatele číselná hodnota není signifikantní. Obrázek je součástí výsledkového protokolu nemocné. Odkaz na validační studii je uveden níže.

1D: Výsledek vyšetření Blueprint
Zdroj: Breast Cancer Res Treat 2012;133(1):37–47 [10]

Doporučení léčby reflektovalo výsledky jak MammaPrint (vysoké riziko relapsu), tak Blueprint (bazální nádor). V tomto případě bylo nutné reflektovat také osobní anamnézu nemocné. Pacientce

byla doporučena adjuvantní chemoterapie. Typ chemoterapie byl konzultován jak s ošetřujícím neurologem, tak s klinickým farmakologem.

Navržena byla monoterapie doxorubicinem bez růstových faktorů, tuto léčbu pacientka v době psaní kazuistiky také absolvovala. Vzhledem k non-luminálnímu subtypu nemoci adjuvantní hormonální léčba nebyla doporučena.

Určení molekulárního subtypu nemoci pomocí Blueprint má zásadní význam v několika ohledech:

1. Určení jiného než luminálního subtypu má přímý význam pro stanovení prognózy nemoci (graf č. 1).
2. Odhalení non-luminálního subtypu ovlivňuje léčbu nemoci: umožňuje časné cílení terapie (v případě HER2 pozitivního subtypu), optimalizaci chemoterapeutického režimu (zvážení dávkové denzního režimu a/nebo přidání karboplatiny v případě bazálního subtypu) a možnost vynechat hormonální léčbu, která je neúčinná.
3. Molekulární vyšetření má nadřazený význam a reklasifikace nemoci může být použita v argumentaci pro indikaci imunoterapie (v případě bazálního subtypu) jak v časně fázi nemoci, tak v případě generalizace.

ZÁVĚR

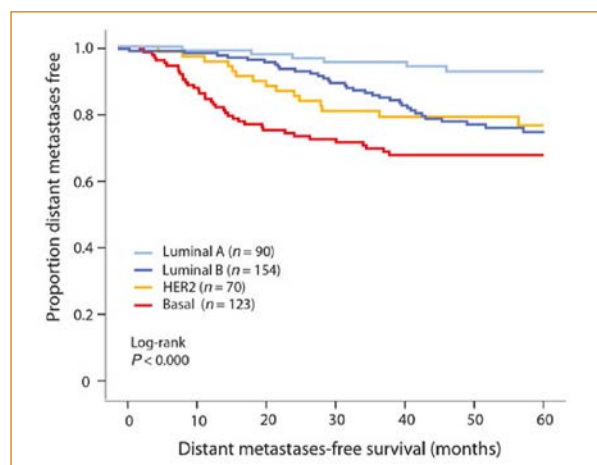
Test Blueprint je standardní součástí molekulárního vyšetření MammaPrint. Jako jediný dostupný test umožňuje testování molekulárního subtypu, což mu dává konkurenční výhodu. U nádorů s nízkou, event. heterogenní expresí ER může test Blueprint odhalit non-luminální subtyp, což má přímé prognostické i léčebné důsledky. V případě podezření na non-luminální nádor je vhodné zvážit testování již z biotického vzorku. Potvrzení bazálního subtypu může ovlivnit časování podání chemoterapie (upřednostnění neoadjuvantní léčby), a zvýšit tak šanci na dosažení patologické kompletní remise (pCR). Molekulární potvrzení bazálního subtypu by mohlo posloužit také v argumentaci pro indikaci imunoterapie při léčbě časně nebo později metastatické nemoci. Určení správného subtypu je klíčové nejen pro podání správné léčby, ale také pro vynechání hormonální léčby u non-luminálních nádorů, což může mít pozitivní dopad na kvalitu života pacientek.

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D.

Onkologická klinika VFN a I. LF UK v Praze
e-mail: zuzana.bielcikova@vfn.cz

LITERATURA

1. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(12): 1346–1366.
2. Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N, et al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer*. 2021; 148: 159–170.
3. Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M, et al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 101.



