

# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



Βασιλική Ζολώτα  
Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας

# ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

- Καρκίνος μαστού → ετερογενής νόσος
- ↗ κληρονομικοί παράγοντες
  - ↘ περιβαλλοντικοί παράγοντες

## Πολυσταδιακή καρκινογένεση

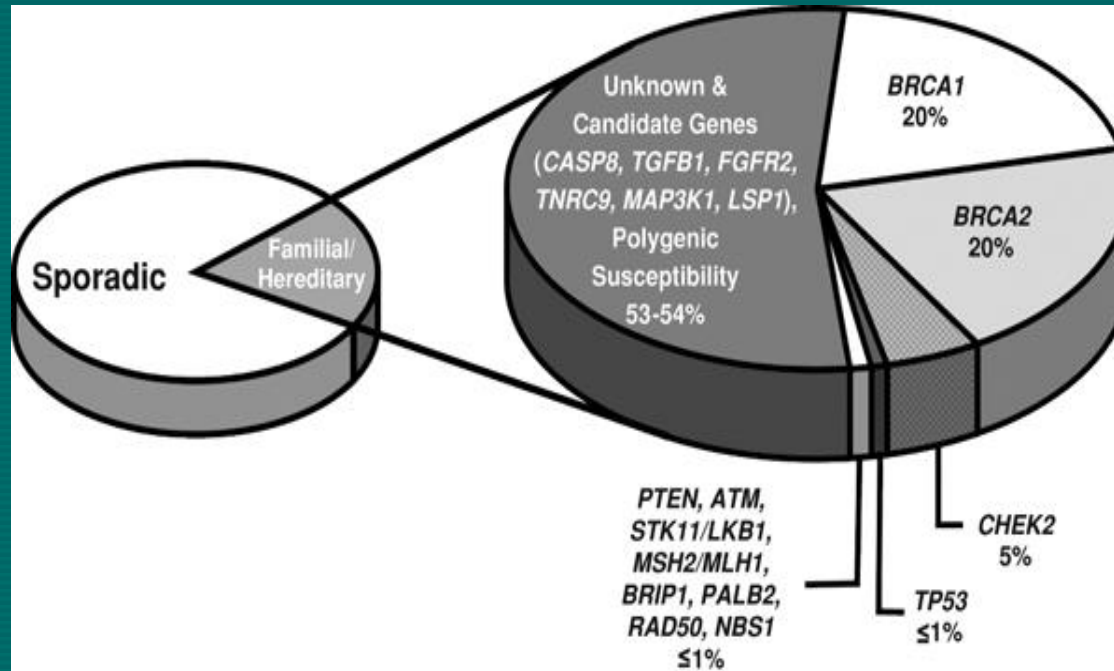
### Συσσώρευση γενετικών & επιγενετικών αλλοιώσεων

Παράγοντες  
κινδύνου

- ηλικία
- παχυσαρκία
- λήψη αλκοόλ
- έκθεση στα οιστρογόνα
- μαστογραφική πυκνότητα
- οικογενειακό ιστορικό

- Οικογενής τύπος → 20% όλων των καρκίνων του μαστού → ξεχωριστή παθογένεια με εμπλοκή ιδιαίτερων γονιδίων

# ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



Περίπου 10% -20% ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν τουλάχιστον έναν συγγενή πρώτου βαθμού που πάσχει από καρκίνο του μαστού.

Μεταξύ αυτών, έως και το 20% των γυναικών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού έχουν μετάλλαξη στα γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού 1 ή 2

Σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στους άνδρες, έως και 14% έχουν μετάλλαξη BRCA2

Άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια σχετιζόμενα με σπάνια σύνδρομα οικογενούς καρκίνου p53, PTEN, ATM.

## Risk of Cancer in Individuals With a BRCA1 or BRCA2 Mutation

Cancer Type	General Population (No Mutation)	Individuals With Mutation	
		BRCA1	BRCA2
Breast	12%	50-80%	40-70%
Ovarian	1-2%	24-40%	11-18%
Male Breast	0.10%	1-2%	5-10%
Prostate	15% (N. Europe Origin)	up to 30%	up to 39%
	18% (African American)		
Pancreatic	0.50%	1-3%	2-7%

**Transcriptional responses  
to DNA damage**

**Checkpoint  
enforcement**  
GADD45  
induction (via  
CtIP, ZBRK1),  
p21 induction

**Transcription-  
coupled repair**  
Msh2, Msh6?

**Transcription/  
processing**  
RNA pol II,  
BARD1, CstF

**Sensing/signalling DNA  
damage**

MRE11/RAD50/NBS1

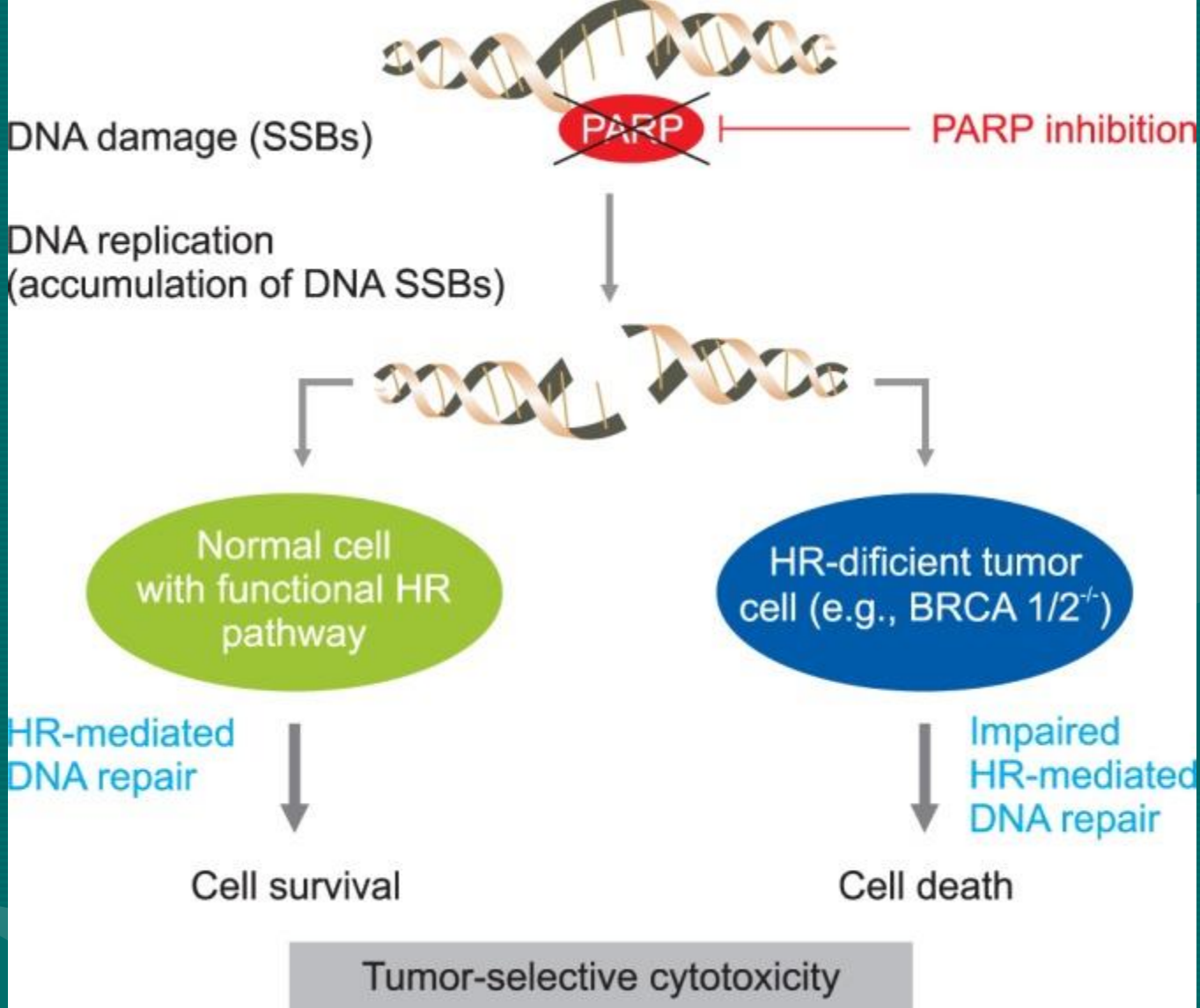
ATM, ATR, CHK2  
(phosphorylate BRCA1)

**BRCA1**

**Chromatin  
modification**  
SWI/SNF  
HDAC1/2  
p300/CBP

**DNA repair**  
RAD51?  
BRCA2?

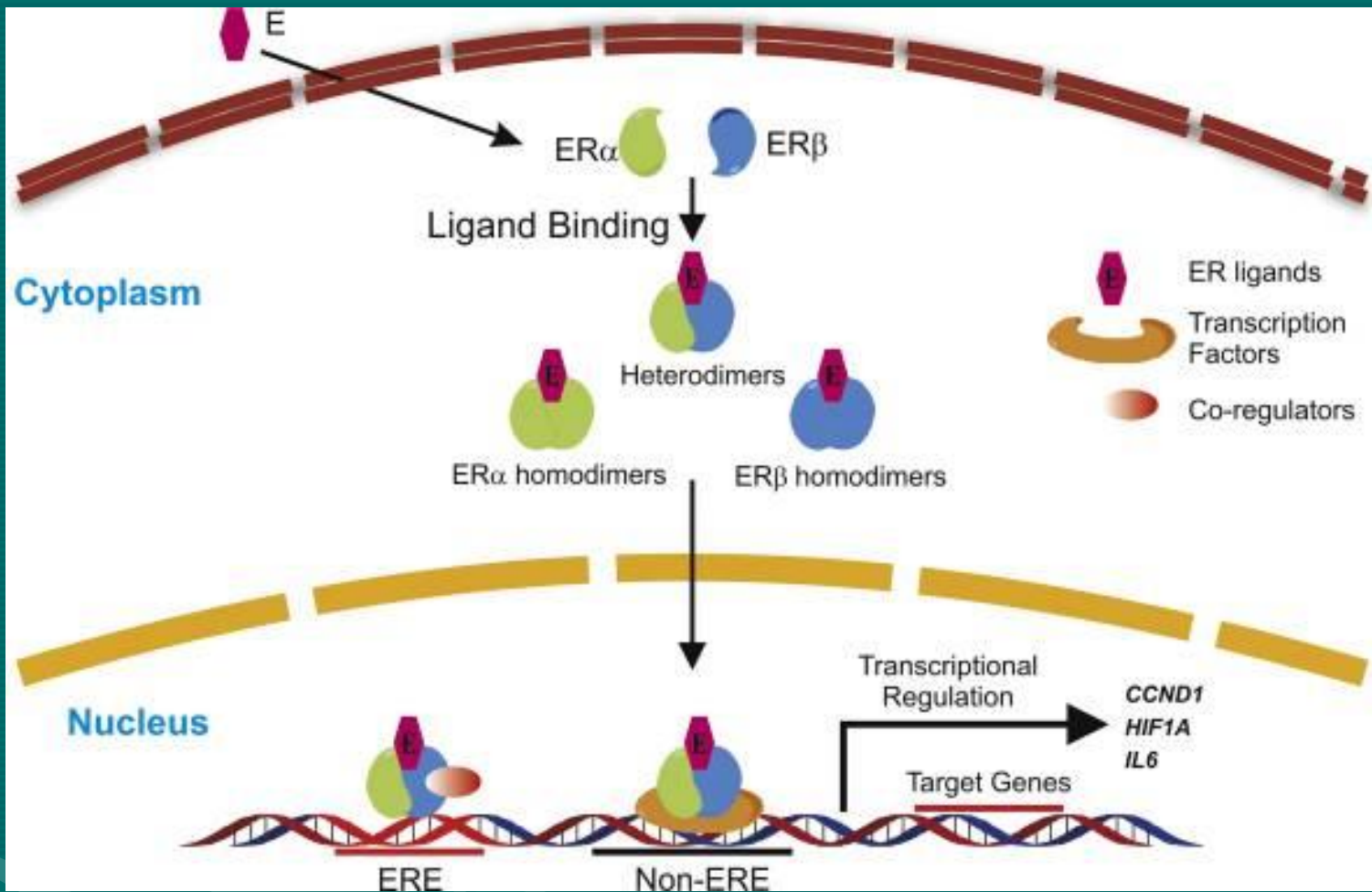
BACH1,  
BLM



Mechanism for synthetic lethality in breast cancer susceptibility gene (BRCA) 1/2 deficient cancer. Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibition produces tumor-selective synthetic lethality. When PARP action is inhibited, SS are converted to double strand break (DSB) at replication. In cells with functional HR pathway, the DSB will be repaired. In cells with a dysfunctional HR pathway, as is the case with BRCA 1 and 2, the lesions go unrepaired and cell death ensues. HR, homologous recombination; SSB, single-strand break

