

Precizní onkologie u karcinomu prsu

Miloš Holánek

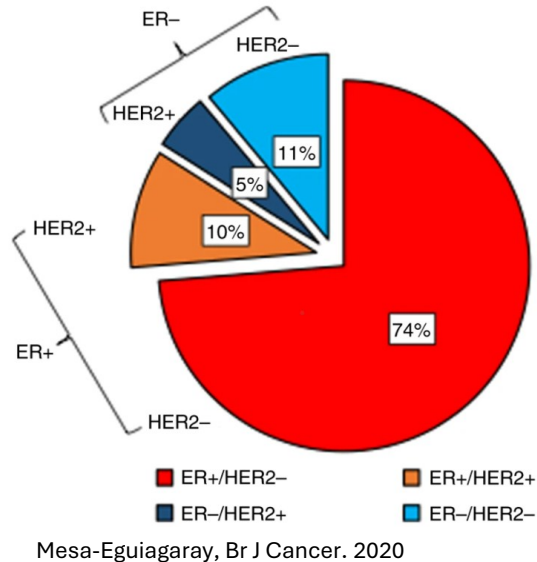
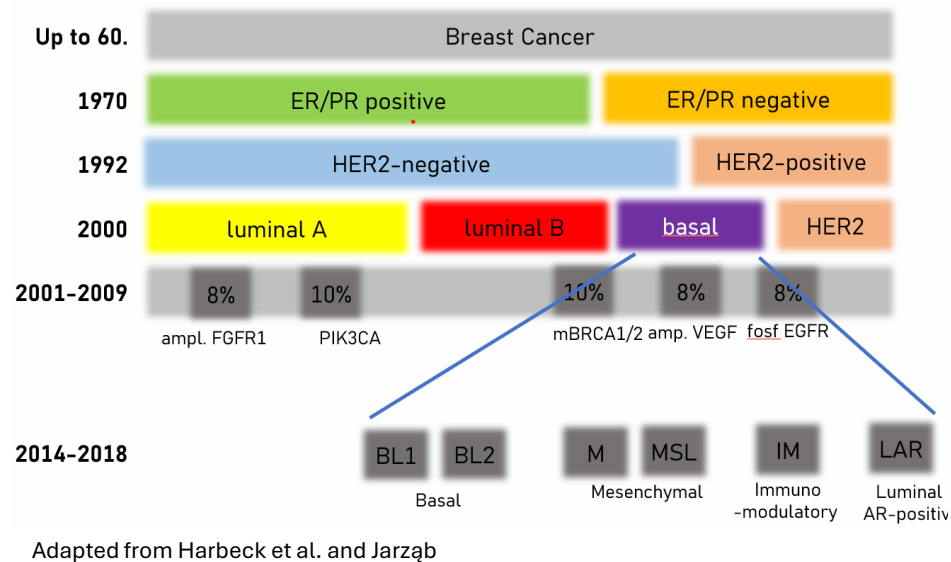
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

XXVII. Setkání Klubu mladých onkologů, Hotel Medlov

13. - 15. 6. 2025



Karcinom prsu v roce 2025



Biomarkers:

- *BRCA1/2*
- *PIK3CA/AKT/PTEN* alterations
- *ESR1* mutation
- PD-L1 expression
- *NTRK* fusions
- TMB
- MSI
- genomic grade/proliferation
- ...

- Léčba dle podtypů onemocnění a prediktivních parametrů
- Rostoucí počet prediktivních markerů
- Výrazně se rozšiřující možnosti léčby jak časného, tak metastatického onemocnění
- Rostoucí role precizní medicíny
- Snaha o optimalizaci léčebných postupů pomocí metod precizní medicíny

Precizní medicína u karcinomu prsu?

- **Léčba šitá na míru** dle molekulárního a genetického profilu nádoru
- **Identifikace biologických podtypů** (Luminal A/B, HER2+, TNBC)
- **Využití biomarkerů** (ER, PR, HER2, Ki-67, BRCA1/2, PIK3CA...)
- **Cílené terapie a imunoterapie** místo standardní chemoterapie
- **Minimalizace toxicity a maximalizace účinnosti** (Oncotype DX, Mammaprint/Blueprint, Endopredict...)
- **Individualizace** sledování, prevence i rozhodování o léčbě

Cílem je zvýšit účinnost léčby, prodloužit přežití a zlepšit kvalitu života pacientek

Heterogenita karcinomu prsu

- **Klíčový důvod** pro zavedení precizní medicíny – **intertumorová** a **intratumorová** heterogenita
- **Výrazně heterogenní onemocnění** s odlišným biologickým chováním, léčebnými možnostmi a prognózou
- **Molekulární podtypy** (genomická klasifikace)
 - PAM50¹ – genová expresní analýza microarray/RNA-seq, qRT-PCR
 - Lumina A, Luminal B, HER2-enriched, basal-like, normal-like
 - ROR score u luminálních, HER2 negativních karcinomů
- **Klinická imunohistochemická klasifikace**
 - Rozdělení do podtypů na základě vyšetření zástupných parametrů (IHC, ISH)
 - ER, PR, Ki-67, HER2
 - Luminální A, luminální B HER2 negativní, luminální B HER2 pozitivní, neluminální HER2 pozitivní, TNBC/bazální
- **Intratumorová heterogenita** – koexistence různých subklonů uvnitř jednoho nádoru
 - Genetická a epigenetická variabilita
 - Různá citlivost k terapii, riziko rezistence
 - Dynamika exprese ER/PR/HER2 v průběhu onemocnění
 - Odlišná léčebná odpověď na léčbu primárního nádoru a metastatického onemocnění
 - Nutnost opakovaných vyšetření a testování v průběhu jednotlivých fází onemocnění
- **V praxi klíčové k volbě správného léčebného algoritmu – iniciální personalizace léčby u karcinomu prsu!!!**