Poznámka: Graf ukazuje na prognózu pacientů v podobě parametru „období bez vzdálených metastáz (DMFS)“, který je aproximován na prognózu 437 pacientů léčených neoadjuvantní chemoterapií ve čtyřech studiích.

Graf č. 1: Srovnání prognózy luminálních a non-luminálních nádorů
Zdroj: *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139(3): 759–767 [12]

4. Reddy SM, Barcenás CH, Sinha AK, et al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer*. 2018; 118(1): 17–23.
5. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(7): e48–72.
6. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4): 476–488.
7. Andre F, Ismaila N, Allison HK, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16): 1816–1837.
8. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*. 2013; 133(4): 929–936.
9. Perou C, Sørlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406: 747–752.
10. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133(1): 37–47.
11. Buysse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(17): 1183–1192.
12. Glüick S, de Snoo F, Peeters J, et al. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139(3): 759–767.

KAZUISTIKA

POUŽITÍ GENOMOVÉHO TESTU MAMMAPRINT MĚNÍ POHLED NA ADJUVANTNÍ LÉČBU U PACIENTEK S ČASNÝM KARCINOMEM PRSU

▣ Marta Kučerová

| Onkologická ambulance, Nemocnice Jablonec nad Nisou

SOUHRN

Genomické testování u časného nádoru prsu upozorňuje na nebezpečnost daného nádoru a pomáhá určit, jakou zvolit adjuvantní terapii u konkrétní pacientky.

Klíčová slova: karcinom prsu, genomový test, MammaPrint, adjuvantní léčba

ÚVOD

Jsou uvedeny kazuistiky dvou pacientek s téměř identickým klinickým stadiem IIA a IIB, které však měly zcela odlišnou adjuvantní léčbu, protože jejich histologicky stejné nebo velmi podobné nádory se nechovaly genomicky stejně. Obě pacientky splňovaly kritéria pro genomické testování u časného karcinomu prsu: jednalo se o nádory HER2 negativní, ER+, Grade 2, velikost nádoru 0–5 cm, pN1 (1–3 pozitivní uzliny), generalizace byla vyloučena.

Kazuistika č. 1: Pacientka MM (narozena 1951)

Carcinoma mammae I. dx. dg. 3/2022 pT2 pN1c (4/3+) pM0 klin. st. IIB

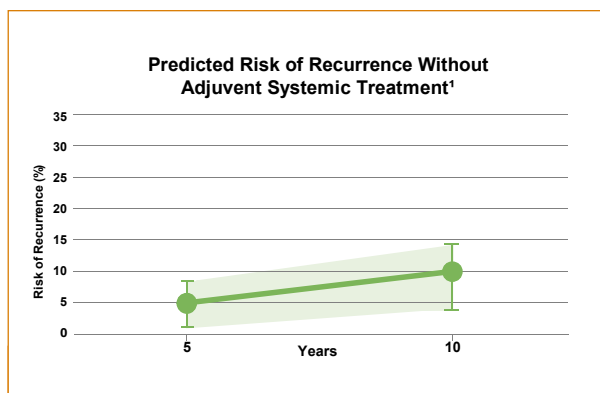
Stav po parciální mastektomii + exstirpaci sentinelové uzliny (SLNB) 22. 3. 2022.

Histologie: Tukově vazivová tkáň mammy s patrným 22mm ložiskem invazivního karcinomu NST (duktální typ, grade 2) s desmoplazií a hyalinózou. Byly přítomny mikrokalcifikace. Tumor se šíří mezi lalůčky tukově vazivové tkáně. V okolí tumoru ložiska atypické duktální hyperplazie a také drobná ložiska DCIS. Při periférii detekujeme velmi suspektní nádorovou lymfangioinvasi. Tumor nedosahuje k arteficiálnímu chirurgickému okraji a je celý zavzat do resekovaného materiálu. Nejmenší vzdálenost tumoru od resekční linie je 1 mm.

