

# Studie MINDACT: aktualizované výsledky využití multigenového testu MammaPrint při volbě adjuvantní terapie u pacientek s časným karcinomem prsu

| Martina Zimovjanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Individualizace léčby pacientek s časným hormonálně dependentním / HER2-independentním karcinomem prsu je v současnosti založena na vyhodnocení klinických a genomických rizik relapsu onemocnění. Prognostický význam multigenového testu MammaPrint byl prokázán v prospektivní studii fáze III MINDACT u pre- a postmenopauzálních nemocných bez uzlinového postižení a s postižením jedné až tří lymfatických uzlin. V současnosti máme již k dispozici aktualizovaná data z téměř devítiletého sledování pacientek ve studii MINDACT, prezentované na letošním virtuálním kongresu Americké společnosti klinické onkologie. U pacientek s klinicky vysokým / genomicky nízkým rizikem stanoveným testem MammaPrint je možné deeskalovat adjuvantní léčbu, což přispívá ke zlepšení kvality života nemocných i k úspoře nákladů souvisejících s adjuvantní chemoterapií. Využití genomového testu MammaPrint prokazatelně snižuje procento žen indikovaných k léčbě adjuvantní chemoterapií i v klinické situaci pacientek s postižením jedné až tří lymfatických uzlin.

**Klíčová slova:** hormonálně dependentní karcinom prsu, klinické a genomické riziko relapsu, multigenové testy, adjuvantní terapie, deeskalace léčby

## Úvod

Časný karcinom prsu s pozitivitou hormonálních receptorů lze považovat za heterogenní onemocnění, které v závislos-

ti na stadiu onemocnění, na imunohistochemických charakteristikách a stanovení genového profilu vykazuje různé vysoké riziko vzniku relapsu. Stanovení fenotypu a genotypu nádoru (multigenovými testy) ovlivňuje volbu léčebné strategie u pacientek s časným hormonálně dependentním karcinomem prsu.

Multigenové testy individualizují léčbu pacientek a pomáhají lékařům identifikovat pacientky:

1. **s nízkým rizikem recidivy**, kdy není nutné podávání adjuvantní chemoterapie;
2. **s vysokým rizikem recidivy**, kdy je adjuvantní chemoterapie a intenzifikace léčby doporučena.

## Multigenový test MammaPrint

Multigenový test MammaPrint je zaměřený na vyšetření exprese 70 genů z nádorové tkáně karcinomu prsu, která souvisí s rizikem rekurence onemocnění. Klasifikuje pacientky do skupin s „nízkým rizikem“ a s „vysokým rizikem“ vzniku metastáz během prvních 10 let po diagnóze karcinomu prsu.

## Studie MINDACT

Prognostický význam testu MammaPrint byl validován v rozsáhlé prospektivní studii fáze III MINDACT u pre- a postmenopauzálních nemocných bez uzlinového postižení nebo s postižením jedné až tří lymfatických uzlin. Do studie MINDACT bylo zařazeno 6 693 pacientek, u kterých bylo stanoveno riziko recidivy dle přítomnosti klinických rizikových faktorů (mo-

Tabulka č. 1: Indikační kritéria pro provedení genomického testu MammaPrint

Nově diagnostikovaný invazivní karcinom ER+/HER-, T1–2, N0, N1mic, N1 (1–3 LU+)		
Grade	Velikost	Lymfatické uzliny
1	3–5 cm	pNO
1	2–5 cm	pN1 (1–3 LU+)
2	2–5 cm	pNO
2	0–5 cm	pN1 (1–3 LU+)
3	0–5 cm	pNO

