

Prediktivní diagnostika u karcinomu prsu

– co je nového pro rok 2018?

Aleš Ryška

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Prediktivní diagnostika karcinomu prsu přináší řadu novinek, největší změny se - přinejmenším v podmínkách České republiky - týkají detekce HER2 - tedy diagnostiky overexpresie onkoproteinu HER-2/neu, resp. amplifikace genu *c-erbB-2*. V ČR je rutinně prováděno primární testování pomocí imunohistochemie, která je doplněna v indikovaných případech in situ hybridizací. V roce 2013 došlo k aktualizaci pravidel - snížení relativního podílu nádorových buněk pro stanovení imunohistochemické HER2 pozitivity z původních 30 % na 10 %, hranice pro stanovení amplifikace genu se posunula z HER2/CEP17 hodnoty 2,2 na 2,0. Došlo také ke změně kritérií pro vyhodnocení exprese jako 2+. Tyto změny vedly k poměrně významnému nárůstu počtu případů hodnocených jako „hraniční“ či „neurčitě“, a tím k navýšení případů vyžadujících doplnění in situ hybridizace. Aby bylo sníženo riziko falešně negativních i falešně pozitivních výsledků, je pro finální potvrzení HER2 pozitivity před zahájením cílené terapie prováděno v ČR ověření v síti tzv. referenčních laboratoří.

U core-cut biopsie je vyšetření HER2 vhodné provádět prakticky vždy, zcela nezbytné je u nemocných podstupujících neoadjuvantní systémovou léčbu. U nemocných primárně léčených chirurgicky lze vyšetření molekulárních prediktivních markerů provést až z definitivního resekátu. Je však třeba vzít v úvahu, že přesnost stanovení některých parametrů v core-cut biopsii může být limitovaná, i bez ovlivnění neoadjuvantní chemoterapií (NACHT) dosahuje shoda grade v core-cut vzorku a v definitivním resekátu jen 67 %, shoda v přesné histologické typizaci pak 84 %; shoda v hodnocení exprese HER2 dosahuje mezi punkčními vzorky a resekáty nad 90%. Při pozitivním výsledku HER2 v core-cut biopsii již není nezbytné opakování vyšetření z resekátu, naproti tomu při negativním výsledku HER2 v core-cut biopsii je doporučeno opakování vyšetření z resekátu, aby bylo eliminováno, resp. minimalizováno riziko falešně negativního výsledku. Pravděpodobnost patologické kompletní odpovědi (pCR) je různá u jednotlivých molekulárních subtypů karcinomu prsu - u triple-negativních a HER2+ karcinomů prsu dosahuje 27-51 %, u hormonálně dependentních nádorů, zejména těch s nízkou proliferativní aktivitou, je významně nižší. I v rámci skupiny HER2+ karcinomu se pravděpodobnost pCR liší. HER2+ karcinomy se současnou expresí ER a PR mají procento pCR nižší než nádory HER2+ bez koexpresie hormonálních receptorů. Karcinomy s expresí vysokomolekulárních keratinů (CK14, CK 5/6) s bazálním fenotypem nebo nádory s mutací genů HER2/AKT signální dráhy (PI3K, PTEN) mají rovněž nižší odpověď na léčbu a horší prognózu.

Klíčová slova: karcinom prsu – HER2 – prediktivní diagnostika – molekulární patologie – neoadjuvantní terapie – patologická odpověď

Predictive diagnosis in breast cancer - What's new in 2018?

SUMMARY

Detection of predictive markers in breast carcinoma has undergone significant changes, the most important ones - at least in the context of Czech Republic - are related to the detection of HER2 - detection of both over-expression of oncoprotein HER-2/neu and amplification of the *c-erbB-2* gene, respectively. In the Czech Republic, immunohistochemical testing is performed as a method of first choice, followed, if needed, by in situ hybridization. The update of the guidelines published in 2013 decreased the threshold for positive tumor cells from 30% to 10%, shifted the threshold for gene amplification (HER2/CEP17 ratio) from 2.2 to 2.0 and slightly changed criteria for classification of expression as 2+. These changes resulted in relatively significant increase of cases classified as „borderline“ or „equivocal“, requiring confirmation by in situ hybridization. In order to reduce the risk of false results, the cases diagnosed as positive in small (primary) laboratories, have to be confirmed in one of the large central laboratories. This confirmation of HER2 positivity is required before targeted therapy can be started.

HER2 testing is recommended in core-cut biopsies virtually always; it is absolutely essential in patients undergoing neoadjuvant systemic therapy. In patients treated primarily by surgery can be the testing performed either in the core cut biopsy or in the final resection specimen. However, it should be kept in mind that the accuracy of some parameters in the core-cut biopsies may be limited, even in cases not influenced by the neoadjuvant chemotherapy (NACHT). The degree of concordance between results of molecular tests in the core-cut biopsy and resection specimen can achieve only 67 % and the precise concordance of histological typing reaches only 84 %, respectively; the concordance of HER2 expression, on the other hand, reaches more than 90%. In patients with positive HER2 result in core-cut biopsy, it is no longer required to repeat the testing in the resection specimen, whereas in case of HER2 negative core-cut biopsy, it is required to repeat the test from resection specimen to minimize the risk of false negative result.

The probability of pathological complete response (pCR) varies in individual breast carcinoma subtypes - it reaches 27-51% in triple-negative and HER2+ cases, while in hormone-dependent tumors, namely in those with low proliferative activity, it is significantly lower. Even within the HER2+ carcinoma subgroup, the probability of pCR varies. HER2+ tumors co-expressing ER and PR have a lower rate of pCR than HER2+ carcinomas without co-expression of hormonal receptors. Carcinomas expressing high-molecular weight keratins (CK14, CK 5/6) with basal phenotype or tumors with mutations of HER2/AKT signal pathway (PI3K, PTEN) have also lower response to treatment and worse prognosis.

Keywords: breast carcinoma – HER2 – predictive diagnostics – molecular pathology – neoadjuvant treatment – pathologic response

Cesk Patol 2018; 54(1): 13–16

Na příkladu karcinomu prsu lze dobře ilustrovat pokroky v diagnostice i léčbě solidních nádorů. Díky časné diagnostice (ploš-

ný screening karcinomu prsu), pokroku v chirurgii (standardní využití prs šetřících výkonů, využití konceptu biopsie sentinelové uzliny), zavedení imunohistochemie a in situ hybridizace v histopatologických vyšetřeních do rutinní praxe (detekce hormonálních receptorů, proliferativní aktivity, exprese a amplifikace HER2), lepšímu porozumění molekulární patogenezi nádorů a v neposlední řadě také díky uplatnění přístupu personalizované léčby se u řady nemocných podařilo transformovat karcinom prsu do polohy zcela vyléčitelného nebo alespoň chronického a dlouhou dobu kontrolovatelného onemocnění.

✉ Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

tel.: +420 495 832 611

email: ryskaale@gmail.com