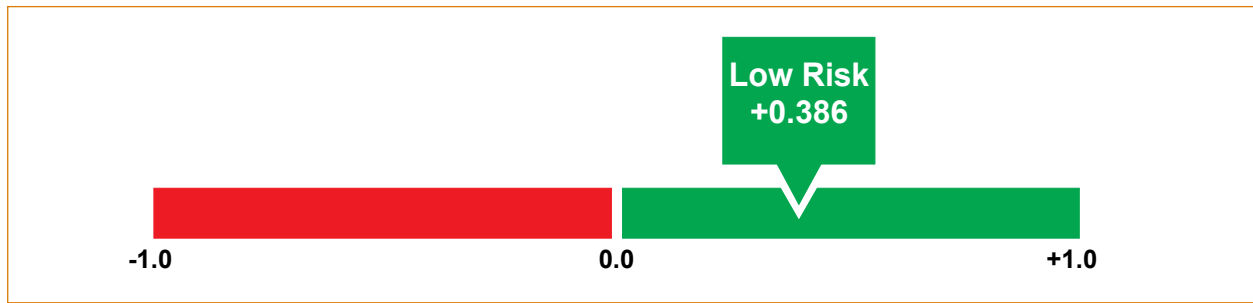
SLNB: Čtyři lymfatické uzliny, z toho ve třech metastáza duktálního karcinomu mammy. Metastáza se šíří přes pouzdro mezi lalůčky tukově vazivové tkáně.

Estrogenové receptory středně silně pozitivní ve 100 % nádorových buněk, IRS = 8 (0–12).
Progesteronové receptory negativní, IRS = 0 (0–12).
Proliferační antigen Ki-67 pozitivní v 10 % buněk.
Onkoprotein p53 negativní.
Onkoprotein HER2/neu, HER skóre negativní.
E-kadherin pozitivní.

Výsledek testu MammaPrint: low risk luminal type A – ultra nízké riziko vzniku metastáz (ULR + 0,386).



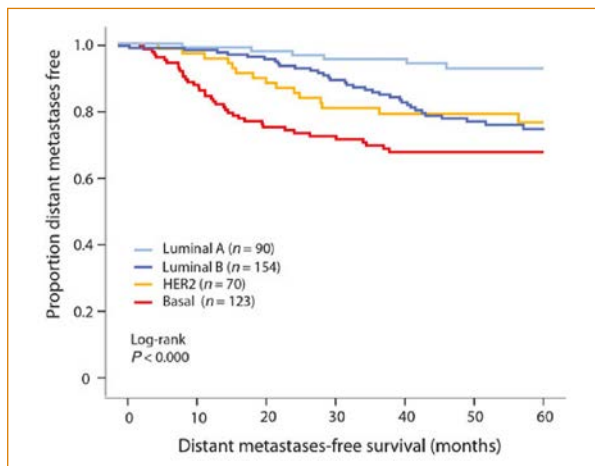
Obrázek č. 1: Souhrnný výsledek MammaPrint a Blueprint



Obrázek č. 2: Výsledek vyšetření MammaPrint



Obrázek č. 3: Výsledek vyšetření Blueprint



Obrázek č. 4: Souhrnný výsledek MammaPrint a Blueprint

Indikována hormonální terapie (letrozol) a pooperační iradiace. Stav po pooperační iradiaci KOC KN Liberec od 29. 6. 2022 do 11. 8. 2022. Remise.

Kazuistika č. 2: Pacientka JS (narozena 1954)
Carcinoma mammae I. dx. dg. 2/2022 pT1c pN1(3/1+) pM0
klin. st. IIA

Stav po parciální mastektomii + extirpaci sentinelové uzliny (SLNB) 25. 3. 2022.

Histologie: K vyšetření jsme obdrželi částici velikosti 60 × 40 × 35 mm se zavedenou kotvou, kde byla na řezu tukově vazivová tkáň se dvěma bělavými ložisky: 1. velikosti 20 × 12 mm, dosahující do resekcčního okraje, 2. velikosti 18 × 16 mm, vzdálené 1 mm od resekcčního okraje. Mikroskopicky byly v obou ložiscích přítomny struktury maligního epiteliálního nádoru charakteru středně diferencovaného desmoplastického ivazivního duktálního karcinomu se suspektními známkami lymfangioinvasze a perineurálního šíření.