Role precizní medicíny v diagnostice a léčbě karcinomu prsu

Precizní medicína v diagnostice karcinomu prsu využívá **biologické a genetické charakteristiky nádoru** k:

- **Přesné klasifikaci** – určení biologického podtypu nádoru
- Určení **prognózy** onemocnění
- Identifikace **terapeutických cílů** a volba léčebného algoritmu
- Volba **optimální terapie** a snížení nadbytečné léčby
- **Monitorace** onemocnění

V současné době je většina pacientek s karcinomem prsu léčena cílenou/biologickou léčbou:

- Časný karcinom prsu – CDK4/6i, PARPi, anti-HER2 terapie, imunoterapie, ADC, TKIs
- Metastatický karcinom prsu – CDK4/6i, PARPi, anti-HER2 terapie, imunoterapie, ADC, TKIs

Použití různých metod precizní medicíny v jednotlivých fázích onemocnění:

- **IHC** (ER, PR, HER2, Ki-67), **FISH** (HER2), **germinální mutace** – iniciální diagnostika onemocnění
- **Multigenové testy** – prognostická a prediktivní informace, optimální terapie u luminálních HER2 negativních nádorů
- **NGS analýza** somatických mutací (PI3CA, AKT, PTEN, ESR1...), imunologické markery (PD-L1, MSI, TMB)
- **Liquid biopsy** (ctDNA) – sledování mutací a klonů v čase

Biomarker	Metoda	Klinický význam	Léčba
ER (estrogenový receptor)	IHC	Predikce odpovědi na hormonální léčbu	Endokrinní terapie (tamoxifen, inhibitory aromatázy, fulvestrant)
PR (progesteronový receptor)	IHC	Prognostický marker, podpora významu ER	Endokrinní terapie
HER2	IHC ± FISH	Predikce odpovědi na anti-HER2 léčbu	Trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, T-DXd, lapatinib, neratinib
Ki-67	IHC	Proliferace, prognostický marker	Pomáhá v rozhodování o chemo (zejména v časném stadiu), adjuvantní indikace CDK4/6 inhibitoru (abemaciclib)
BRCA1 / BRCA2 (germ-line mutace)	PCR / NGS	Zárodečná predispozice, prediktivní pro PARP inhibitory	Olaparib (časné i metastatické stadium), genetické poradenství
PIK3CA / AKT / PTEN (somatická mutace)	PCR / NGS	Cílová mutace v ER+/HER2– nádorech	Alpelisib/capivasertib + fulvestrant (po progresi)
ESR1 (somatická mutace)	NGS / ctDNA	Predikce hormonální rezistence	Preferovat fulvestrant nebo nelze použít inhibitory aromatázy
TP53	NGS	Častá u TNBC a BRCA1+, prognostický faktor	Experimentální terapie, sledování agresivity
MSI-H / dMMR	IHC / PCR / NGS	Imunoterapie indikace (vzácně)	Možná léčba pembrolizumabem (u metastatického onemocnění)
TMB (tumor mutational burden)	NGS	Indikace pro imunoterapii (vzácně u karcinomu prsu)	Experimentální imunoterapie
PD-L1 (na imunitních buňkách)	IHC (např. 22C3, SP142)	Indikace imunoterapie u TNBC	Atezolizumab / pembrolizumab (v kombinaci s chemo u mTNBC)
NGS (komplexní profilace)	NGS panel / ctDNA	Identifikace dalších terapeutických cílů a rezistencí	Přímá léčba (např. HER2 mutace → neratinib), zařazení do studií
ctDNA (tekutá biopsie)	PCR / NGS	Dynamické sledování mutací a klonální evoluce	Monitorace progresu / vznik rezistence (např. ESR1)
Genové signatury (Oncotype DX, Prosigna / PAM50, MammaPrint)	RT-PCR / Nanostring	Prognóza a predikce přínosu chemo u časného karcinomu	Pomoc při rozhodnutí o adjuvantní chemoterapii u ER+/HER2– nádorů

Precizní medicína a iniciační diagnostika onemocnění

Cílem je přesné určení histologického typu a základních biologických charakteristik

Používané metody:

- **Histopatologie + imunohistochemie (IHC):**
 - ER, PR, HER2, Ki-67
- **FISH / ISH:**
 - potvrzení amplifikace HER2 při nejednoznačné IHC (2+)
- **Genetické testování zárodečných mutací**
 - BRCA1/2, PALB2, TP53 atd.

Význam pro precizní medicínu:

- Určení klinického podtypu (Luminal, HER2+, TNBC)
- Volba cílené léčby (např. trastuzumab u HER2+)
- Identifikace pacientek s dědičným rizikem

Precizní medicína a časný karcinom prsu

Rozhodnutí o optimálním postupu v rámci neoadjuvantní / adjuvantní terapie

- Jaká modalita? Kdy? Které pacientky?
- Prognostická / prediktivní informace
- Optimální léčebný postup dle standardních prognostických / prediktivních parametrů (ER, PR, HER2, Ki-67)
- Predikce benefitu adjuvantní chemoterapie / benefitu CDK4/6i (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna / PAM50)
- Predikce benefitu NAT u luminálních karcinomů
- Predikce benefitu anti-HER2 terapie – HER2DX
- Predikce benefitu NAT / imunoterapie u TNBC - TNBCDX