# Σηματοδοτικές οδοί (μείζονες) του καρκίνου του μαστού

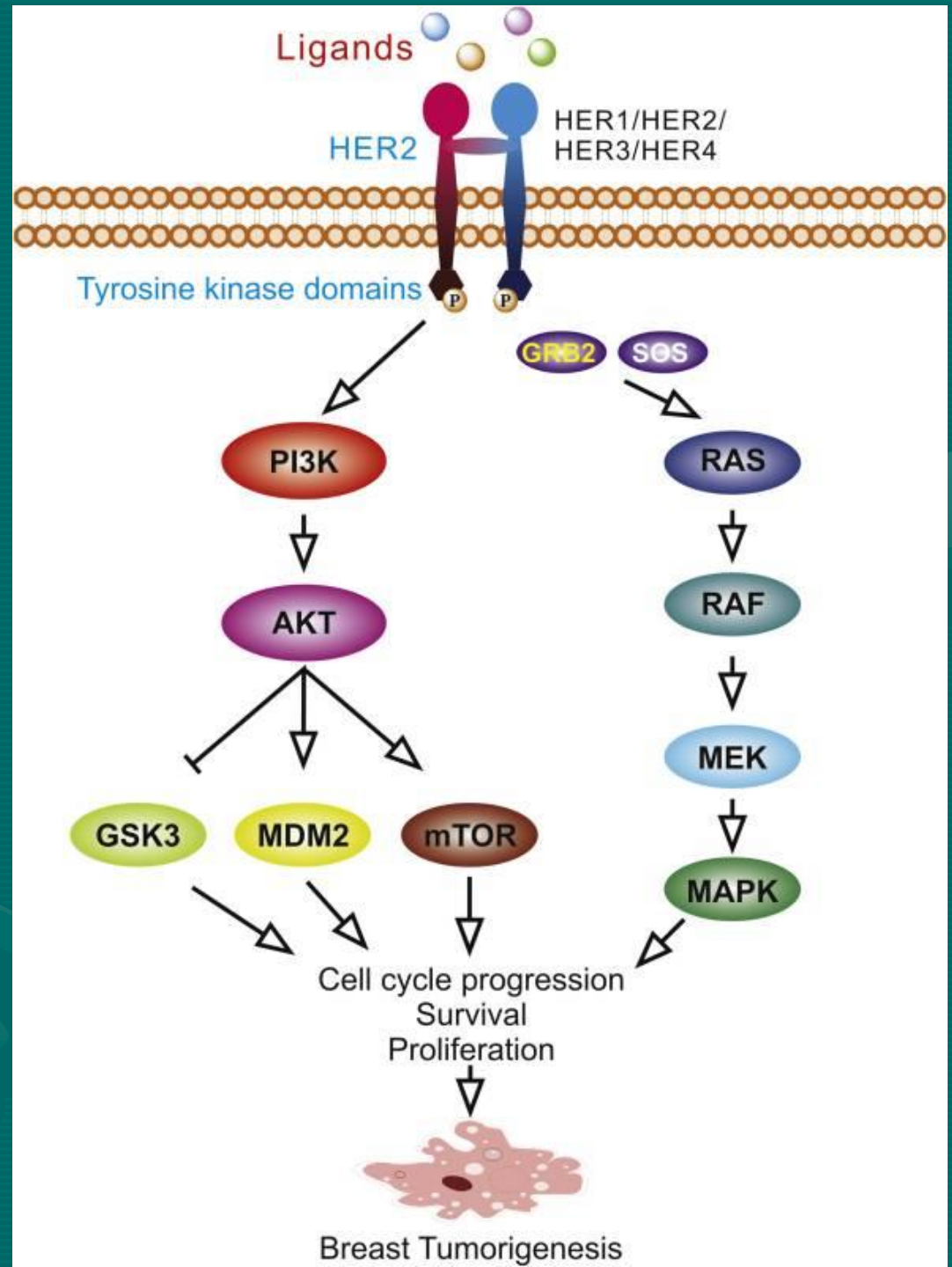
- Ο καρκίνος οφείλεται σε γενετικές και επιγενετικές μεταβολές που επιτρέπουν στα κύτταρα να διαφύγουν των μηχανισμών που κανονικά ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη μετανάστευσή τους.
- Πολλές από αυτές τις μεταβολές αντιστοιχούν σε οδούς σηματοδότησης που διέπουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαίρεση των κυττάρων, τον κυτταρικό θάνατο, τη διαφοροποίηση και κυτταρική κινητικότητα.
- Επομένως, η ενεργοποίηση μεταλλάξεων πρωτο-ογκογονιδίων μπορεί να προκαλέσει υπερ-ενεργοποίηση αυτών των οδών σηματοδότησης, ενώ η απενεργοποίηση κατασταλτικών όγκων εξαλείφει κρίσιμους αρνητικούς ρυθμιστές σηματοδότησης.



Σηματοδότηση ER. Τα καρκινικά κύτταρα του μαστού έχουν σχετικά υψηλή έκφραση ER $\alpha$  και χαμηλή έκφραση ER $\beta$ . Αυτοί οι δύο τύποι υποδοχέων πυρηνικής ορμόνης σχηματίζουν ομο- ή ετεροδιμερή κατά τη σύνδεση του υποκαταστάτη και μετατοπίζονται στον πυρήνα του κυττάρου για μεταγραφική ρύθμιση, η οποία είναι η κύρια λειτουργία των ERs. Τα διμερή ER δεσμεύονται στην περιοχή ERE των γονιδίων στόχων και προσλαμβάνουν συν-ρυθμιστές για να επιτύχουν τη ρύθμιση της μεταγραφικής δραστηριότητας. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο τα ER ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων στόχων ενεργεί ως συν-ρυθμιστής για άλλους παράγοντες μεταγραφής.



Το HER2 καθώς και τα άλλα μέλη της οικογένειας EGFR είναι υποδοχείς με δράση τυροσινικής κινάσης τυροσίνης που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και αποκρίνονται σε μεγάλη ποικιλία προσδεμάτων. Η φωσφορυλίωση του πεδίου κινάσης τυροσίνης στο κυτταρόπλασμα ξεκινά καθοδικές ογκογονικές οδούς σηματοδότησης όπως PI3K / AKT και R / MAPK



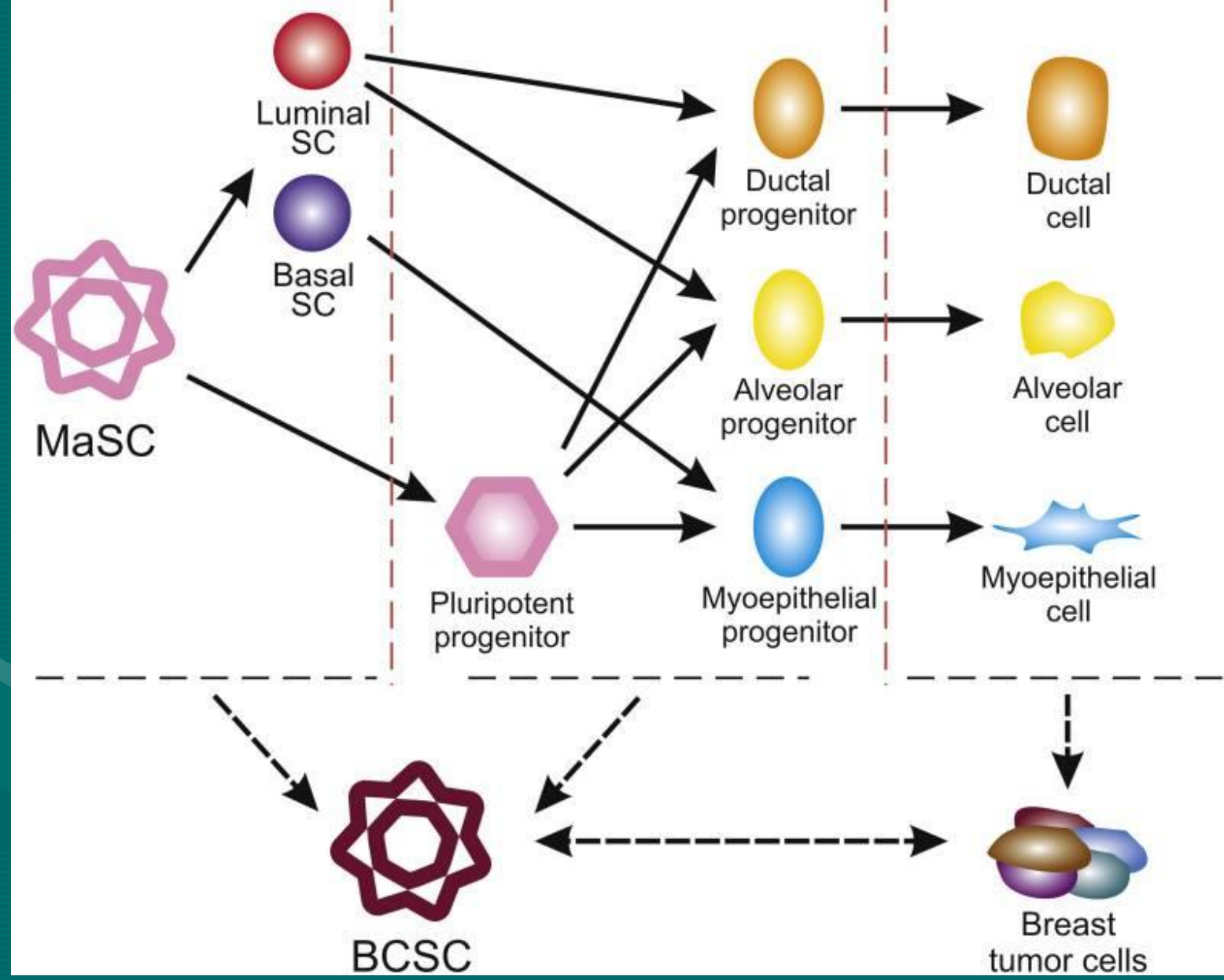
# Άλλες σηματοδοτικές οδοί

- Wnt/ $\beta$ -catenin signaling
- Cyclin dependent kinases (CDKs)
- Notch signaling
- Sonic Hedgehog (SHH) signaling
- Breast tumor kinase (BRK)
- PI3K/AKT/mTOR pathway

Stem Cell

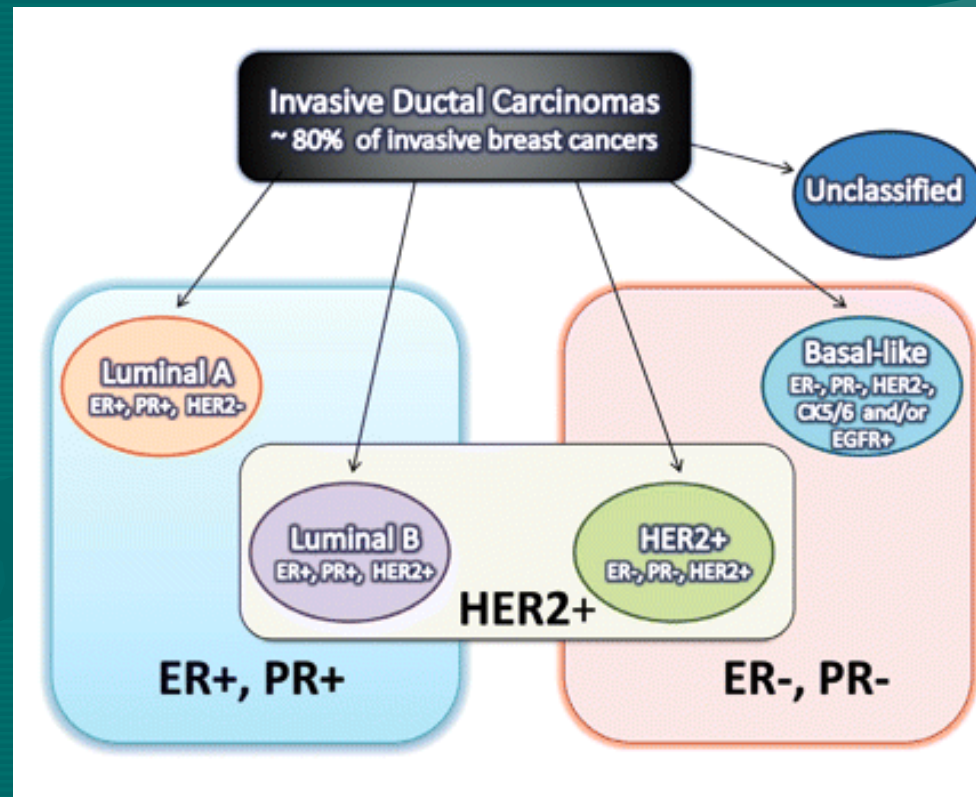
Progenitor

Differentiated



# Μοριακή ταξινόμηση καρκίνου του μαστού

- *ER+* και *ER-* καρκίνοι μαστού αποτελούν διαφορετικά νοσήματα
- Τέσσερις μοριακοί υπότυποι:
- *ER+* luminal A
- *ER+* luminal B
- *ER-*/*HER2+*
- *ER-*/*PR-*/*HER2-* basal-like



*Perou et al, Nature, 2000*

# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΥΠΟΤΥΠΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

- **ER (+) / luminal A, luminal B**
  - 2/3 των καρκινωμάτων του μαστού
  - Εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς και σχετιζόμενα με αυτούς γονίδια καθώς και τις κερατίνες 8/18
  - **luminal A** → έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με ER
  - **luminal B** → έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με ER και γονιδίων πολλαπλασιασμού (χειρότερη πρόγνωση / συνδυασμός ορμονοθεραπείας και χημειοθεραπείας)
- ✓ **ER-/PR-/HER2- basal-like**
  - ✓ [CK5/6(+), CK17(+)]
- **ER-/HER2+**
  - (υψηλού grade όγκοι με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και πιθανώς μετάλλαξη του TP53)

**Table 1**

Molecular/intrinsic subtypes of breast cancers.

Subtypes	Molecular Signatures	Characteristics	Treatment options <sup>a</sup>
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, Low Ki67	~70%, Most common Best prognosis	Hormonal Therapy Targeted Therapy
Luminal B	ER+, PR±, HER2±, High Ki67	10%–20% Lower survival than Luminal A	Hormonal Therapy Targeted Therapy
HER2	ER-, PR-, HER2+	5%–15%	Targeted Therapy
Triple Negative	ER-, PR-, HER2-	15%–20% More common in black women Diagnosed at younger age Worst prognosis	Limited Targeted Therapy
Normal-like	ER+, PR±, HER2-, Low Ki67	Rare Low proliferation gene cluster expression	Hormonal Therapy Targeted Therapy

<sup>a</sup>Besides conventional surgical and non-surgical treatment.