SLNB: Tři lymfatické uzliny, z toho dvě intaktní, pouze se známkami tukové atrofie, v jedné byla přítomna metastáza maligního epiteliálního nádoru charakteru středně diferencovaného ivazivního duktálního prsního karcinomu.

Estrogenové receptory středně silně pozitivní v 90 % nádorových buněk, IRS = 8 (0–12).

Progesteronové receptory středně silně pozitivní v 60 % nádorových buněk, IRS = 6 (0–12).

Proliferační antigen Ki-67 pozitivní v 15 % buněk.

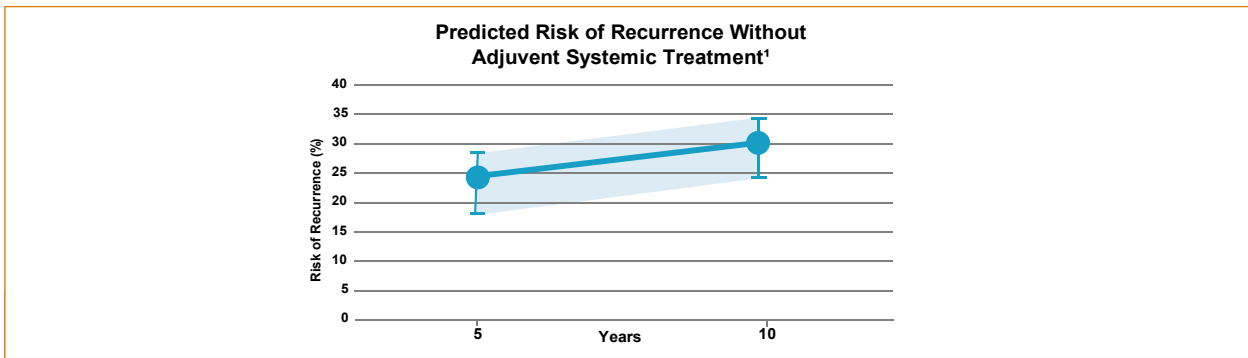
Onkoprotein p53 negativní.

Onkoprotein HER2/neu, HER skóre (0–3) negativní.

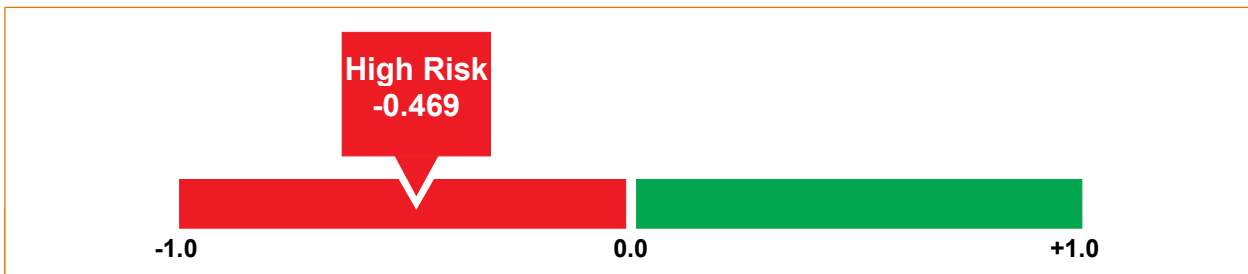
E-kadherin pozitivní.

Výsledek testu MammaPrint: high risk luminal type B – vysoké riziko metastáz (HR –0,469).

Indikována adjuvantní chemoterapie 4 × EC, 12 × paklitaxel týdně, poté pooperační iradiace a hormonální léčba.