Cílem je odhad rizika recidivy, rozhodnutí o optimální léčebném algoritmu

Precizní medicína a časný luminální/HER2- karcinom

- **Adjuvantní hormonální terapie standardem** – snížení rizika relapsu onemocnění a zlepšení OS
- **Adjuvantní chemoterapie** – kdy a které pacientky – volba dle standardních klinicko-patologických parametrů a možnost použití multigenových testů (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna / PAM50)
 - Oncotype DX (21 genů) TAILORx, RxPONDER
 - Prosigna / PAM50 (50 genů)
 - MammaPrint (70 genů) /Blueprint MINDACT
 - EndoPredict
 - IHC podtypy + Ki-67
- **Adjuvantní terapie CDK 4/6i - MONALEESA**
 - Indikace adjuvantního ribociklibu u pacientek bez uzlinového postižení kl. st. IIA u G2 karcinomů prsu – OncotypeDX RS ≥ 26 nebo vysoké genomické riziko jiného genomického testu
- **Vyšetření gBRCA1/2** – indikace PARPi v adjuvantním podání u pacientek s N+ a reziduálním postižením po NAT (OlympiaD)

- **Neoadjuvantní terapie u luminálních karcinomů**
 - Predikce benefitu NAT pomocí multigenových testů

Subtyp	Chemosenzitivita (pCR/PR)	Prognóza a další užití
MammaPrint Low / Blueprint Luminal A	pCR <5 %	Nízká benefice z chemo, vhodné sledovat
MammaPrint H1 / Blueprint Luminal B	pCR $\approx 6-21$ %	Moderátní odpověď, adjuvantní chemo u rizikových
MammaPrint H2 / Blueprint Basal	pCR 32–43 %	Vysoká odpověď, označení pro NAT a downstaging

Adjuvantní chemoterapie u luminálních karcinomů

Jak identifikovat pacientky s největším benefitem?

Assay	RNA-Based Assays	Population	Site	Risk Classification
Oncotype DX® Recurrence Score ¹	Uses RT-PCR to measure the expression of 21 genes— 16 cancer-related genes and 5 reference genes—in a tumor sample	HR+/HER2- , N0/N1 EBC	Central Lab	low, intermediate, high
Prosigna® ROR-PT ²	Analyzes the activity of 50 genes known as the PAM50 gene signature, along with clinical–pathologic features, to provide a prognostic score indicating the probability of cancer recurrence in the next 10 yr	HR+/HER2- , N-0/1 EBC, Mainly postmenopausal	Local Lab	low, intermediate, high
MammaPrint® ³	Analyzes the 70 most important genes associated with breast cancer recurrence from case/control studies of relapse within 5 yr	All phenotypes , mainly premenopausal, anyN	Central Lab	low, high
EndoPredict® ⁴	Analyzes RNA expression of 8 target genes, 3 normalization genes, and 1 control gene, creating a 12-gene molecular score, which is then combined with clinical features of the tumor (tumor size and nodal status) to predict the 10-yr distant recurrence rate	HR+/HER2- , N-0/1 EBC Mainly postmenopausal	Local Lab	low, high

Precizní medicína a časný HER2+ karcinom

- Indikace anti-HER2 terapie dle IHC/ISH vyšetření - současnost
- Predikce léčebné odpovědi na anti-HER2 terapie v rámci neoadjuvantní a adjuvantní terapie – **HER2DX** (genová signatura specifická pro HER2+ karcinom prsu - budoucnost)
- Analyzuje 27 genů pomocí technologie RT-qPCR nebo Nanostring.
- Kombinuje genetické informace s klinickými údaji (např. stadium, velikost tumoru, počet postižených uzlin)
- HER2DX poskytuje **dva hlavní skóre**:
 - **1. HER2DX Risk Score (prognostické)**
 - Predikuje **riziko recidivy** u časného HER2+ karcinomu.
 - Pomáhá rozlišit pacientky s **nízkým vs. vysokým rizikem** návratu onemocnění.
 - Může podpořit rozhodnutí, zda podávat **chemoterapii + anti-HER2 léčbu**, nebo jen **cílenou léčbu**.
 - **2. HER2DX pCR Score (prediktivní)**
 - Odhaduje **pravděpodobnost dosažení patologické kompletní remise (pCR)** po neoadjuvantní léčbě.
 - Pomáhá při **výběru intenzity předoperační léčby**
 - **Predikce pCR:** AUC ~ 0,80–0,90 v PerELISA/BiOnHER – robustní vztah mezi skóre a léčebnou odpovědí
 - **Prognóza:** V kohortě >2000 případů predikuje DFS; nízkorizikové pacientky mají 5letou DFS ≈ 97 % vs ~83 % u vysokorizikových

Precizní medicína a časný TNBC karcinom

- NAT standardem od cT1c – CHT, od II. kl. st. kombinace CHT + IT (KEYNOTE522)
- Signifikantní dopad na četnost pCR, redukci rizika relapsu onemocnění a OS
- Absence prediktoru pro IT – které pacientky opravdu profitují s přidáním IT
- **Vyšetření gBRCA1/2** – indikace PARPi (olaparib) v adjuvanci u pacientek N+ nebo u pacientek s reziduálním postižením po NAT
- **TNBCDX - budoucnost**
 - **TNBCDX®** multigenový test navržený pro pacientky s časným **HER2-, ER-/PR- negativním (TNBC)** karcinomem prsu
 - Analyzuje **15 genů**, zahrnujících **proliferační** a **imunitní** signatury, plus klinická data (velikost tumoru, status uzlin)
 - Výstup: **dvě skóre** – riziko recidivy (risk score) a pravděpodobnost patologické kompletní remise (pCR score)
 - Test kontroluje i expresi **ERBB2**, aby se vyloučil skrytý HER2+ nádor
 - pCR-score (0–100) High → vysoká pravděpodobnost
 - pCR (např. 56 %–78 %) Medium/Low → odpověď výrazně nižší (< 60 %, některé studie uvádějí ~22-34 %)
 - Risk-score (0–100): Low-risk → vysoká 5letá DDFS (~ 90 %) a OS (~ 94 %)
 - High-risk → významně horší prognóza (DDFS ~69 %, OS ~71 %)

ADAPT-TN & MMJ-CAR-2014-01 (*n* = 126 + 292)