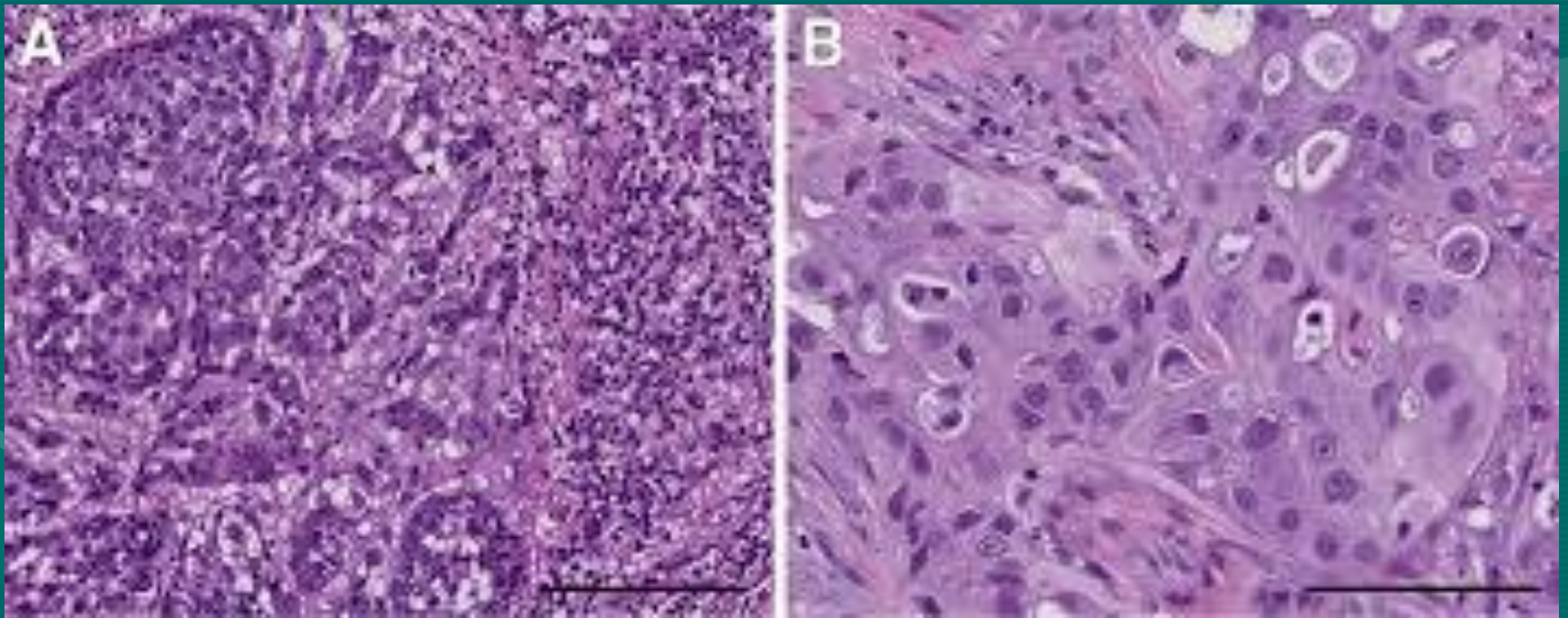
# Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού

(ER-/PR-/HER2- **basal-like**)

- ✓ **15-20%** όλων των καρκίνων μαστού
- ✓ Σχέση με BRCA μεταλλάξεις
- ✓ **Υψηλού βαθμού κακοηθείας** όγκοι
- ✓ Απουσία σχηματισμού αδένων
- ✓ Υψηλός μιτωτικός δείκτης (Ki67)
- ✓ Απωθητικού τύπου όρια στην περιφέρεια
- ✓ Λεμφοκυτταρική διήθηση
  - **Βασικού τύπου/ μυοεπιθηλιακός φαινότυπος**
  - Έκφραση *CK5/6, CK14, CK17, P-Cadherin*
- ✓ **Χαμηλό** μεταστατικό δυναμικό σε λεμφαδένες
- ✓ **Πρώιμες** μεταστάσεις σε πνεύμονα
- ✓ **80-90%** των τριπλά αρνητικών όγκων είναι **"basal-like"**
- ✓ **Επιθετικοί όγκοι** - **δυσμενής κλινική πορεία** - **απουσία στοχεύουσας θεραπείας**

# Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού

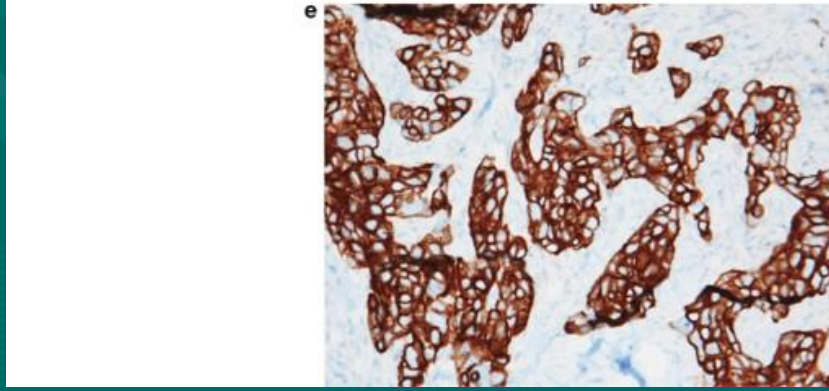
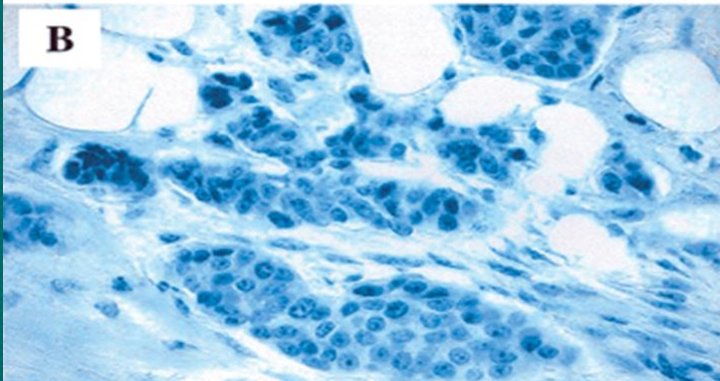
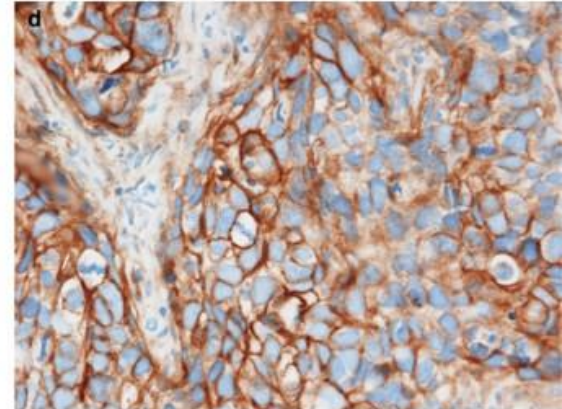
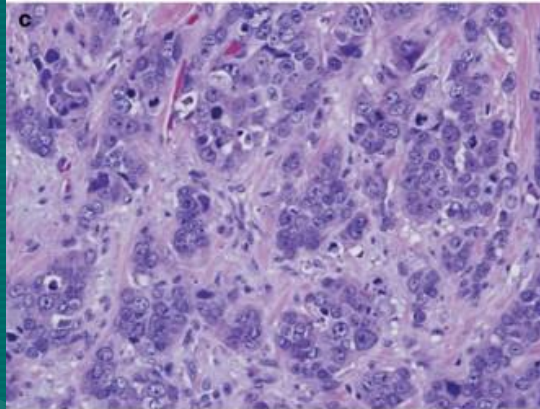
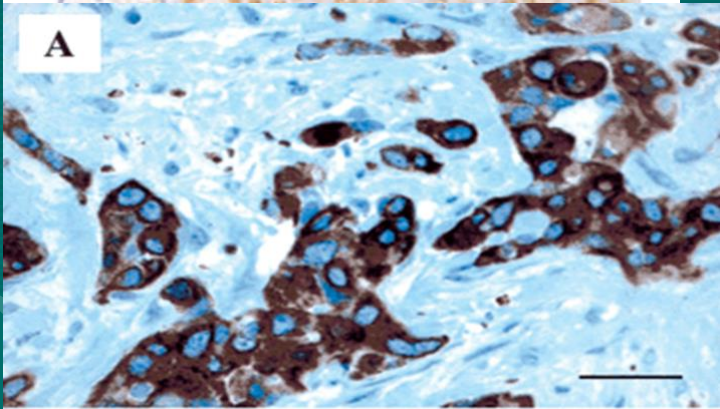
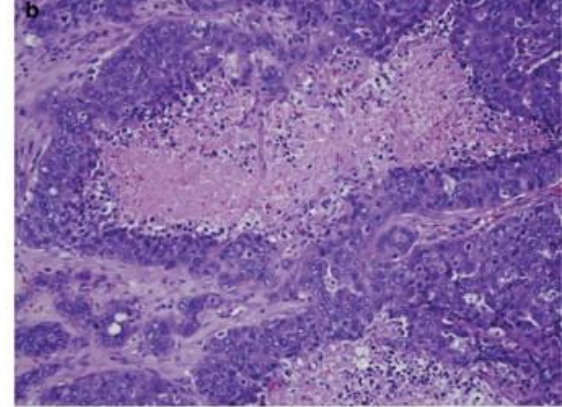
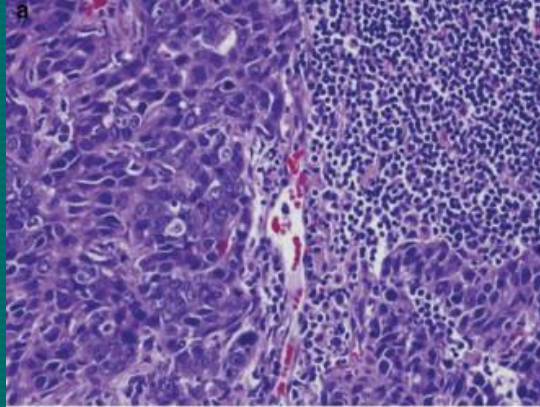
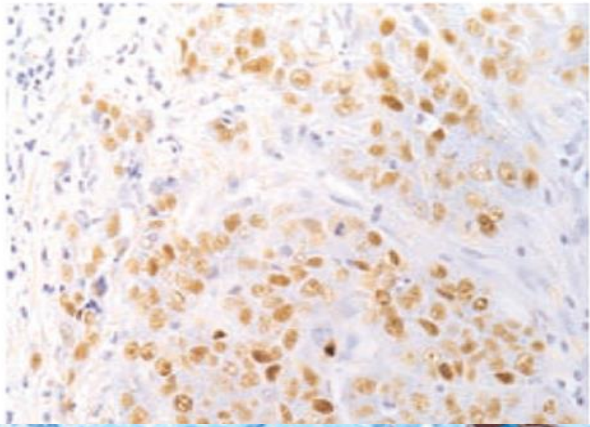
(ER-/PR-/HER2- **basal-like**)



Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά



# Ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού



## Προγνωστικός Παράγων (prognostic factor)

---

Πληροφορίες για τη κλινική πορεία της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης ασχέτως της θεραπευτικής αγωγής που θα ακολουθηθεί

## Παράγων Πρόβλεψης (predictive factor)

---

Πληροφορίες για την πιθανότητα απάντησης σε συγκεκριμένο τύπο επικουρικής θεραπείας

# Προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες στον καρκίνο του μαστού

- Συμβατικοί βιοδείκτες (συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς)
- Μέγεθος όγκου, Λεμφαδένες μασχάλης, Βαθμός κακοήθειας (grade)
- ER-alpha
- PR
- HER2
- Ki67 (?)
- Γενετικές πλατφόρμες (συνιστώνται κυρίως σε ασθενείς χαμηλού σταδίου )
- Oncotype DX
- MammaPrint
- Prosigna, EndoPredict, BCI
- Νέες τεχνολογίες - Αναδυόμενοι βιοδείκτες
- NGS, Liquid biopsy, CTCs, ctDNA (ESR1 mutations)
- Tumour-infiltrating lymphocytes
- PD-1

# Συμβατικοί προγνωστικοί παράγοντες/βιοδείκτες

- **Αριθμός διηθημένων λεμφαδένων**

Fung F, et al. Predictors of 5-year local, regional, and distant recurrent events in a population-based cohort of breast cancer patients. *Am J Surg.* 2017;213:418-425..

- **Μέγεθος του όγκου**

- Όριο μεγέθους τα 2 εκ: ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.

Fung F, et al. *Am J Surg.* 2017;213:418-425.

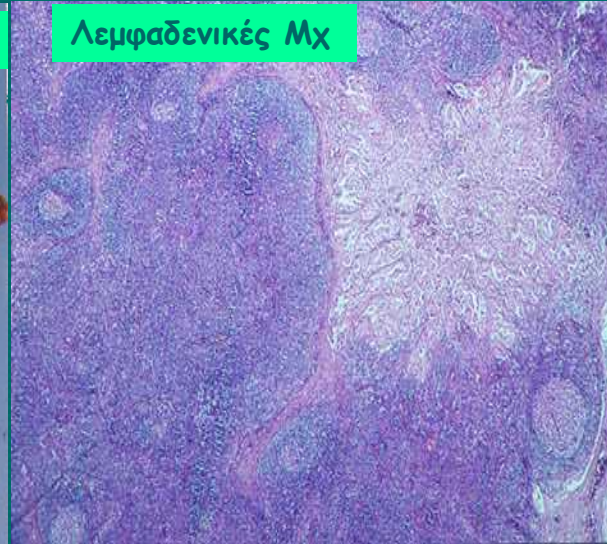
- **Βαθμός διαφοροποίησης του όγκου**

- Giuliano et al. *CA Cancer J Clin* 2017
- SEER Program of the NCI

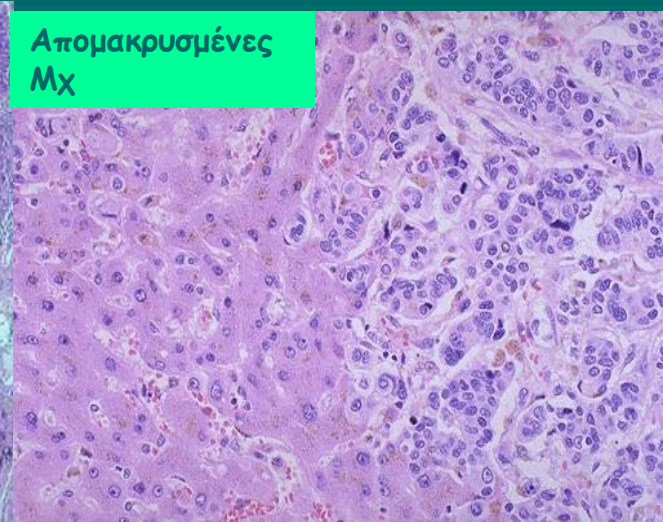
# Συμβατικοί προγνωστικοί παράγοντες/βιοδείκτες