Obrázek č. 5: Souhrnný výsledek MammaPrint a Blueprint



Obrázek č. 6: Výsledek vyšetření MammaPrint

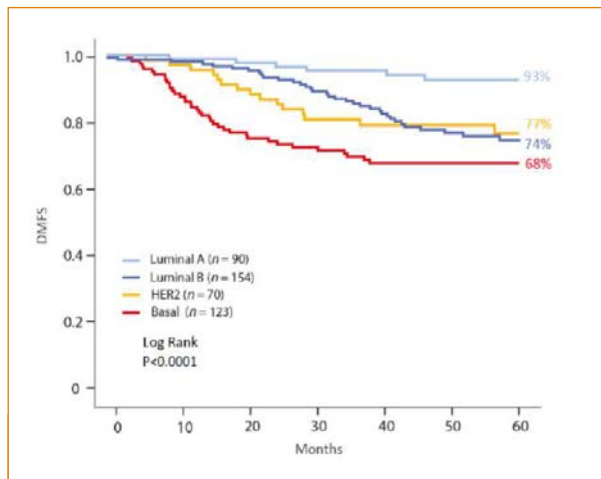


Obrázek č. 7: Výsledek vyšetření Blueprint

Přestože pacientka č. 1 byla v klinickém stadiu IIB a pacientka č. 2 v klinickém stadiu IIA, klinická míra rizika byla téměř identická. Genomická míra rizika podle testu MammaPrint byla však zcela odlišná! Histologicky stejné nebo velmi podobné nádory pacientek se nechovaly genomicky stejně: u pacientky č. 1 byl výsledek testu ultralow risk (ULR + 0,386) a u pacientky č. 2 byl výsledek testu high risk (HR -0,469).

Interval pro ultralow risk je (+0,355 až +1), pro low risk je (+0,001 až +0,354) a pro high risk (-1 až 0).

Bez genomického testování MammaPrint/Blueprint by byly obě pacientky léčeny stejně, u obou by byla indikována adjuvantní chemoterapie. Pouze díky genomickému testování lze pacientku, aniž ohrozíme její naději na uzdravení, ušetřit chemoterapie, která má krátkodobé i dlouhodobé nežádoucí účinky a nepříznivě ovlivňuje kvalitu jejího života.



Obrázek č. 8: Srovnání prognózy luminálních a non-luminálních nádorů

Pouze MammaPrint testuje 70 genů a rozliší nízké riziko na low risk a ultralow risk. OncotypeDx, testující 16 genů, tuto výhodu nemá.

U ultralow risk je možné optimalizovat/redukovat hormonální terapii.

BluePrint testuje navíc 80 genů a může překlasifikovat luminální typ na bazální (tady je jedna pacientka Luminal A a druhá Luminal B).

REGISTRAČNÍ STUDIE PRO MAMMAPRINT MINDACT

Do studie MINDACT bylo zařazeno celkem 6 693 patientek ve věku 18–70 let s operabilním invazivním karcinomem prsu. Velikost nádoru byla do 5 cm, pacientky mohly mít 0–3 pozitivní lymfatické uzliny, pacientky se vzdálenými metastázami byly ze studie vyloučeny. Pacientky byly stratifikovány na základě klinického rizika podle klinicko-patologických charakteristik a genomového rizika na základě podpisu 70 genů. Ultránizké riziko pomocí 70genové analýzy bylo stanoveno u 15 % patientek, nízké riziko mělo 49 % patientek, vysoce rizikových patientek bylo 36 %.

MammaPrint/BluePrint vyvinula holandská firma Agendia, lídr v molekulární diagnostice, v České republice má výhradní zastoupení firma LERAM diagnostic s.r.o.

Zatím se testy posílají na vyšetření do zahraničí, ale předpokládá se, že se brzy začnou provádět v laboratoři MOÚ v Brně, která se stala na jaře roku 2022 akreditovanou laboratoří společnosti Agendia.