- Validace pCR-score i risk score při neoadjuvantní chemoterapii (taxan + karboplatin/gemcitabin).
- pCR-score silně korelovalo s pCR (OR 1.34 na 10 bodů, $p < 0.001$).
- Risk-score významně souvisí s DDFS i OS (HR ~0.24, $p < 0.001$)

2. NeoPACT (*n* = 109)

- Kombinace chemoterapie + pembrolizumab.
- pCR-score high → pCR u 78 % pacientek.
- Risk-score opět predikoval EFS/OS (3let EFS low-risk ~93.6 %, high-risk ~69.3 %)

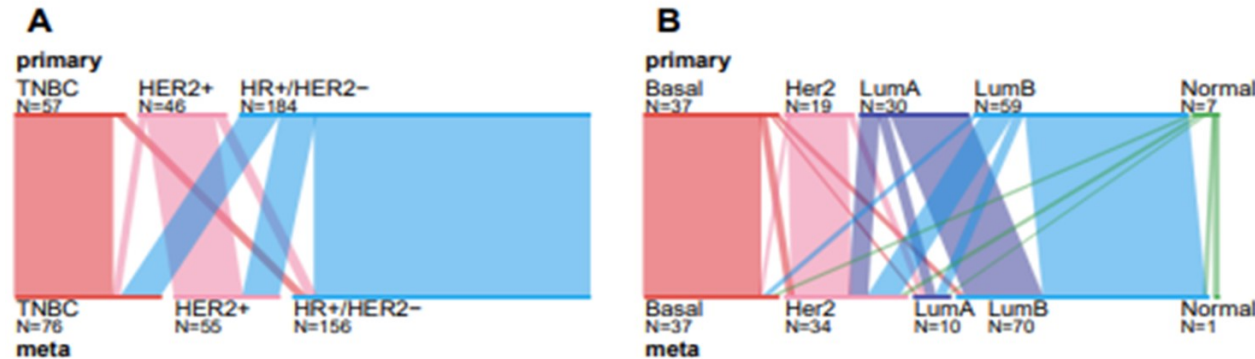
Metastatický karcinom prsu

Důraz na provedení rebiopsie metastatického onemocnění s cílem ověření podtypu onemocnění a detekce targetabilních somatických mutací pomocí metody NGS

- Změna exprese ER, PR a HER2 u metastatického onemocnění – klonální evoluce, vliv předchozí léčby (selekce ER- klonů po HT), intratumorová heterogenita

Změna fenotypu onemocnění – celkově se udává přibližně u 20-40 % patientek (Schrijver WAME et al. JNCI 2018)

Marker	Změna mezi primem a MTS
ER	10–30 %
PR	30–50 %
HER2	5–20 %
Ki-67	často stoupá v metastázách



NGS vyšetření s cílem detekce targetabilních somatických mutací

- PI3CA, AKT, PTEN, BRCA1/2, ESR1, NTRK, MSI, TMB, RET...

Dle subtypu karcinomu prsu

- **SR+/HER2-** rebiopsie, targetabilní somatické mutace, gBRCA1/2, PALB2 (PARPi), CDK4/6i, ADC – HER2-low
- **HER2+** anti-HER2 terapie, změna fenotypu
- **TNBC** – exprese PD-L1, gBRCA1/2, PALB2 (PARPi), ADC HER2low
- **Všechny subtypy** – NGS a vyšetření TMB, MSI-H/dMMR

Prediktory u lokálně pokročilého/metastatického BC

Gene	Alteration	Estimated prevalence	ESCAT score	Drug class matched	References
ERBB2	Amplifications	15%-20%	IA	Anti-HER2 monoclonal antibodies HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs	Baselga et al., <i>N Engl J Med</i> 2012 ⁵⁵ Krop et al., <i>Lancet Oncol</i> 2014 ⁵⁶ Lin et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 ⁵⁷ Saura et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 ⁵⁸ Rugo et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 ⁵⁹
	Hotspot mutations	4%	IIB	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs	Hyman et al., <i>Nature</i> 2018 ⁵¹ Smyth et al., <i>Cancer Discov</i> 2020 ⁶⁰ Li et al., <i>Ann Oncol</i> 2023 ⁶¹
PIK3CA	Hotspot mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC)	α -specific PI3K inhibitors*	André et al., <i>N Engl J Med</i> 2019 ⁶² Rugo et al., <i>Lancet Oncol</i> 2021 ⁶³ Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 ⁷⁰
ESR1	Mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC resistant to AI)	SERDs	Bidard et al., <i>J Clin Oncol</i> 2022 ⁶⁴ Bardia et al., <i>Cancer Res</i> 2023 ⁶⁵
BRCA1/2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	4%	IA	PARP inhibitors	Litton et al., <i>N Engl J Med</i> 2018 ⁶⁶ Robson et al., <i>Eur J Cancer</i> 2023 ⁶⁷
	Somatic mutations	3%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 ⁶⁸
PTEN	Mutations/deletions	7%	I/II	AKT inhibitors	Schmid et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 ⁶⁹ Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 ⁷⁰
AKT1	Mutations (p. E17K)	5%	I/II	AKT inhibitors	Kalinsky et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 ⁷¹ Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 ⁷⁰
PALB2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	1%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 ⁶⁸ Gruber et al., <i>Nat Cancer</i> 2022 ⁷²