Μέγεθος

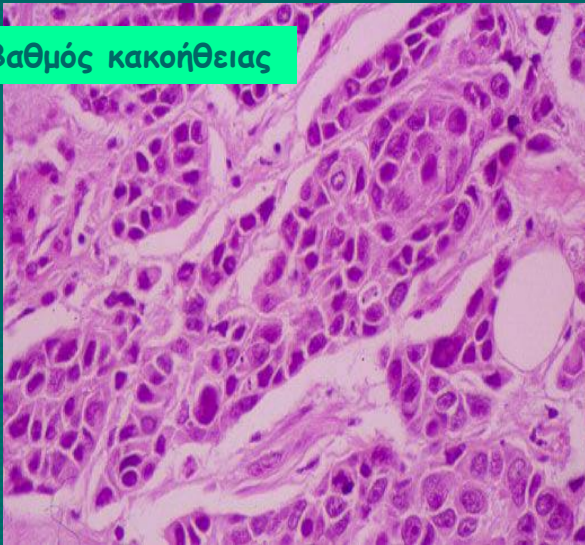


Λεμφαδενικές Μχ

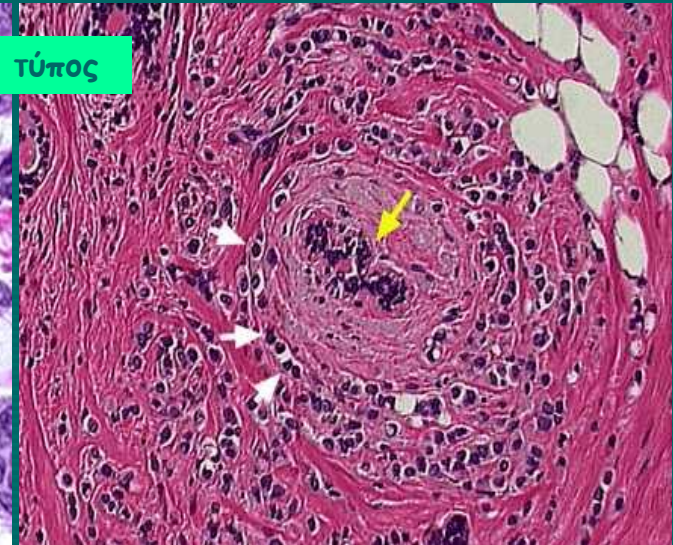
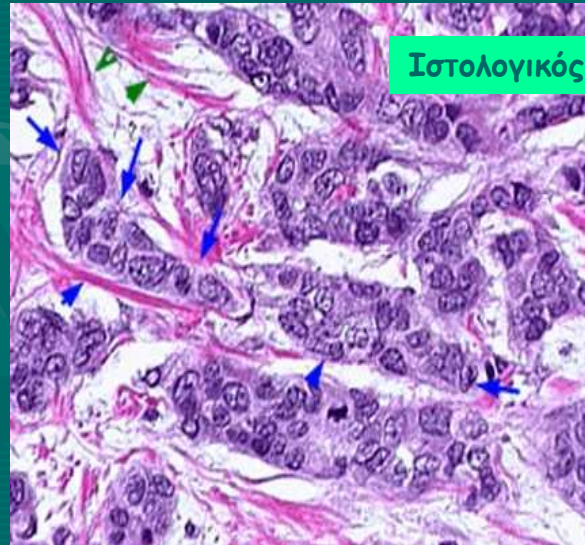


Απομακρυσμένες Μχ

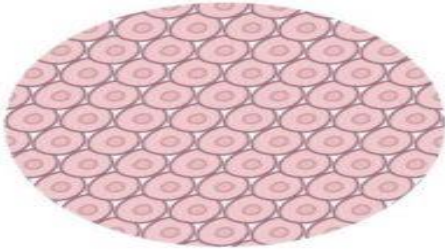
Βαθμός κακοήθειας



Ιστολογικός τύπος



## Grade 1

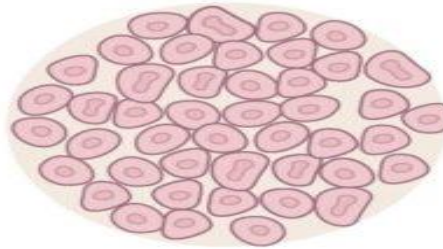


**Glandular/Tubular Differentiation:**  
>75% of tumor forms glands

**Nuclear Pleomorphism:**  
Uniform cells with small nuclei similar in size to normal breast epithelial cells

**Mitotic Count:**  
< 7 mitoses per 10 high power fields

## Grade 2

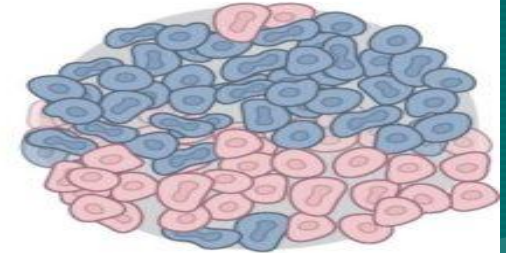


**Glandular/Tubular Differentiation:**  
10% to 75% of tumor forms glands

**Nuclear Pleomorphism:**  
Cells larger than normal with open vesicular nuclei, visible nucleoli, and moderate variability in size and shape

**Mitotic Count:**  
8-15 mitoses per 10 high power fields

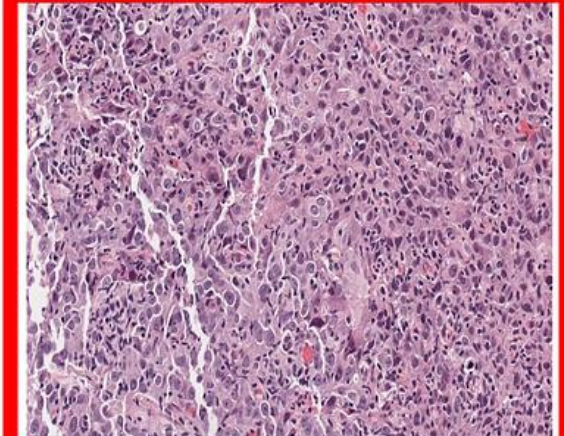
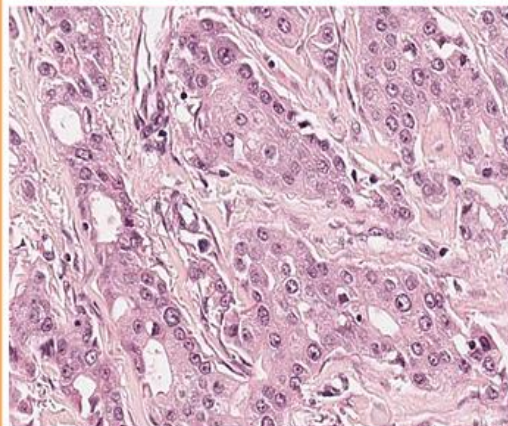
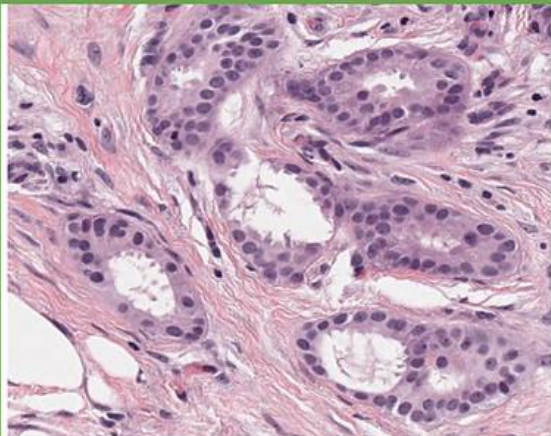
## Grade 3



**Glandular/Tubular Differentiation:**  
<10% of tumor forms glands

**Nuclear Pleomorphism:**  
Cells with vesicular nuclei, prominent nucleoli, marked variation in size and shape

**Mitotic Count:**  
> 16 mitoses per 10 high power fields

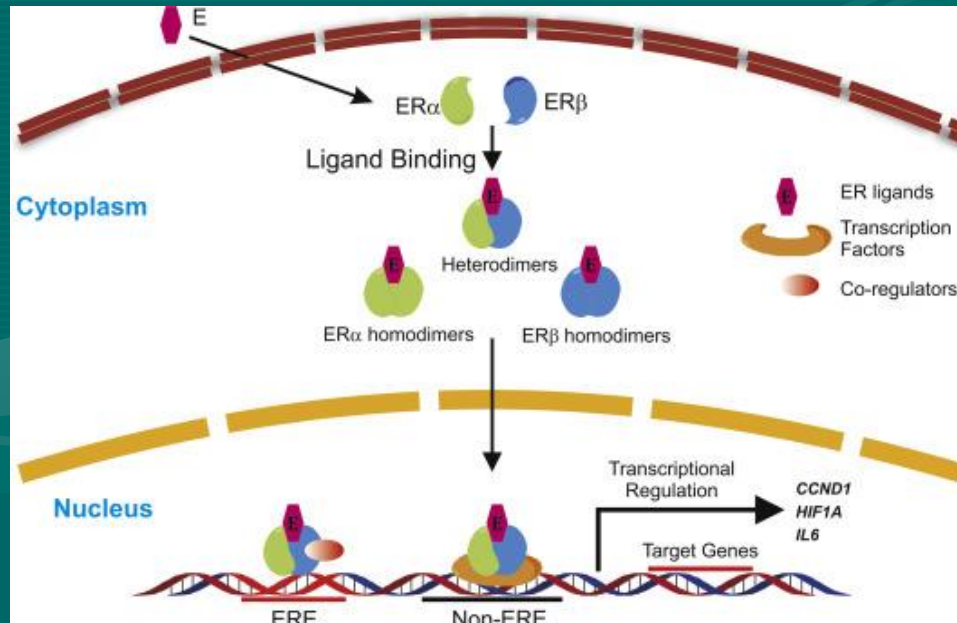




# ER/PR

## ER

- Η ανάπτυξη ορισμένων καρκίνων του μαστού εξαρτάται από τα οιστρογόνα και κυρίως την οιστραδιόλη η οποία επάγει τη μεταγραφή γονιδίων όπως *MYC* και *CCND1*
- ER+ ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού τη δεκαετία του '70 σε ποσοστό 50% παρουσίασαν αντικειμενική ύφεση της νόσου όταν υποβλήθηκαν στις τότε διαθέσιμες ενδοκρινικές θεραπείες (ωοθηκεκτομή, επινεφριδεκτομή, υποφυσιεκτομή)
  - W.L. McGuire et al. Raven Press, New York, 1975

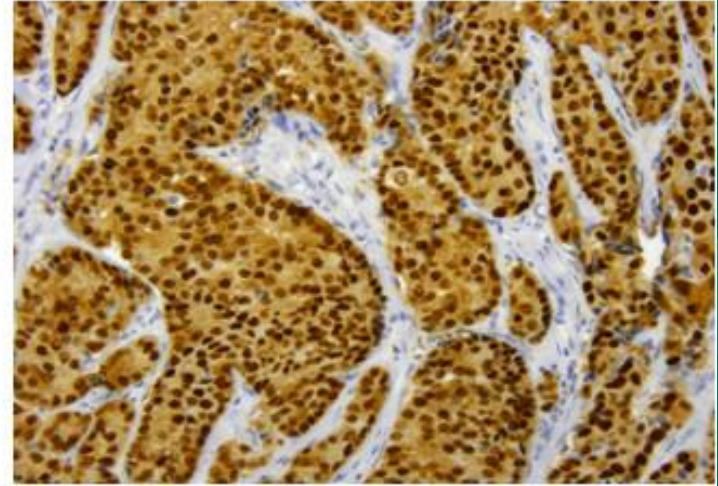
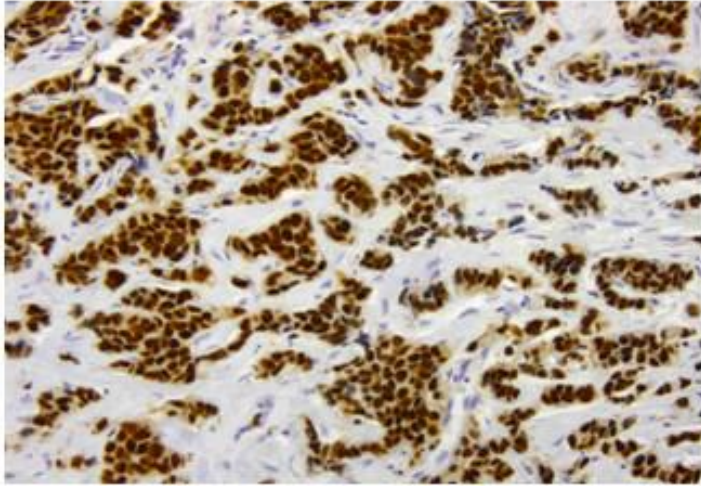




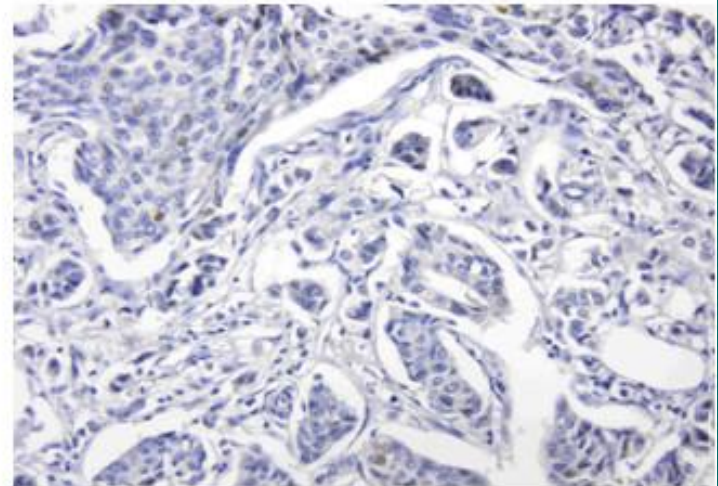
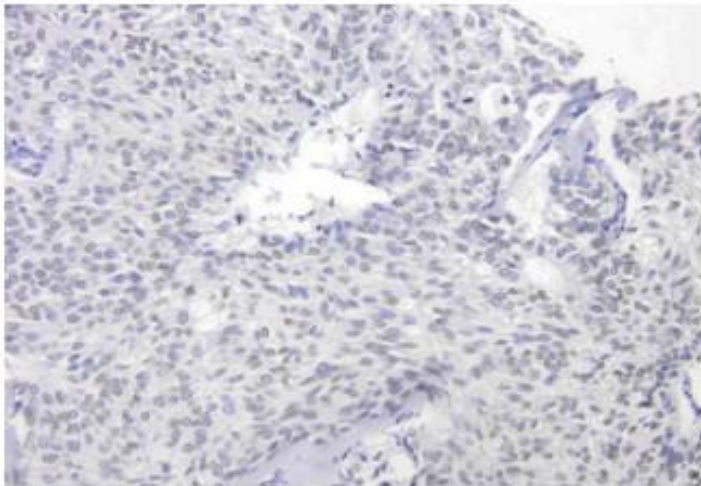
**ER**