Indikační kritéria pro genomické testování u časného karcinomu prsu: výkon 99959 – **rozhoda ošetřujícího lékaře KOC při stanovení dalšího terapeutického postupu u pacientů s časným hormonálně pozitivním a HER2 negativním karcinomem prsu na základě provedení prediktivně-prognostického genomického testu.**

MUDr. Marta Kučerová

Onkologická ambulance, Nemocnice Jablonec nad Nisou
e-mail: marta.kucerova@nemjbc.cz

KAZUISTIKA

MAMMAPRINT A BLUEPRINT: MULTIGENOVÉ TESTOVÁNÍ A JEHO VYUŽITÍ V KLINICKÉ PRAXI

▣ Miloš Holánek

| Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Pro stanovení optimální strategie adjuvantní léčby u pacientek s lumenálním B HER2 negativním karcinomem jsou využívány nejenom standardní klinicko-patologické prediktivní a prognostické faktory, ale v současné době v indikovaných případech i multigenové testy, pomocí kterých lze individualizovat adjuvantní terapii. Kazuistické sdělení prezentuje možnost využití multigenového testování v klinické praxi.

Klíčová slova: multigenové testování, MammaPrint, Blueprint

ÚVOD

Karcinom prsu je onemocnění značně heterogenní s rozdílným biologickým chováním, léčebnou odpovědí a prognózou. U pacientek s časným karcinomem prsu je cílem úplné vyléčení onemocnění, k čemuž jsou používány veškeré dostupné modalities onkologické léčby. U pacientek s lumenálním B HER2 negativním karcinomem je v mnoha případech problematické pouze na základě standardních histopatologických a klinických charakteristik určit optimální postup v rámci adjuvantní terapie a rozhodnout, zdá má být do léčebného algoritmu zařazena i adjuvantní chemoterapie nebo je pro pacientku dostatečná pouze léčba hormonální. Pomocí multigenového testu MammaPrint, což je 70genový test hodnotící riziko relapsu onemocnění u pacientek s lumenálními HER2 negativními karcinomy prsu, lze upřesnit prognózu onemocnění a rozhodnout benefit adjuvantní chemoterapie. Naopak pomocí multigenového testu Blueprint lze upřesnit subtyp karcinomu prsu, což může mít v praxi dopad na načasování systémové léčby (např. indikace neoadjuvantní chemoterapie u bazálních subtypů karcinomu prsu podle výsledku vyšetření Blueprint). Možné využití testů MammaPrint a Blueprint v klinické praxi popisuje níže prezentovaná kazuistika.

POPIS PŘÍPADU

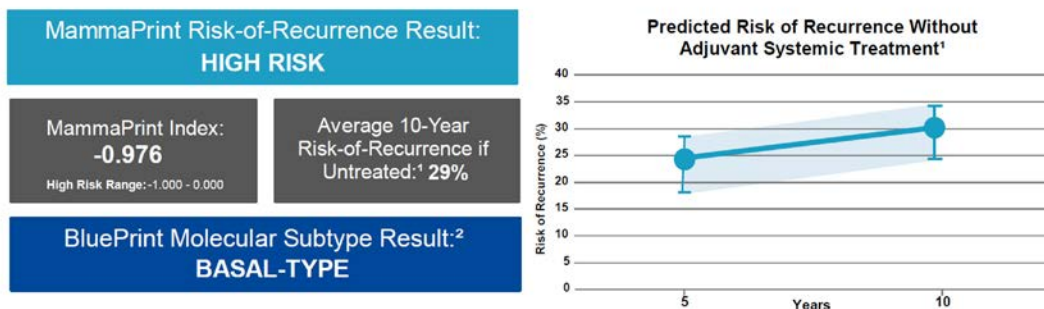
Předkládáme kazuistiku 36leté pacientky s pravostranným karcinomem prsu, který byl diagnostikován v říjnu roku 2022. Pacientka podstoupila parciální mastektomii s vyšetřením sentinelové uzliny. Podle definitivního histologického vyšetření se jednalo o invazivní NST karcinom grade 3, ER 60 %, PR 0 %, Ki-67 55 %, HER2 negativní, rozsah onemocnění byl hodnocen jako pT1cpNO(0/4)M0. Vzhledem k výše uvedeným charakteristikám a k upřesnění benefitu adjuvantní