NCCN Guidelines for Recurrent HR-Positive/HER2-Negative Disease

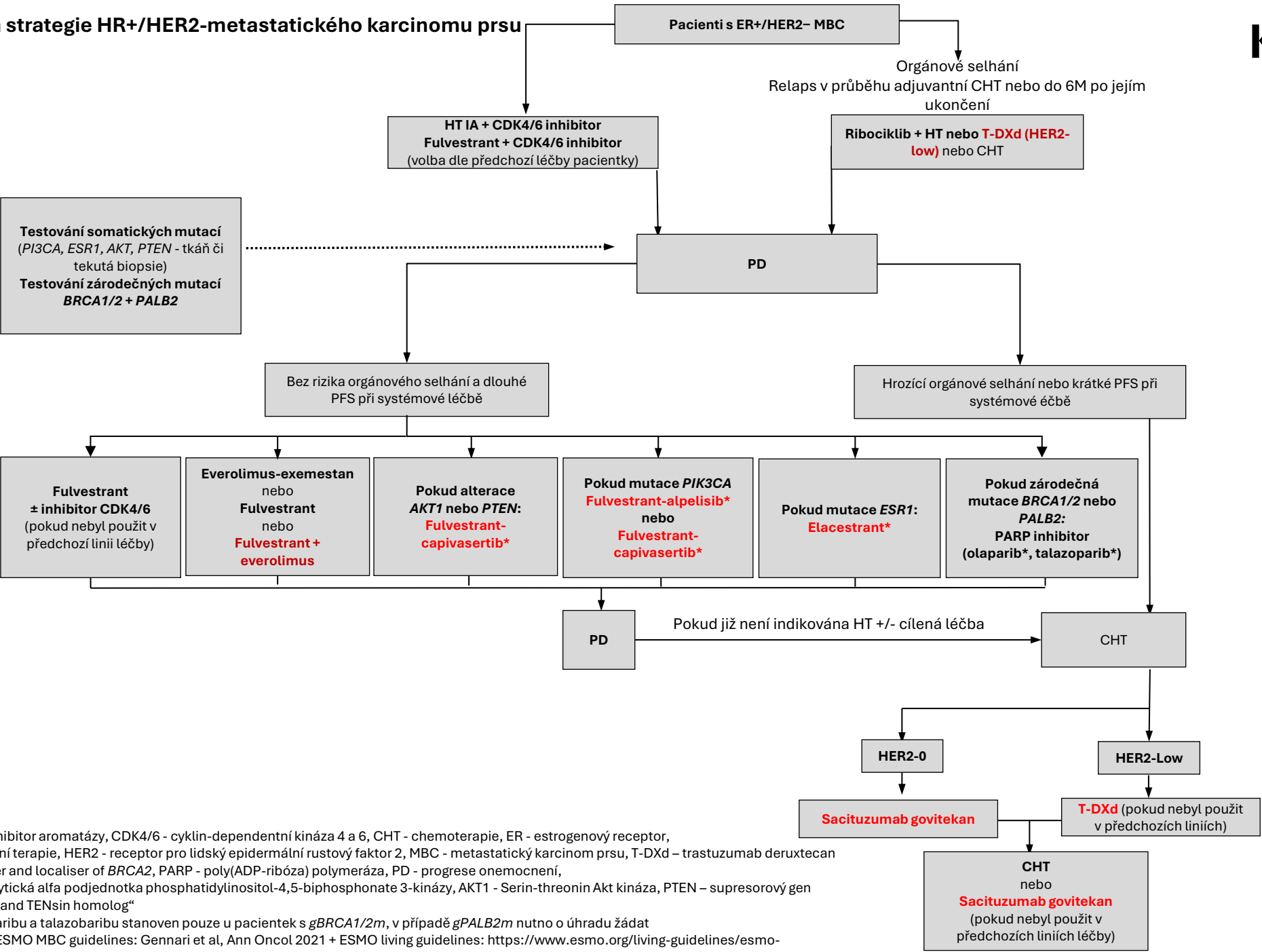
Testing and Targeted Therapies

Biomarker	FDA-Approved Agents	NCCN Category Evidence	NCCN Category or Preference
<i>PIK3CA</i> -activating mutation	Alpelisib plus fulvestrant	Category 1	Preferred second- or subsequent-line therapy
<i>ESR1</i> mutation	Elacestrant	Category 2A	Other recommended regimen
<i>NTRK</i> fusion	Larotrectinib, entrectinib	Category 2A	Useful in certain circumstances
MSI-H/dMMR	Pembrolizumab, dostarlimab-gxly	Category 2A	Useful in certain circumstances
TMB-H (≥ 10 mut/mb)	Pembrolizumab	Category 2A	Useful in certain circumstances
<i>RET</i> fusion	Selpercatinib	Category 2A	Useful in certain circumstances

dMMR, deficient mismatch repair; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TMB-H, tumor mutational burden-high.
 This activity includes discussion of off-license or unapproved therapies. Please consult your local SmPC, or its equivalent, for further information.
 NCCN. Breast cancer (v4.2023). 2023. Accessed November 1, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Léčebná strategie HR+/HER2-metastatického karcinomu prsu

Kdy testovat?



Zkratky: IA - inhibitor aromatázy, CDK4/6 - cyklin-dependntní kináza 4 a 6, CHT - chemoterapie, ER - estrogenový receptor, HT – hormonální terapie, HER2 - receptor pro lidský epidermální rustový faktor 2, MBC - metastatický karcinom prsu, T-DXd – trastuzumab deruxotecan
PALB2 - partner and localiser of *BRCA2*, PARP - poly(ADP-ribóza) polymeráza, PD - progresse onemocnění, *PIK3CA* - katalytická alfa podjednotka phosphatidylinositol-4,5-biphosphonate 3-kinázy, *AKT1* - Serin-threonin Akt kináza, *PTEN* – supresorový gen „Phosphatase and TENsin homolog“
* Úhrada olaparibu a talazobaribu stanoven pouze u pacientek s *gBRCA1/2m*, v případě *gPALB2m* nutno o úhradu žádat
Upraveno dle ESMO MBC guidelines: Gennari et al, Ann Oncol 2021 + ESMO living guidelines: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