**PgR**

**High**

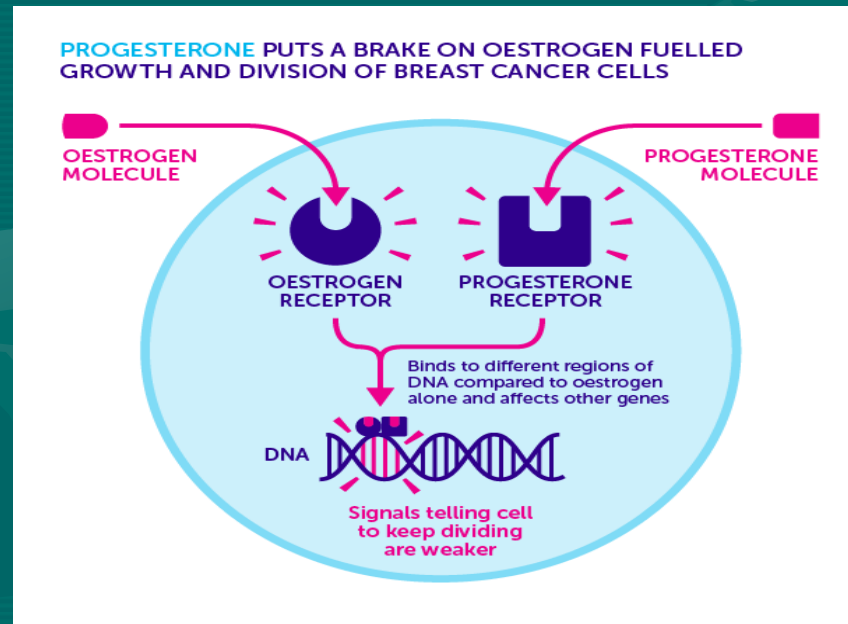


**(Allred) Low**



- PR

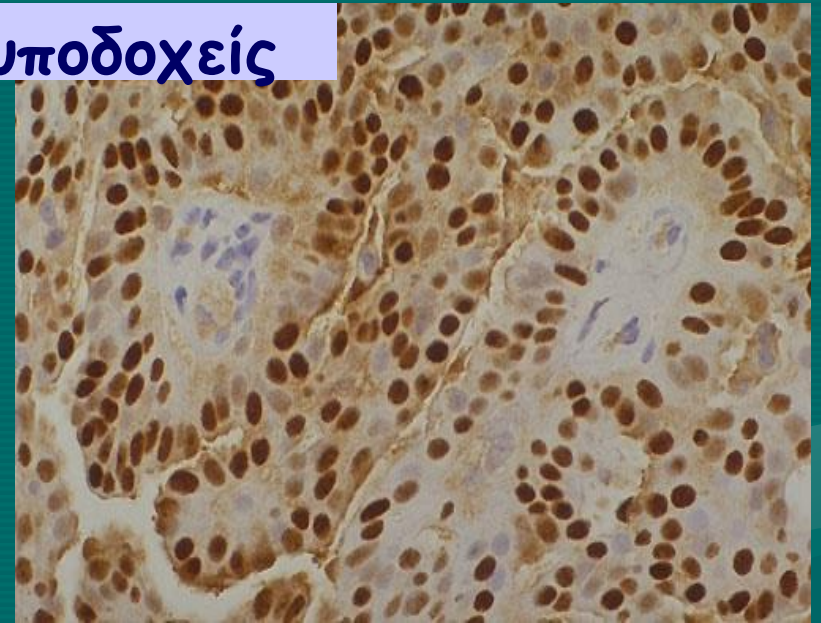
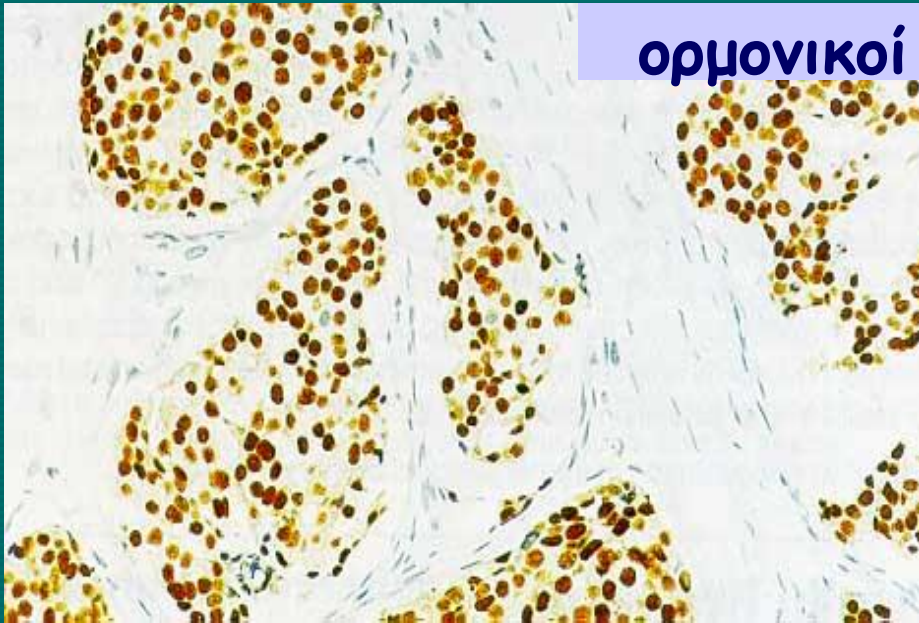
- Εκφράζεται σε >2/3 των ER+ όγκων
  - Rakha et al. *J Clin Oncol* 25: 4772-4778.
- Προάγεται από οιστρογόνα → η παρουσία του είναι δηλωτική ενός λειτουργικού ER
  - K.B.Horwitz et al., *Science* 189 (1975)
- Το ER μπορεί να ενεργοποιήσει το PR, το δεύτερο τροποποιεί τη θέση πρόσδεσης του πρώτου με τη χρωματίνη και μετατοπίζει την ογκογόνο του δράση από τη ρύθμιση γονιδίων σχετιζόμενων με τον κυτταρικό πολ/μό σε εκείνα που εμπλέκονται στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, την απόπτωση και τη διαφοροποίηση
  - J.S. Carroll et al., *Nat. Rev. Cancer* 17 (2017)



# Δοκιμασία ER/PR

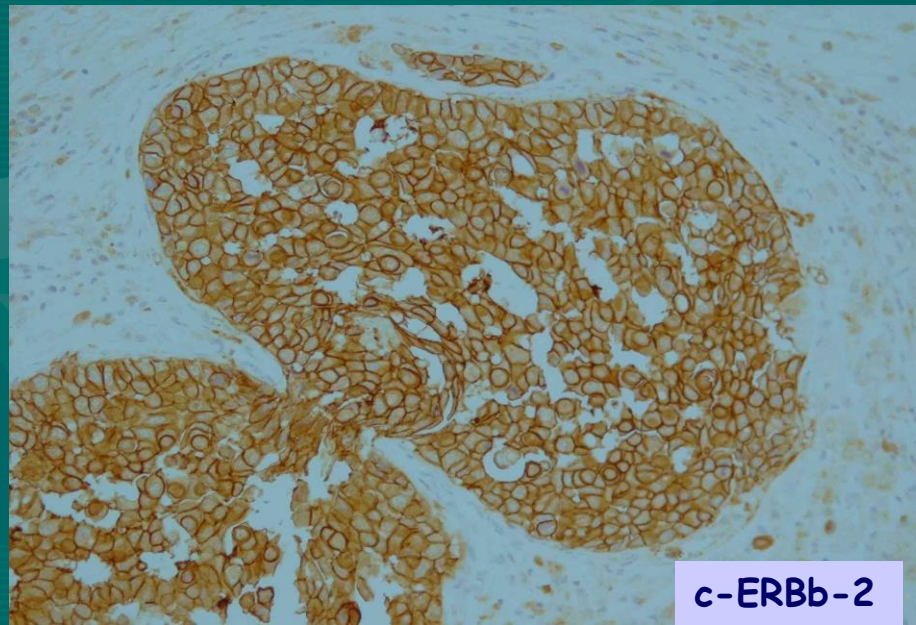
- ER+/PR+: 75% το 80% των διηθητικών καρκίνων (κυρίως υψηλής και μέσης διαφοροποίησης), με σημαντικό όφελος επιβίωσης
- OR status: ασθενής προγνωστικός παράγοντας
- **PR**
- Επιβεβαιωμένη προγνωστική αξία
- Ανεξάρτητη προβλεπτική αξία σε ER+ ασθενείς??
  - Όριο θετικότητας, περιορισμένο follow up, χορήγηση ή μη επικουρικής Θεραπείας κλπ
- Αληθή ER(-), PgR (+) εξαιρετικά σπάνια, επίσης υποψήφιοι ασθενείς για ορμονική Θεραπεία

## ορμονικοί υποδοχείς



Οιστρογονικοί  
υποδοχείς (ER)

Προγεστερονικοί  
υποδοχείς (PR)



c-ERBb-2

# Κατευθυντήριες οδηγίες (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP)

- Συνιστάται ο έλεγχος των ER/PR και HER2 με IHC τομές παραφίνης σε όλα τα πρωτοπαθή διηθητικά καρκινώματα του μαστού, στις υποτροπές και στους μεταστατικούς όγκους.
- Σε περίπτωση ER/PR (-) και HER2 (-) στην βιοψία με βελόνα (CB): επανάληψη της χρώσης σε άλλο δείγμα, ιδιαίτερα όταν τα αποτελέσματα είναι ασύμβατα με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα.
- Πολλαπλές πρωτοπαθείς εστίες: εξετάζεται μεγαλύτερη εξ αυτών. Η εξέταση μικρότερων εστιών συνιστάται επίσης εάν έχουν διαφορετικό ιστολογικό τύπο ή υψηλότερο Grade

## Essential Elements of Accurate Testing for ER $\alpha$ and PgR by IHC

Note: Defer to ASCO/CAP Guidelines (In Press)

### IBCs (Mandatory) and DCIS (Optional)

#### Validated IHC Assays

#### Negative

< 1% cells

Quantify results

No Endocrine Therapy

Expect ~25% ER and 35% PgR

Confirm/retest if:

Neg. internal/external controls

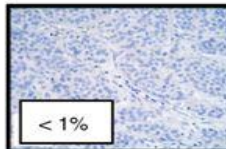
Low histological grade

Lobular subtype

Tubular subtype

Mucinous subtype

Other...



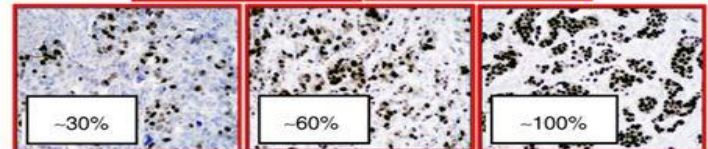
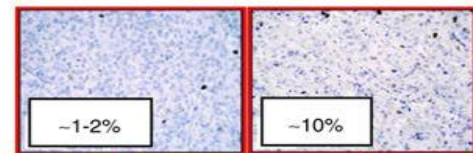
#### Positive

≥ 1% cells

Quantify results

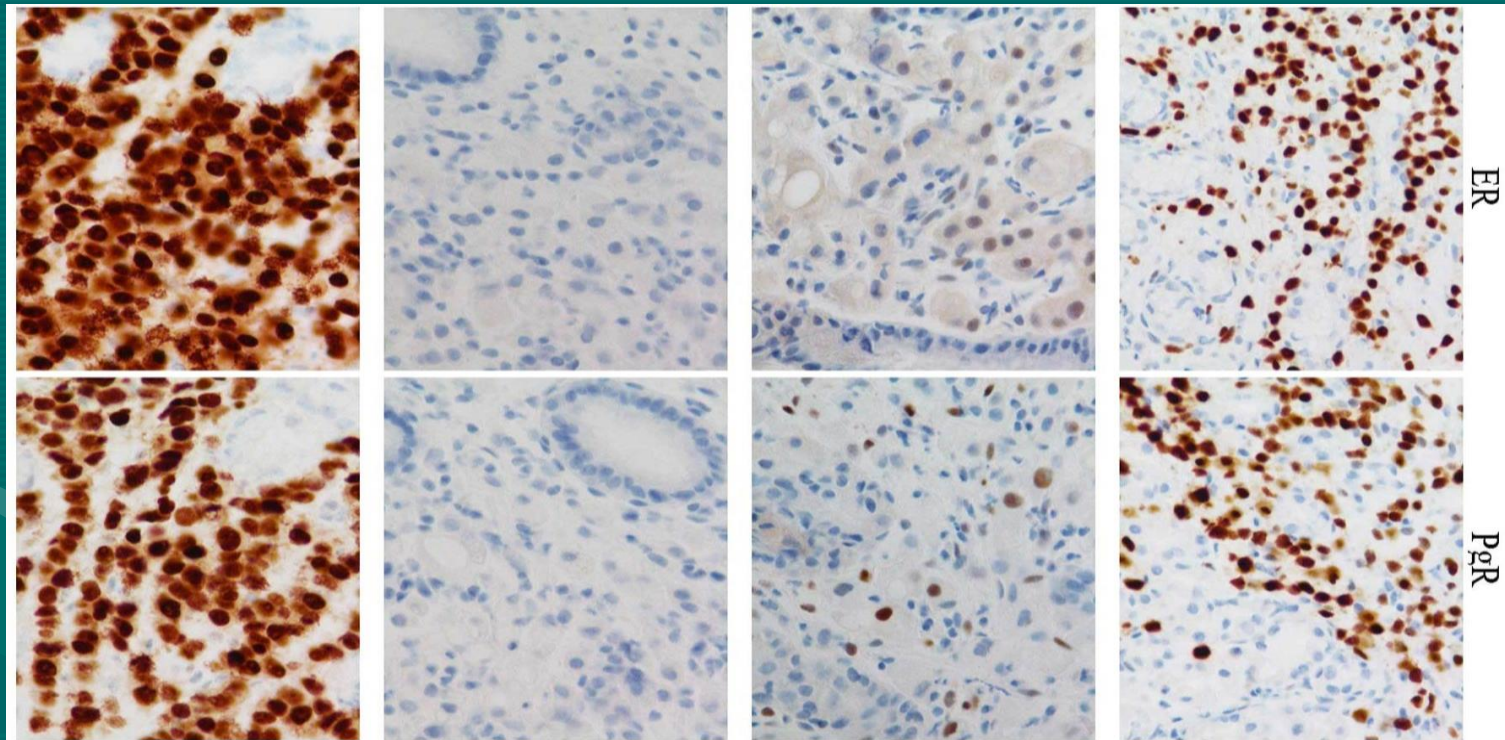
Endocrine Therapy

Expect ~75% ER and 65% PgR



**Table 1. Reporting Results of Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Testing**

Result	Criteria	Comments
Positive	Immunoreactive tumor cells present ( $\geq 1\%$ )	The percentage of immunoreactive cells may be determined by visual estimation or quantitation. Quantitation can be provided by reporting the percentage of positive cells or by a scoring system, such as the Allred score or H score.
Negative	$<1\%$ immunoreactive tumor cells present	