chemoterapie bylo indikováno provedení multigenového testování. Podle výsledku vyšetření MammaPrint a Blueprint bylo nádorové onemocnění hodnoceno jako karcinom prsu s vysokým rizikem relapsu onemocnění, molekulární subtyp onemocnění byl vyhodnocen jako bazální obrázky č. 1, 2). Na základě výsledku vyšetření pomocí testu MammaPrint bylo u pacientky indikováno podání adjuvantní chemoterapie na bázi antracyklinů a taxanů (4× doxorubicin + cyklofosfamid v dose-dense režimu s následným podáním 12 cyklů paklitaxelu v týdenním režimu). Dále bylo indikováno podání hormonální terapie při expresi estrogenového receptoru, i přes výsledek vyšetření pomocí testu Blueprint, který hodnotil subtyp onemocnění jako bazální. Indikováno bylo podání LH-RH analog (premenopauzální pacientka) v kombinaci s inhibítorem aromatázy na dobu pěti let.

DISKUZE

U pacientky bylo indikováno podání adjuvantní chemoterapie, protože se jednalo o nádorové onemocnění jak s vysokým klinicko-patologickým rizikem, tak s vysokým rizikem relapsu podle výsledku multigenového testu MammaPrint. Přínos provedení multigenového testování u pacientek s vysokým klinicko-patologickým rizikem relapsu onemocnění je v tom, že v případě nízkého rizika relapsu podle MammaPrint může být pacientka ušetřena podáním adjuvantní chemoterapie. Díky výsledku vyšetření byl benefit podání adjuvantní chemoterapie jednoznačný. Zajímavým výsledkem bylo zhodnocení subtypu onemocnění podle testu Blueprint, který subtyp onemocnění hodnotil jako bazální. Pacientky s bazálními typy karcinomu prsu mají obecně lepší odpověď na systémovou léčbu a větší benefit z adjuvantní chemoterapie. V případě možnosti provést vyšetření Blueprint u pacientek s karcinomem prsu,

Summary of Results: HIGH RISK BASAL-TYPE

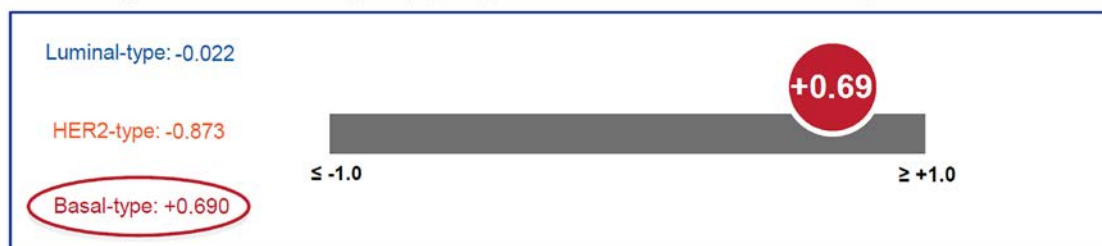


Obrázek č. 1: Zhodnocení rizika relapsu onemocnění a subtypu podle multigenových testů MammaPrint a BluePrint

BluePrint[®] Result

Basal-type

According to the 2013 St Gallen Consensus regarding the treatment of women with early breast cancer, identification of intrinsic subtypes is most precise using molecular technologies, such as gene expression profiling by microarray.¹ The BluePrint test result represents the numerical outputs of an 80-gene microarray-based signature that assesses a breast tumor for its molecular subtype by calculating the correlation scores between its gene expression patterns and a template for each of three molecular subtypes (Luminal-type, HER2-type, or Basal-type). Each tumor will have 3 individual scores, and the highlighted molecular subtyping classification of each tumor is determined by the molecular subtype with the highest correlation score. Luminal-type breast cancers can be sub-stratified into "Luminal A" and "Luminal B" using the MammaPrint categorical result of "Low Risk" and "High Risk", respectively, in combination with the BluePrint Luminal molecular subtype.