Precizní medicína a léčba CDK 4/6i u SR+/HER2- MBC

- Retrospektivní biomarkerová analýza z hlavních studií MONALEESA (fáze III) zahrnula **1 160 vzorků** rozdělených podle PAM50:
- **Luminal A (47 %)** - Medián PFS: 29,6 vs 19,5 měsíců (HR 0,63; $p < 0,001$)
- **Luminal B (24 %)** - Medián PFS: 22,2 vs 12,9 měsíců (HR 0,52; $p < 0,001$)
- **HER2-enriched (13 %)** - Medián PFS: 16,4 vs 5,5 měsíců (HR 0,39; $p < 0,001$) – největší relativní prospěch
- **Basal-like (2,6 %)** - Žádný statisticky významný benefit (medián PFS ~3,7 vs 3,6 měs., HR 1,15; $p = 0,77$)

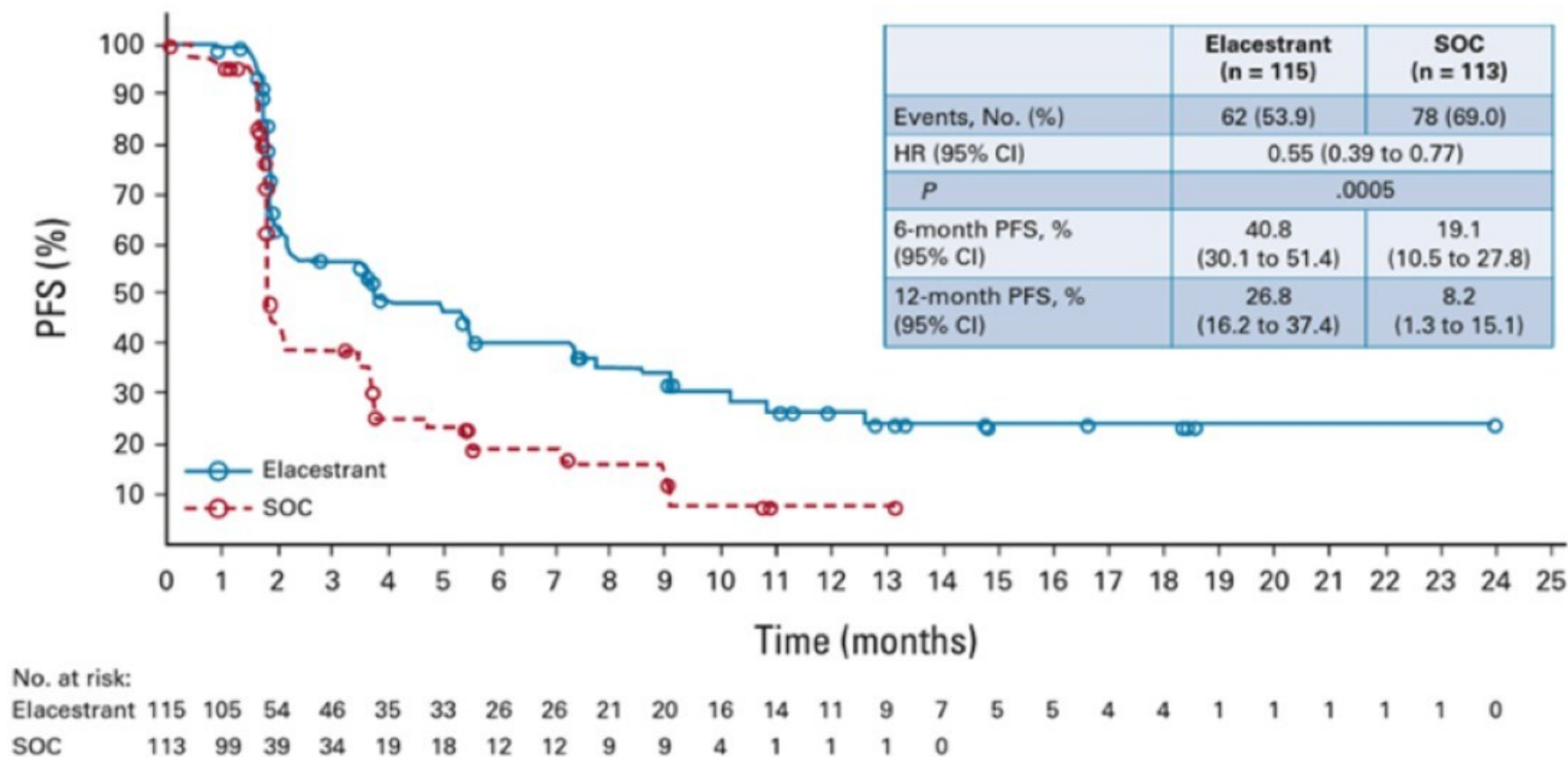
Podtyp	PFS benefit (medián, ribo vs ET)	HR (PFS)	OS benefit	Klinický význam
Luminal A	29,6 vs 19,5 měs.	0,63	Ano	Silná indikace
Luminal B	22,2 vs 12,9 měs.	0,52	Ano	Vysoce výrazný benefit
HER2-enriched	16,4 vs 5,5 měs.	0,39	Ano	Nejvyšší relativní benefit, doporučená skupina
Basal-like	~3,7 vs 3,6 měs.	1,15 (ns)	Ne	Bez významného přínosu

ESR1 mutace

- 20 – 40 % pacientek s MBC po terapii IA pro metastatické onemocnění
- 5 % pacientek po adjuvantní terapii IA
- < 1 % pacientek s MBC bez předcházející HT
- *ESR1* status by měl být zhodnocen v případě relapu nebo progresu po terapii IA k optimalizaci dalšího léčebného postupu
- Hodnocení *ESR1* statusu je prováděno z nádorové tkáně nebo tekuté biopsie (preferováno)^{1,2}

EMERALD: Elacestrant vs ET in ER-Positive/HER2-Negative ABC

PFS in Patients **With ESR1 Mutation**



PFS rates for elacestrant vs ET

- 6-mo PFS: 40.8% vs 19.1%
- 12-mo PFS: 26.8% vs 8.2%

Včasná změna léčby dle *ESR1* statusu pomocí analýzy ctDNA: Zlepšení efektivity a prognózy?