# HER2

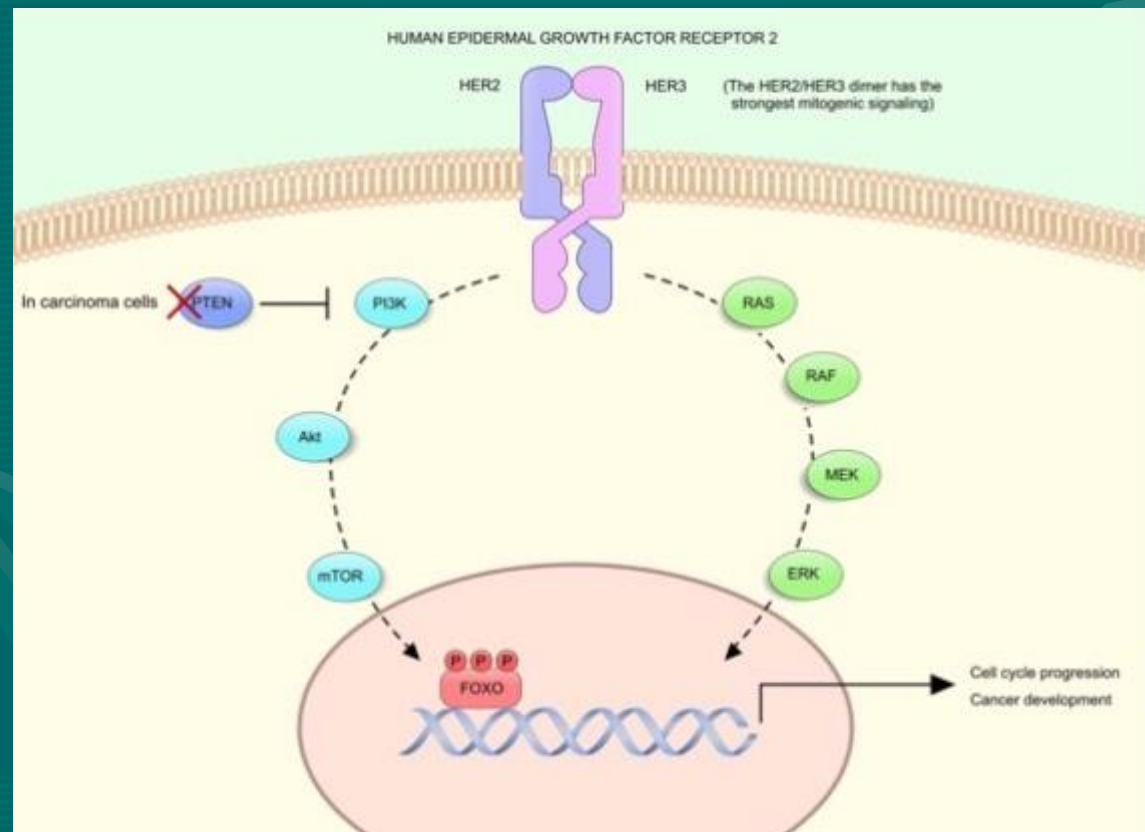
- Τελευταία 20ετία
- 15% -20% των καρκίνων μαστού υπερεκφράζουν τον υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 ή HER2 (ERBB2)
- ER (-) 30%, ER (+) 12%
- Γονιδιακή ενίσχυση: 95% των περιπτώσεων.
- <5% των περιπτώσεων υπερέκφραση με άλλους μηχανισμούς

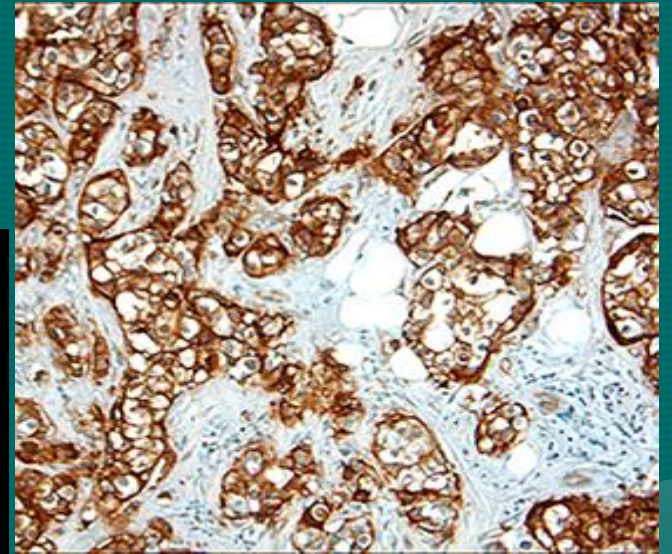
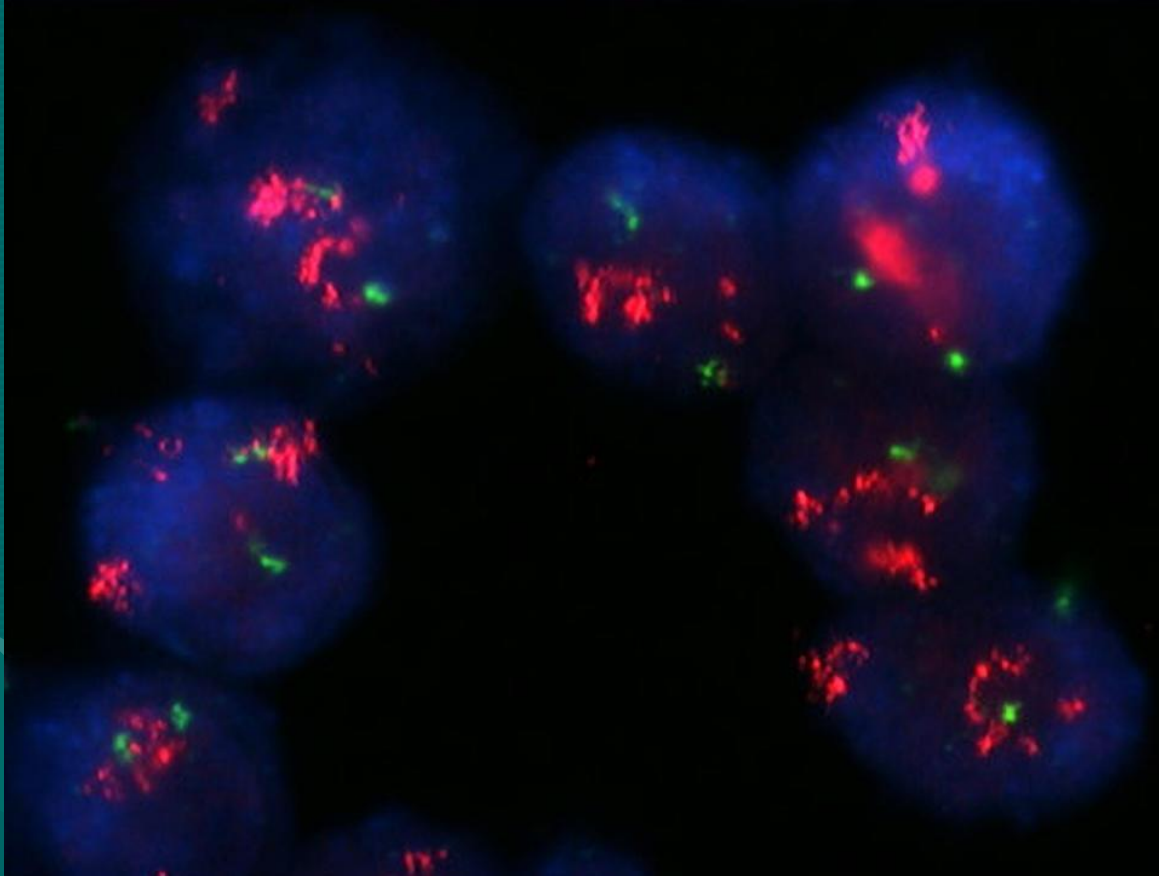
- Ενεργοποίηση των σηματοδοτικών οδών MAPK και PI3K/AKT
- Παραμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης και απώλεια της συνοχής των νεοπλασματικών κυττάρων: αύξηση της διηθητικής ικανότητας
- Ενεργοποίηση φυσικής και επίκτητης ανοσίας

*Park et al. 2010;*

*Stagg et al. 2011;*

*Charlebois et al. 2016*



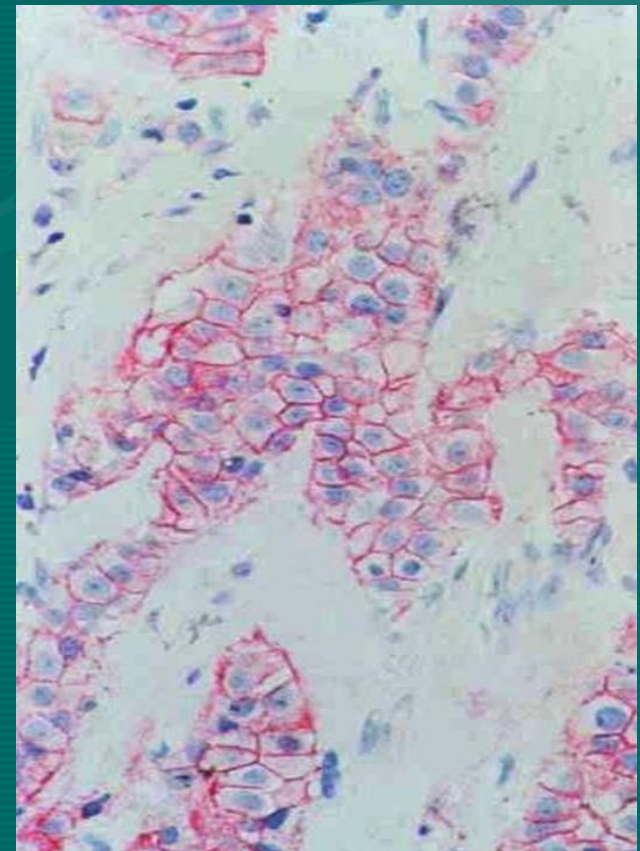
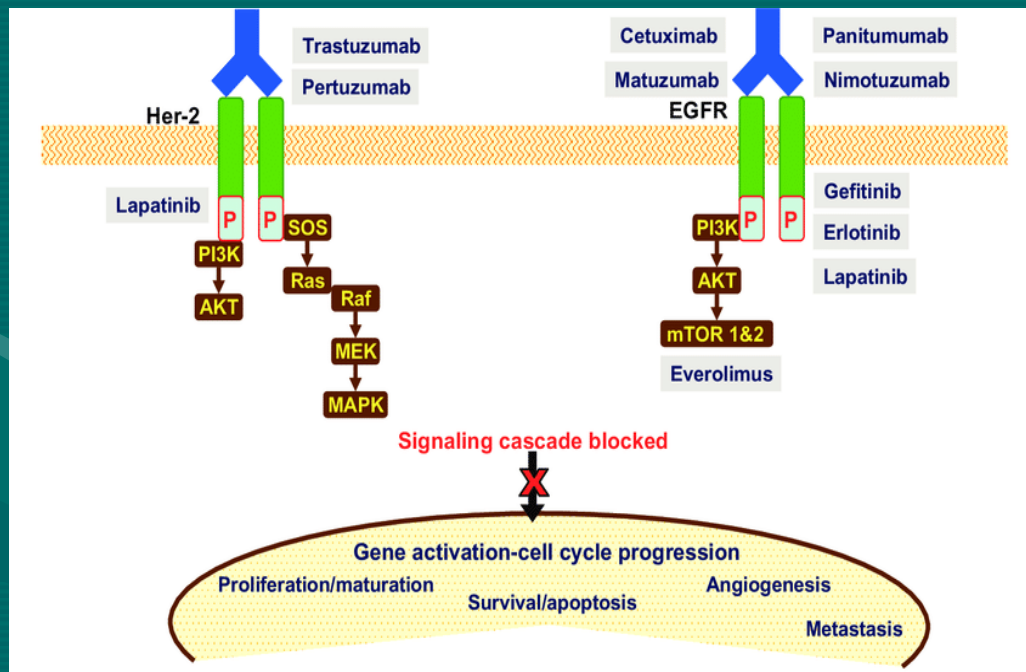


Breast cancer cells with strong HER2 amplification (red)



# Κλινική σημασία του HER2

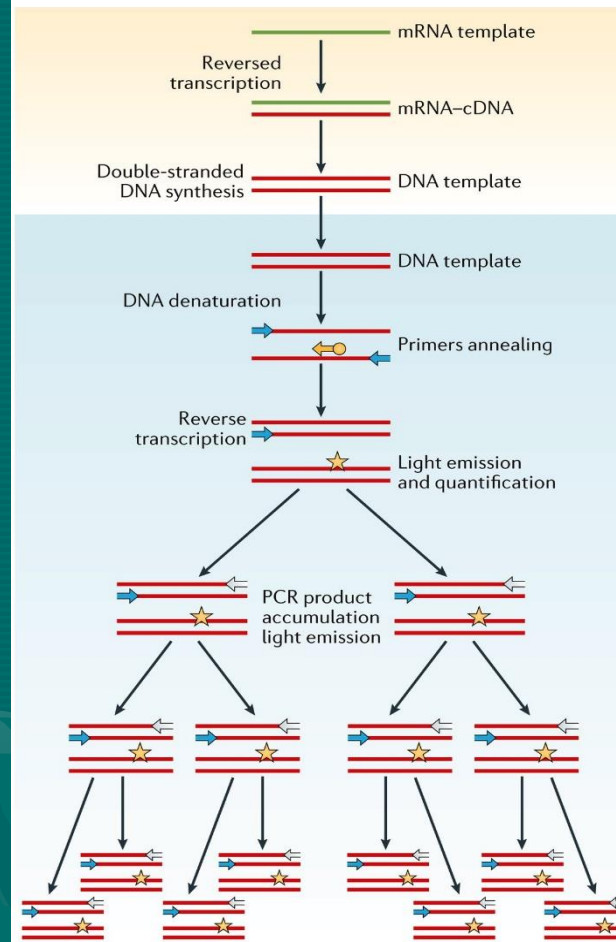
- Η έκφραση του HER2 αξιολογείται με IHC ή ISH σε τομές παραφίνης
- Προγνωστικός και προβλεπτικός παράγοντας
- Επιλογή ασθενών υποψήφιων με αντι-HER2 θεραπεία (συνδυασμός).
- Μπορεί να εντοπίσει ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο όφελος από την επικουρική θεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη.