Obrázek č. 2: Zhodnocení subtypu onemocnění podle výsledku vyšetření BluePrint

u kterých je zvažováno podání neoadjuvantní chemoterapie, lze identifikovat podskupinu pacientek, které mají z neoadjuvantní terapie prospěch ve smyslu dosažení patologické kompletní remise. V této indikaci však vyšetření nelze standardně v současné době provést. Co se adjuvantní terapie týče, je otázkou, zda pacientky s karcinomem prsu, který je na základě standardních histopatologických charakteristik hodnocen jako luminální, ale podle výsledku multigenového testu je hodnocen jako bazální, mají být léčeny adjuvantní hormonální terapií, nebo nemají. Podle stávajících doporučení má být adjuvantní hormonální léčba nabídnuta všem pacientkám s expresí steroidních receptorů. Stále platí, že volba optimální léčby je volena na základě rozsahu onemocnění a jeho klinicko-patologických charakteristik, přičemž výsledek multigenového testu je doplňkovou informací, která pomáhá optimální léčbu pacientky upřesnit. Avšak zda pacientky s bazálním subtypem karcinomu prsu opravdu z adjuvantní hormonální terapie profitují není jasné a na jednoznačné zodpovězení této otázky bude třeba dalších výsledků klinických studií.

ZÁVĚR

Multigenové testy MammaPrint a BluePrint představují velice užitečný nástroj k naplánování a optimalizaci systémové terapie u pacientek s luminálními HER2 negativními karcinomy. Díky výsledkům těchto vyšetření lze adjuvantní léčbu více individualizovat, a maximalizovat tak její efekt. MammaPrint identifikuje pacientky s vysokým rizikem relapsu onemocnění, které mají benefit z podání adjuvantní chemoterapie. Naopak pacientky s nízkým rizikem profit z adjuvantní chemoterapie nemají a mohou jí být ušetřeny. Nevyjasněnou otázkou, která byla prezentována i v rámci výše uvedené kazuistiky, je vhodnost podání adjuvantní hormonální léčby u pacientek s bazálním subtypem onemocnění podle výsledku vyšetření BluePrint.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
e-mail: holanek@mou.cz



AGENDIA
MAMMAPRINT

PERSONALIZACE LÉČBY
KARCINOMU PRSU
PACIENTKÁM NA MÍRU

Vědět je důležité

MAMMAPRINT PŘINÁŠÍ PŘESNÉ ODPOVĚDI,
ELIMINUJE NEJISTOTU PŘI ROZHODOVÁNÍ O VÝBĚRU
VHODNÉ LÉČBY ČASNÉHO KARCINOMU PRSU.

46%

pacientek s klinicky určeným vysokým rizikem bylo překlasifikováno na nízkorizikové pacientky, u kterých by **adjuvantní chemoterapie** pravděpodobně neměla přínos¹

23%

pacientek bylo v porovnání s testováním IHC/FISH² při použití testu Blueprint zařazeno do jiné podskupiny

97%

pacientek s **ultranízkým rizikem** dle testu MammaPrint mají po 20 letech od diagnózy 97% BCSS* při použití omezené **endokrinní terapie**³

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA
www.mammaprint.cz

*BCSS - specifické přežití u karcinomu prsu.

Reference: 1. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. N Engl J Med. 2016; 375(8):717-29
2. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, et al. Annals of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol (2017) 24:669–675
3. Esserman, L.J., et al. JAMA Oncol. 2017 Nov 1;3(11):1503-1510. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1261. 2. He, W., et al. J Clin Oncol. 2015 Jul 10;33(20):2262-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3673. Epub 2015 Jun 1. 3. van't Veer, L., et al. Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov;166(2):593-601. doi: 10.1007/s10549-017-4428-9.

LERAM
DIAGNOSTIC

DISTRIBUCE V ČR:

Páteřní 1216/7, 635 00 Brno-Bystrc, Czech Republic
www.leram-pharma.cz

MMP/2022/1/2/CZ