PADA-1 Trial

Bidard, et al

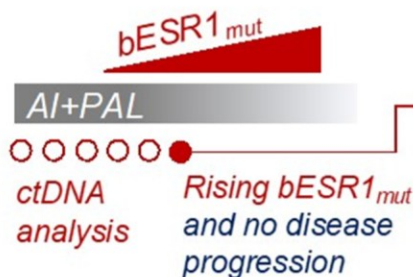
Dynamics and type of *ESR1* mutations under AI or fulvestrant combined with palbociclib after randomization in the PADA-1 trial

L Cabel, S Delaloge, AC Hardy-Bessard, F André, T Bachelot, I Bléche, C Callens, A Pradines, F Clatot, T de la Motte Rouge, JL Canon, L Arnould, B Pistilli, F Dalenc, R Sabatier, J Ferrero, A Lortholary, J Lemonnier, F Berger, EC Bidard

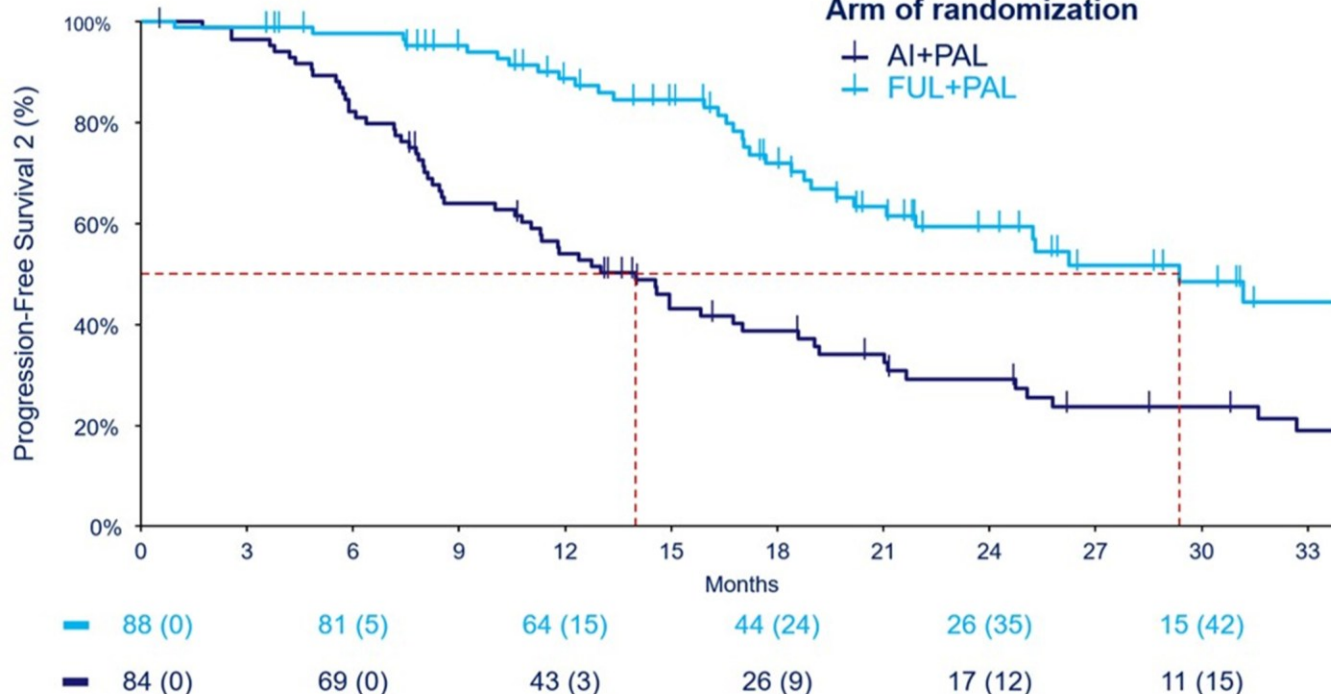
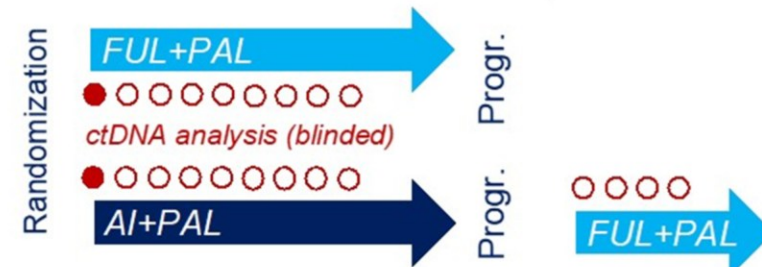


- AI-sensitive ER+ HER2- mBC
- No prior treatment for mBC
- Evaluable disease

Step #1



Step #2



Updated Results: PFS2

FUL+PAL mPFS2: 29.4 months, 95%CI [21.9;NR]