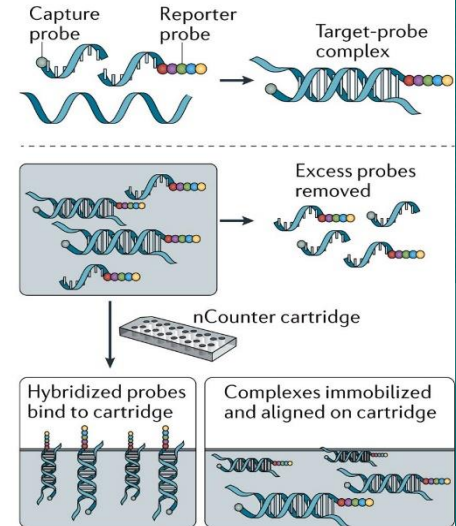
# Πολυγονιδιακές υπογραφές

- ER + /HER2 -: ετερογενής νόσος
- Τα πολυγονιδιακά πάνελ παρέχουν επιπλέον προγνωστικές ή προβλεπτικές πληροφορίες εκτός των παραδοσιακών παραγόντων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη λήψη απόφασης σχετικά με τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας.

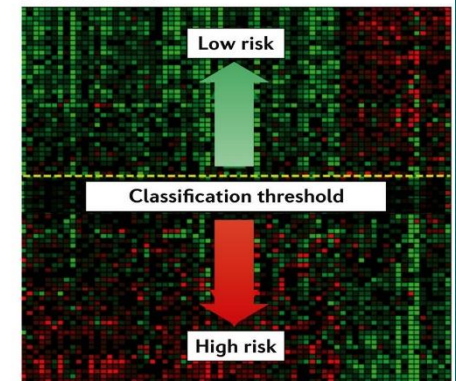
**a** Oncotype DX, EndoPredict, Breast Cancer Index



**b** Prosigna



**c** MammaPrint



- Ευρύτερα αξιολογημένο και χρησιμοποιούμενο σύγχρονο προγνωστικό μοντέλο εξέλιξης του καρκίνου του μαστού
- Έκφραση 16 γονιδίων με τη μέθοδο RT-PCR που σχετίζονται με τον καρκίνο και 5 γονιδίων αναφοράς σε επίπεδο mRNA
- Από τη σχετική έκφραση των πρώτων ως προς τα δεύτερα προκύπτει ο βαθμός υποτροπής με βάση τον οποίο οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε χαμηλού μεσαίου και υψηλού κινδύνου υποτροπής

## The Oncotype DX

### • 16 BREAST CANCER RELATED GENES

Estrogen	Proliferation	HER2	Invasion	Others
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	GRB7 HER2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	CD68 GSTM1 BAG1

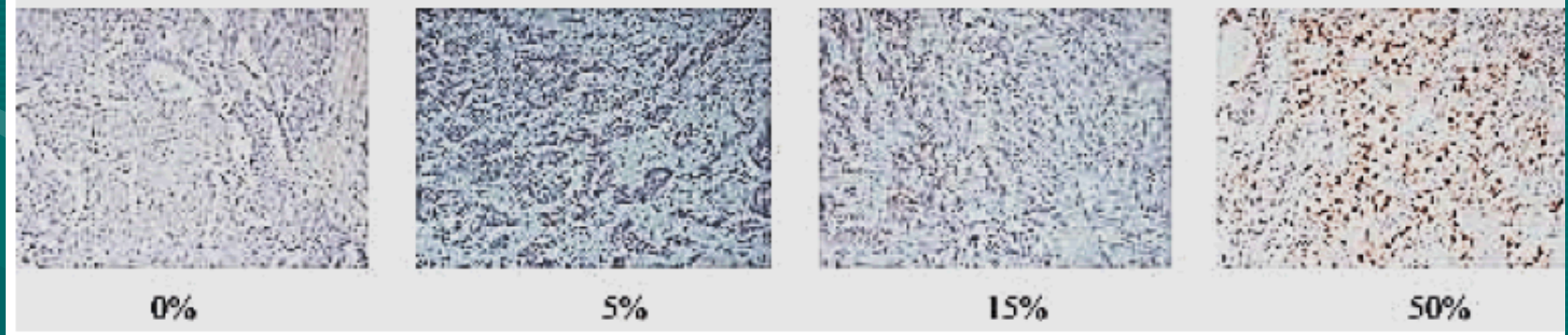
### • 5 REFERENCE GENES

Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC
------------	-------	-------	-----	------

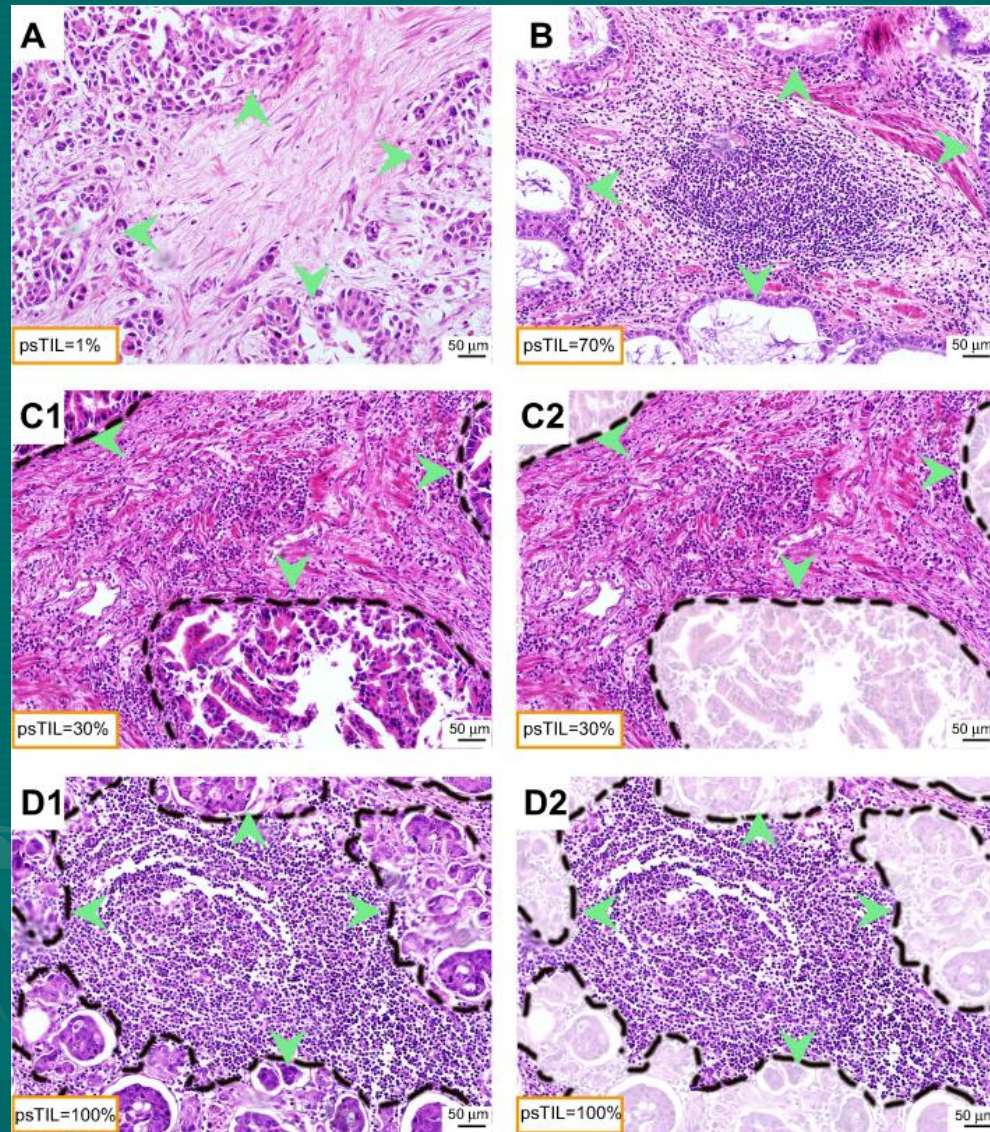
# Δοκιμασία Ki-67

- Ανοσοϊστοχημική έκφραση του Ki-67 (δείκτη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού)
- Λιγότερο κοστοβόρα δοκιμασία για τον καθορισμό της πρόγνωσης
- Το ποσοστό των Ki-67 + κυττάρων χρησιμοποιείται συχνά για τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε καλές και κακές προγνωστικές ομάδες, αλλά υπάρχει έλλειψη συναίνεσης όσον αφορά τη βαθμολόγηση, τα όρια χαμηλής / υψηλής έκφρασης, περιοχή αξιολόγησης (π.χ. όρια, θερμά σημεία, γενικός μέσος όρος).
  - Χαμηλού πολ/μού < 10%
  - Υψηλού πολ/μού > 30%
  - 10-20%????

Polley MY, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. Mod Pathol. 2015;28:778–86

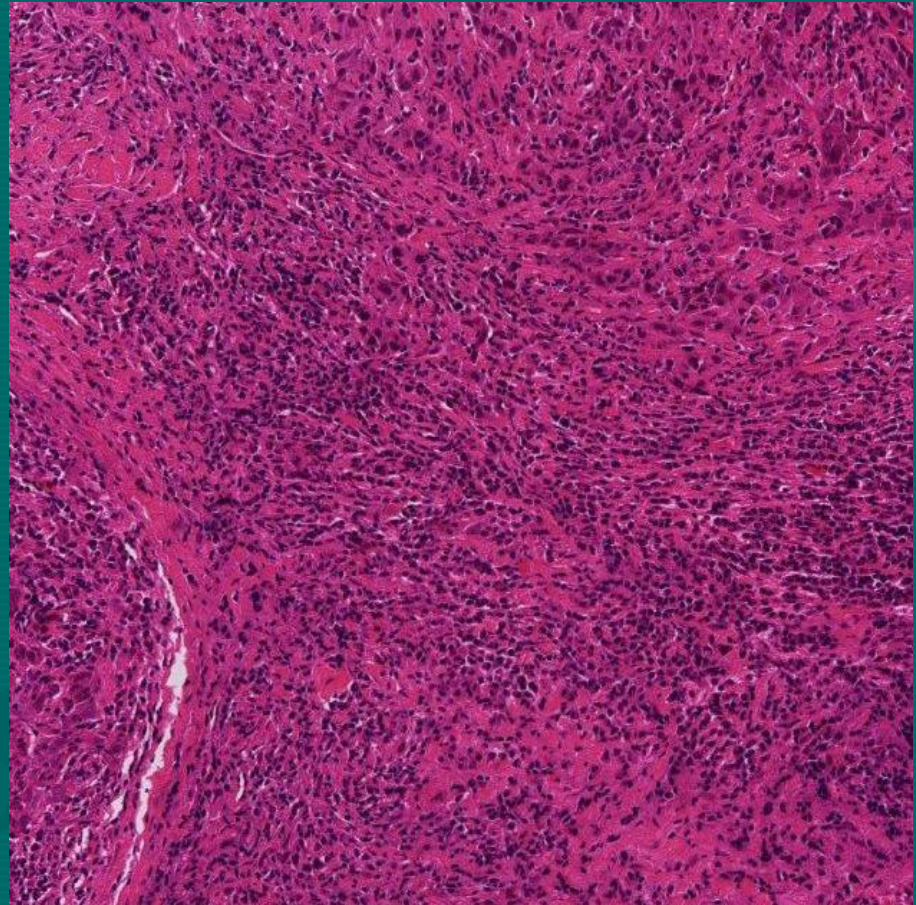


- **International  
TILs Working  
Group:**
- χαμηλό (str-  
TIL: <10%)
- ενδιάμεσο (str-  
TIL:  $\geq 10$  και  
 $\leq 40\%$ )
- υψηλό (str-  
TIL:  $> 40\%$ ) με  
βάση τη σχετική  
αφθονία τους  
στο στρώμα  
όγκων.

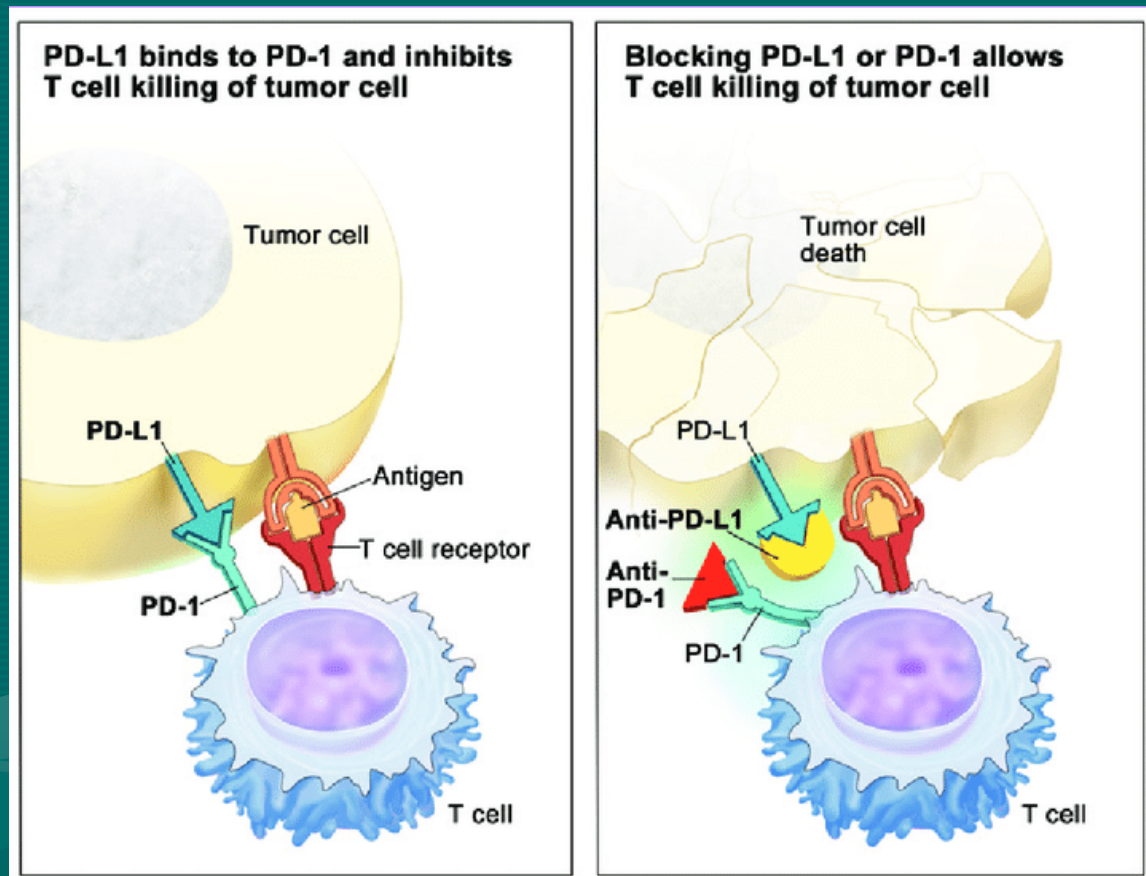


# Υψηλός αριθμός TILs

- TNBC και HER2+ : ευνοϊκή πρόγνωση
- Πρόβλεψη βελτιωμένης ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική θεραπεία, ιδίως στα TNBC (Ono et al. 2012), στο trastuzumab στους HER2+ όγκους (Loi et al. 2014; Ingold Heppner et al. 2016), και ως νεοεπικουρική στα αντι-HER2 μόρια (trastuzumab ή lapatinib) στους HER2+ όγκους
- Κακή πρόγνωση στους ER+ όγκους



# Ανοσολογικοί βιοδείκτες



# Προβλεπτική σημασία έκφρασης PD-L1 στον καρκίνο

- Ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος προβλεπτικός βιοδείκτης για την επιλογή ασθενών για τους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου
- Εγκεκριμένος από το FDA ως συνοδευτικό διαγνωστικό τεστ για τη θεραπεία με αντι-PD-1 ή PD-L1 αναστολείς σε μερικούς τύπους καρκίνου
- Πολλά τεχνικά και βιολογικά ζητήματα, συμπεριλαμβανομένης της τυποποίησης της δοκιμασίας PD-L1,
- PD-1 or PD-L1 αναστολείς → κλινική έρευνα → έγκριση από FDA και EMA: μελάνωμα, NSCLC, καρκίνος νεφρού, ουροθηλιακό, κεφαλής τραχήλου, λέμφωμα Hodgkin, κ.α.



# Προγνωστική σημασία έκφρασης PD-L1 στον καρκίνο του μαστού

- 20-40% των καρκίνων του μαστού - υψηλότερη PD-L1 έκφραση (up to 60% of PD-L1 expression) στον τριπλά αρνητικό καρκίνο (Miglietta et al. 2019).
- Σχετίζεται με υψηλό Grade και ρυθμό πολ/μού, ER (-) και υψηλό αριθμό TIL (Muenst et al., 2014; Sabatier et al., 2014; Ali et al., 2015; Bae et al., 2016).
- Παρά τη συσχέτιση με δυσμενείς κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους η έκφραση PD-L1 expression σχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση, κυρίως στην υποομάδα (Ali et al., 2015; Baptista et al., 2016).
- Άλλες μελέτες συσχέτισαν την έκφραση PD-L1 με πτωχή πρόγνωση (Zhang et al., 2017).

# Προβλεπτική σημασία έκφρασης PD-L1 στον καρκίνο του μαστού

ORIGINAL ARTICLE

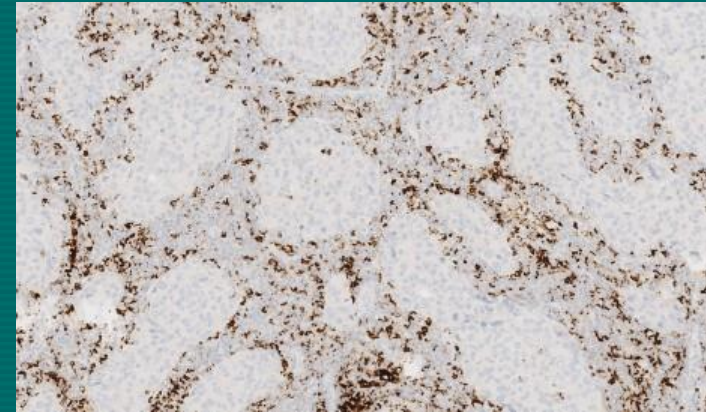
## Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

Peter Schmid, M.D., Ph.D., Sylvia Adams, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Carlos H. Barrios, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., Roberto Hegg, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Gail Shaw Wright, M.D., Volkmar Henschel, Ph.D., Luciana Molinero, Ph.D., [et al.](#), for the IMpassion130 Trial Investigators\*

November 29, 2018

N Engl J Med 2018; 379:2108-2121

DOI: 10.1056/NEJMoa1809615



- Μάρτιο 2019: ενέκρινε το φάρμακο atezolizumab (Tecentriq) μαζί με χημειοθεραπεία (paclitaxel protein-bound) ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό που είναι PD-L1 θετικοί
- PD-L1 θετικοί: θετικά ανοσοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (immune cells [IC] οποιασδήποτε έντασης τα οποία καταλαμβάνουν  $\geq 1\%$  της περιοχής του όγκου (με την ακόλουθη FDA εγκεκριμένη δοκιμασία).
- FDA: VENTANA PD-L1 (SP142) δοκιμασία ως συνοδό διαγνωστικό τεστ για χορήγηση atezolizumab στους τριπλά αρνητικούς ασθενείς .

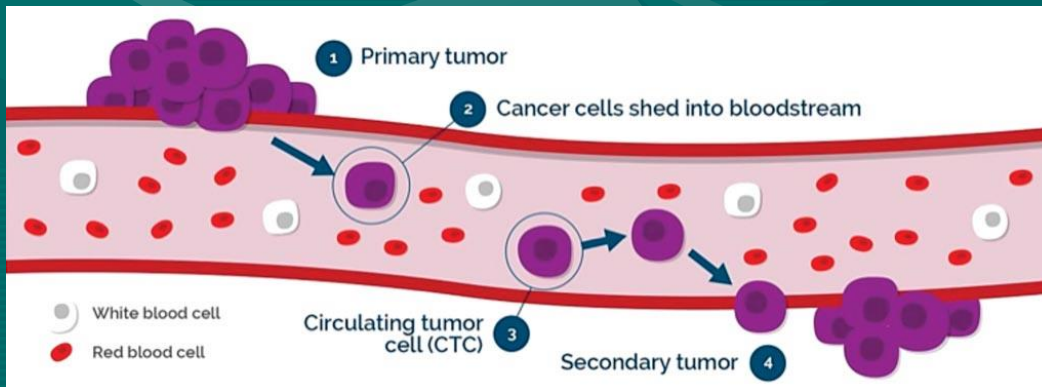
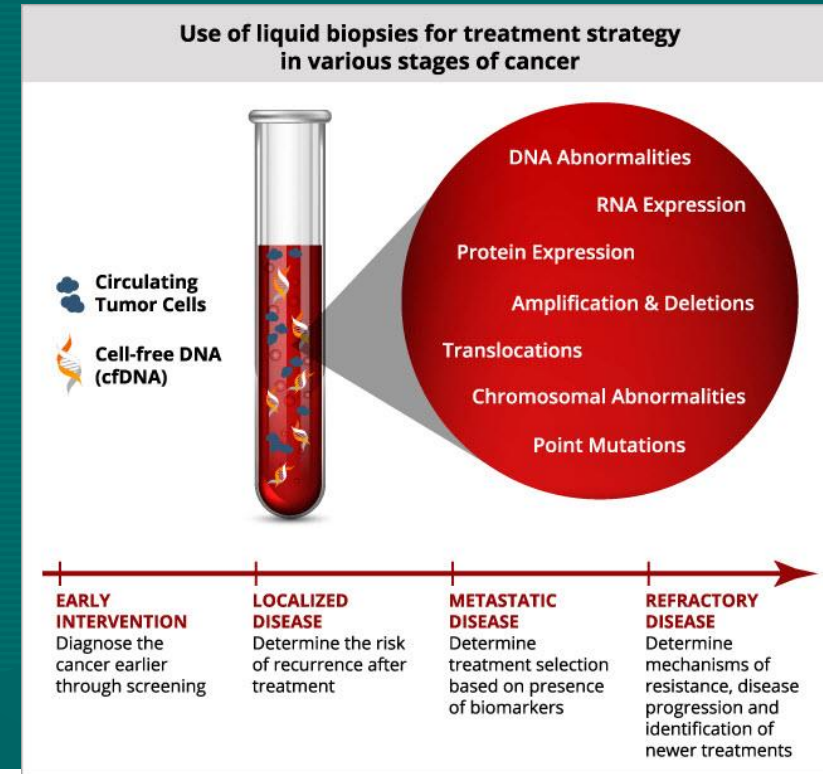
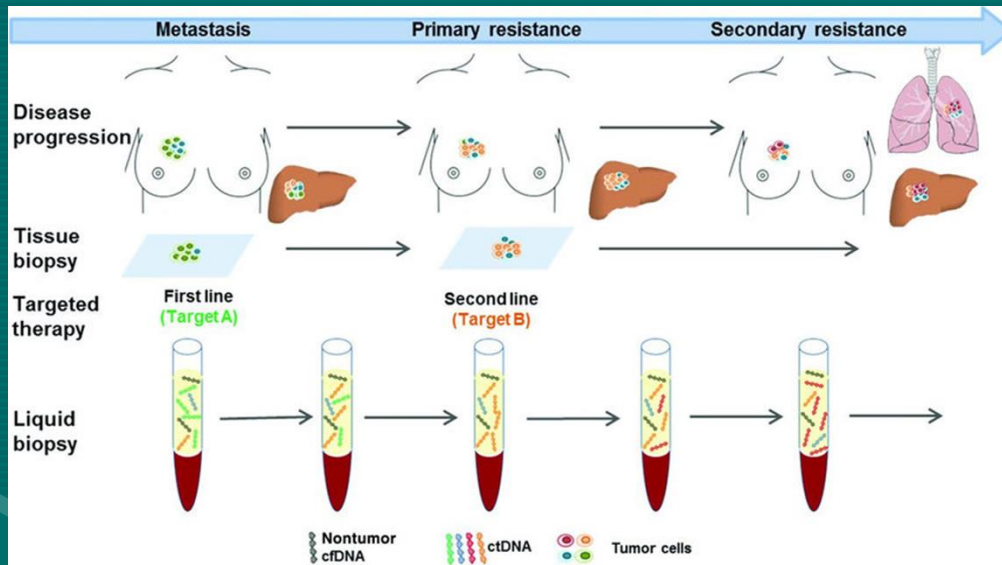
# Ερευνητικοί βιοδείκτες

- Τα τελευταία χρόνια γίνεται έντονη προσπάθεια νέων βιοδεικτών
- Στον ιστό: Έκφραση μονήρων/πολλαπλών γονιδίων (*genetic signature*) ή μονήρων/πολλαπλών (*cluster, micro-RNA signature*) *micro-RNAs* (*mi-RNAs*)
- Στο περιφερικό αίμα(*PB*): *mi-RNAs*, κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (*CTCs*) και κυκλοφορούν DNA του όγκου (*ct DNA*)
- Databases bio-information: *Cancer Genome Atlas (TCGA)*, *Gene Expression Omnibus (GEO)*, *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* and *Embase*



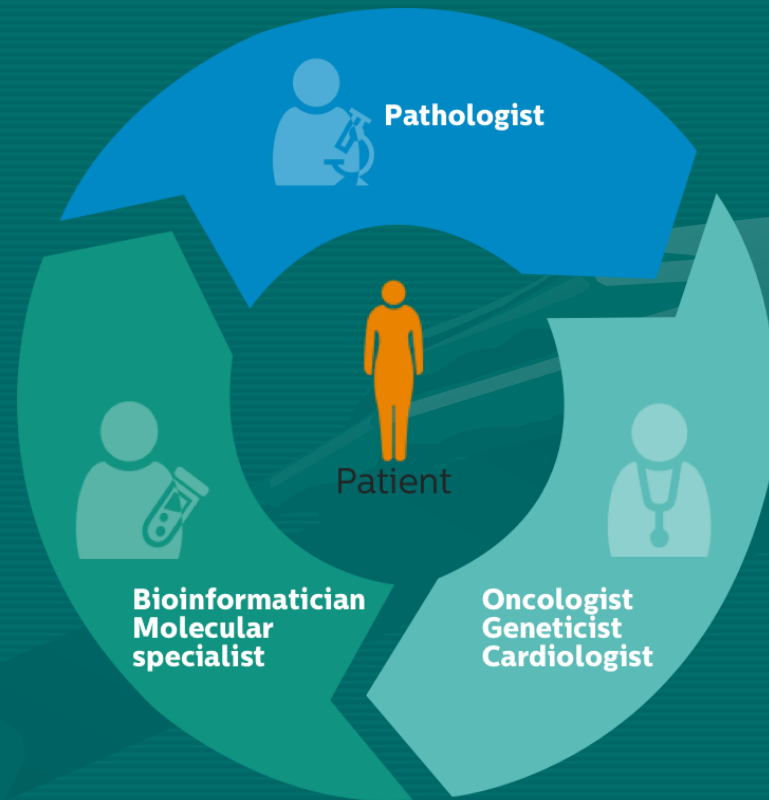
# Βιοδείκτες στην κυκλοφορία: η "υγρή βιοψία"

- mi-RNAs
- Κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα - CTCs
- Κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA): *ESR1* mutational status



# Παθολογική Ανατομία: Οδεύοντας προς την Ιατρική της Ακρίβειας

- Οι παθολογοανατόμοι παίζουν κομβικό ρόλο στη θεραπευτική καθοδήγηση των ασθενών
- Συλλογή της πληροφορίας από τις διαγνωστικές, προγνωστικές και προβλεπτικές δοκιμασίες που διενεργούνται στον ιστό, συσχέτιση με την κλινική πληροφορία δοκιμασίες και ενσωμάτωση στην τελική Ιστολογική έκθεση
- Υψηλή εκπαίδευση, εξειδίκευση και χρήση της τεχνολογίας



# Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες καρκίνου του μαστού

- Προφιλ γονιδιακής έκφρασης
- Ασθενείς με ER+ καρκίνο μαστού: 21-gene recurrence score (RS) προβλέπει την ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία και την αντοχή στη χημειο
- Europe: Risk of Recurrence (ROR) score, which is derived from the Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50)

## Άλλοι μοριακοί παράγοντες υπό διερεύνηση

- The 70-gene tumor profile, the IHC4, genomic grade (GGI) and breast cancer (BCI) indices
- Μέτρηση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων