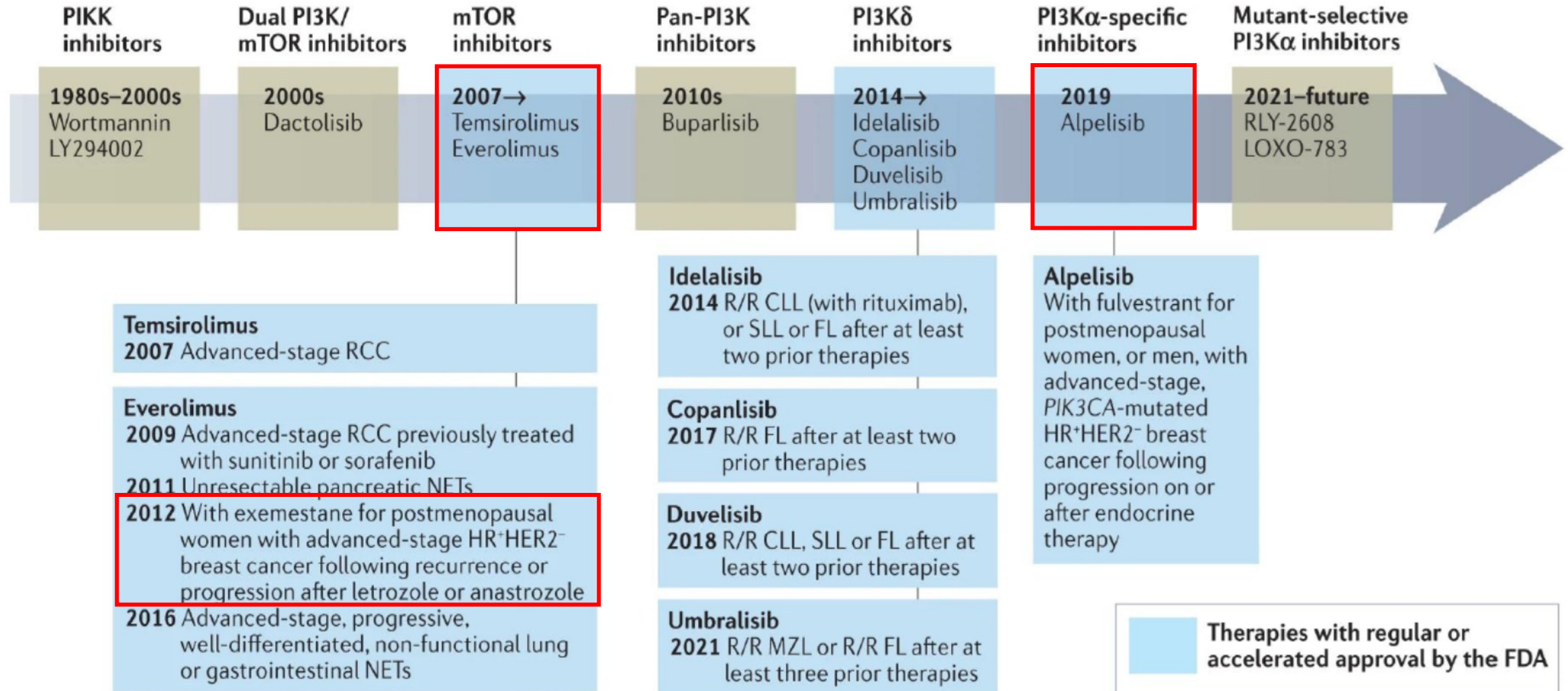
AI+PAL mPFS2: 14.0 months, 95%CI [11.0;18.6]

PFS2 HR= 0.37 [0.24;0.56]

Await overall survival data

Alterace v dráze PI3K

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Pathway Inhibitor Drug Development



PIK3CA/AKT/mTOR Inhibitors in HR+/HER2- MBC: Ovlivnění hormonální rezistence

Target	Trial	Pt Population	Intervention	Survival Outcomes, Mo
mTOR	BOLERO-2 ^{1,2} (N = 724)	PD within 12 mo of adj ET or 1 mo of ET for adv disease; no prior CDK4/6i	Everolimus + exemestane vs placebo + exemestane	PFS: 7.8 vs 3.2 (HR: 0.45; <i>P</i> <.0001) OS: 31.0 vs 26.2 (HR: 0.89; <i>P</i> = .14)
PI3Kα	INAVO120 ³ (N = 325)	PD within 12 mo of adj ET; PIK3CA mutated ; no prior CDK4/6i	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant vs placebo + palbociclib + fulvestrant	PFS: 15.0 vs 7.3 (HR: 0.43; <i>P</i> <.0001) OS: immature
PI3Kα	SOLAR-1 ^{4,5} (N = 572)	PD within 12 mo of adj ET or 6 mo of ET for adv disease; no prior CDK4/6i	Alpelisib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	PFS*: 11.0 vs 5.7 (HR: 0.65; <i>P</i> <.001) OS*: 39.3 vs 31.4 (HR: 0.86; <i>P</i> = .15)
AKT	CAPitello-291 ⁶ (N = 901)	PD within 12 mo of adj ET or on ET for adv disease; 69% prior CDK4/6i	Capivasertib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	PFS†: 7.3 vs 3.1 (HR: 0.50; <i>P</i> <.001) OS†: immature (HR: 0.69)

*PIK3CA-mutated patient population only.

†AKT pathway-altered population.

Precizní medicína – závěry pro praxi

- Výrazně heterogenní onemocnění nejenom v rámci jednotlivých subtypů, ale i v čase
- Precizní diagnostika je základem personalizované medicíny
- Vyšetření germinálních mutací – prognostická a prediktivní informace (PARPi)
- Multigenové testy v léčbě karcinomu prsu (OncotypeDX, MP/BP, PAM50, EndoPredict) – benefit NAT / adjuvantní chemoterapie u SR+/HER2- karcinomu
- Výhledově TNBCDX a HER2DX – predikce anti-HER2 a IT
- Metastatický karcinom prsu – rostoucí množství biomarkerů a prediktorů
- Rebioipsie MTS lézí!
- NGS – PI3CA, AKT, PTEN, ESR1, BRCA, RET, NTRK
- PAM50 a predikce benefitu CDK4/6i
- PD-L1, TMB, MSI-H/dMMR
- HER2-low

Indikace v rámci MDT a tumor boardu!

Klíčové není pouze provedení, ale hlavně správná interpretace – celkový kontext, záměr a reálný dopad pro pacienta!