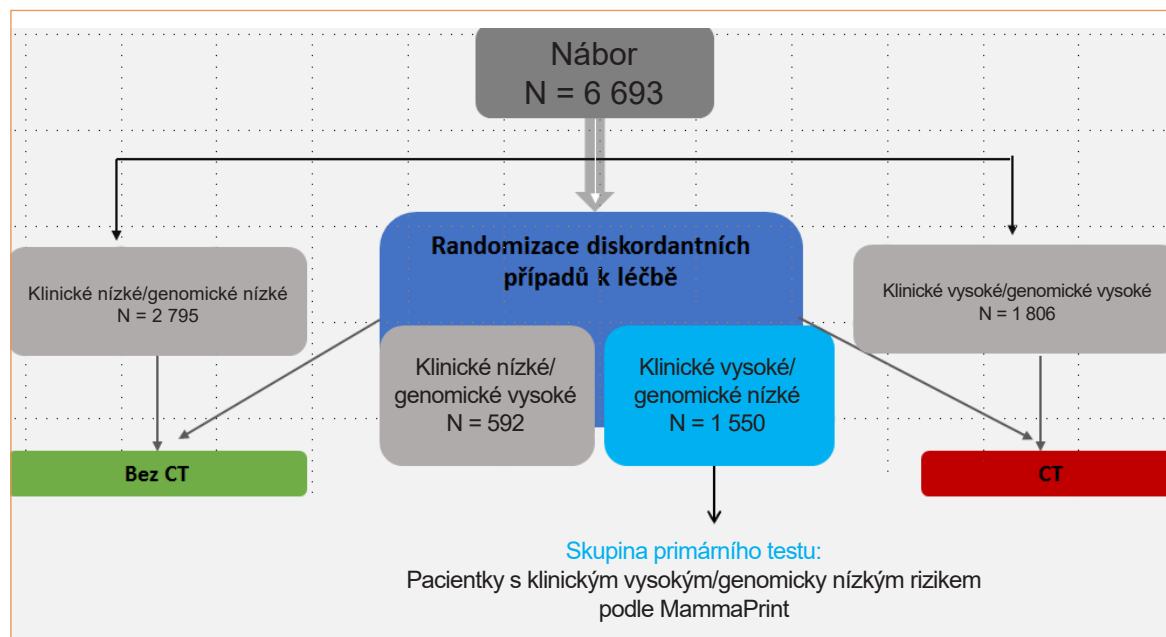
Zdroj: archiv autorky

difikovaná verze Adjuvant! Online) a podle genomického testu MammaPrint. Pacientky s nízkým klinickým i genomickým rizikem byly léčeny pouze hormonální terapií; nemocné s vysokým klinickým i genomickým rizikem byly léčeny chemoterapií. Ženy v diskordantní skupinách (vysoké klinické / nízké genomické nebo nízké klinické / vysoké genomické skóre) byly randomizovány a léčeny v rameni s chemoterapií nebo v rameni pouze s hormonální léčbou (obrázek č. 1).

Primárním cílem studie bylo vyhodnocení parametru přežívání bez známek vzdálené recidivy (DMFS) v pěti le-

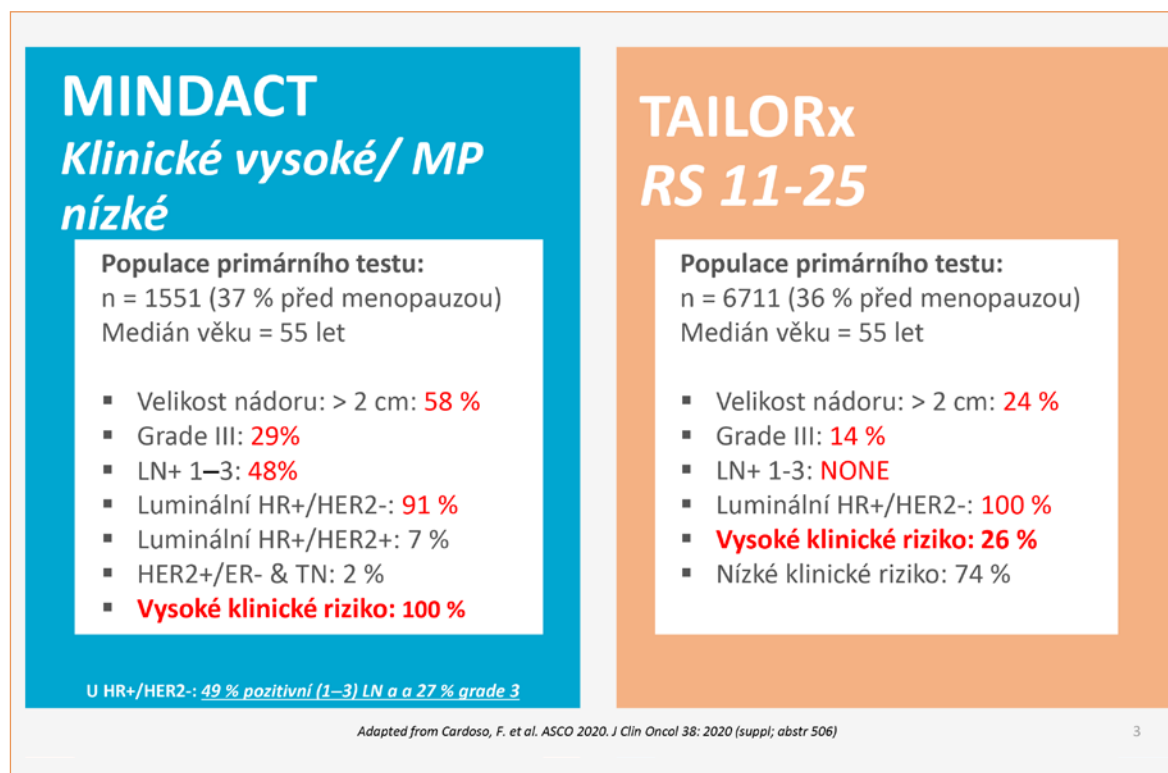
tech, data z pětiletého sledování byla publikována v roce 2016 (1). U žen vysokého klinického a nízkého genomického rizika bylo prokázáno, že četnost recidiv ve skupině léčené chemoterapií s následnou hormonoterapií byla stejná jako ve skupině léčené pouze hormonoterapií (DMFS 96,5 % vs. 94,7 %; 95% CI: 0,6–1,06; p = 0,08). Pokud se řídíme výsledkem vyhodnocení nízkého rizika v testu MammaPrint u nemocných s klinicky vysokým rizikem, je možno 46 % pacientek ušetřit podávání adjuvantní chemoterapie. Populace druhé diskordantní skupiny (nízké klinické / vysoké genomické riziko) byla

Obrázek č. 1: Design studie MINDACT



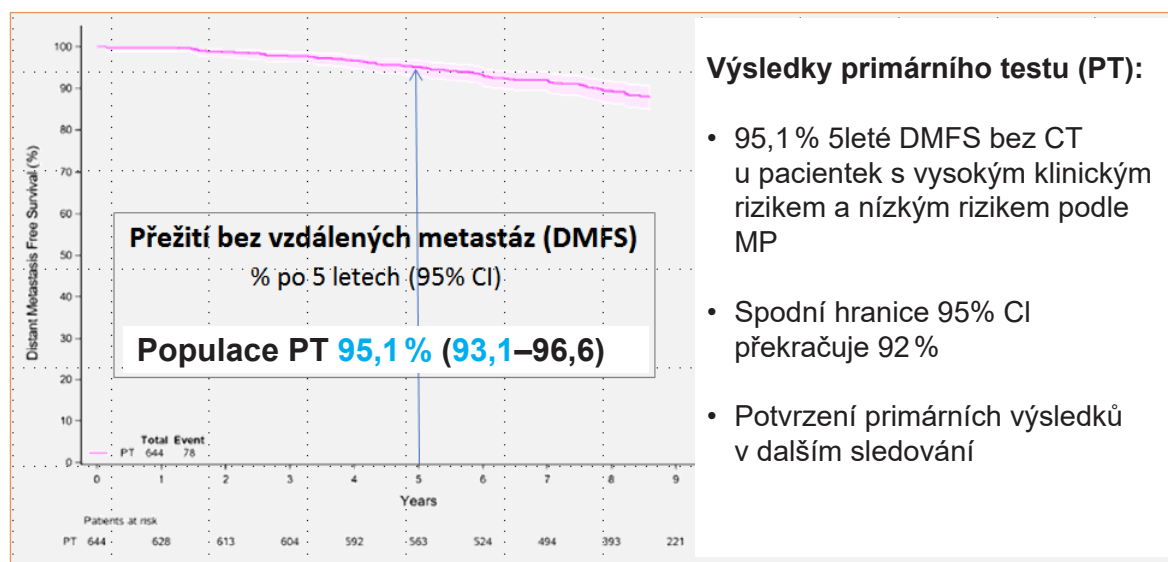
Zdroj: Upraveno podle Cardoso F, Van Veer LJ, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. ASCO 2020; Oral session: Breast cancer – Local/regional/adjuvant.

Obrázek č. 2: Srovnání populací pacientek ve studiích MINDACT a TAILORx



Zdroj: Cardoso F, Van Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment in early stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: p. 17–29; Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379: p. 11E–121.

Obrázek č. 3: Pětileté přežití bez vzdálených metastáz (DMFS)



Zdroj: Upraveno podle Cardoso F, Van Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment in early stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: p. 17–29.

bohužel 4× menší, než byl potřebný rozsah k dosažení statistické signifikance.

Ve studii MINDACT byla studována populace pacientek s vyšším rizikem relapsu onemocnění ve srovnání se studií TAILORx (multigenový test Oncotype DX) (2), což umožnilo identifikovat větší podskupinu pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu, pro které není podání adjuvantní chemoterapie nezbytné ani přínosné (obrázek č. 2).

#### ASCO®20 Virtual: MINDACT data z dlouhodobého sledování

Na letošním virtuálním setkání Americké společnosti klinické onkologie byla prezentována aktualizovaná data nemocných ve studii MINDACT s mediánem follow-upu 8,7 roku (3). V této analýze bylo sledováno více než 90 % pacientek pět let a více než 70 % pacientek nejméně osm let. U žen v podskupině vysokého klinického / nízkého genomického rizika, které nebyly léčeny chemoterapií, dosahuje pětileté DMFS 95,1 % (obrázek č. 3).

Sekundárním cílem studie bylo srovnání pětiletého DMFS mezi pacientkami léčenými a neléčenými chemoterapií. Rozdíl z primární analýzy se snížil z 1,5 % na 0,9 % při pěti-

letém sledování, rozdíl při osmiletém sledování činil 2,6 %; většinou byla prokázána vzdálená generalizace choroby.

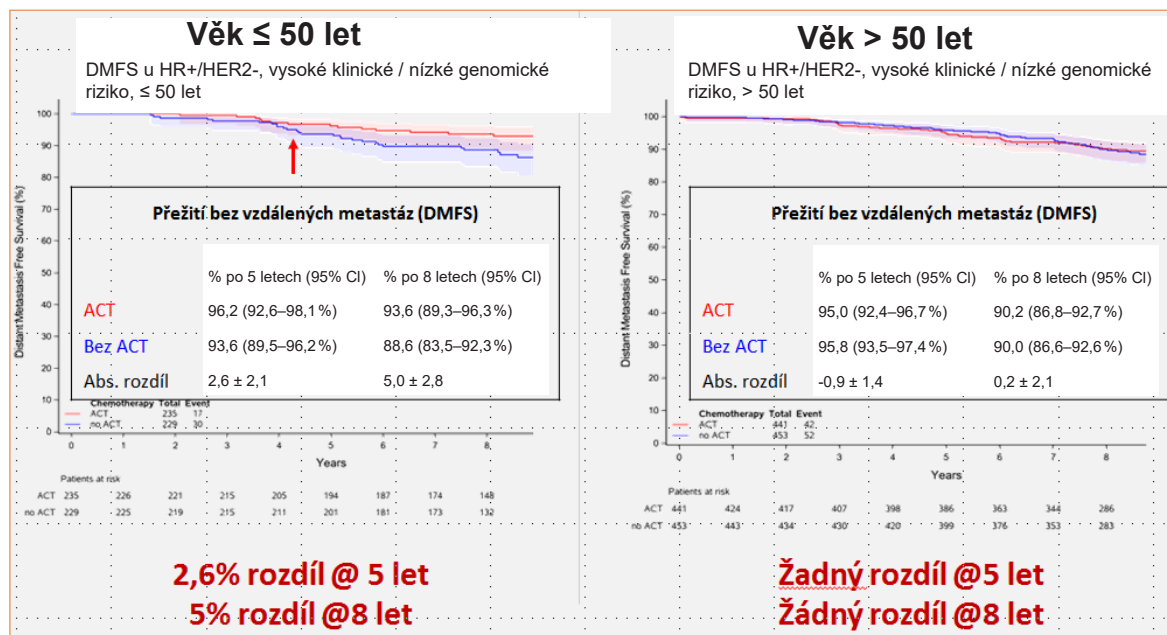
Explorativní analýza hodnotila efektivitu chemoterapie v závislosti na věku nemocných (obrázek č. 4). U žen starších 50 let s genomicky nízkým rizikem dle testu MammaPrint není při pěti- a osmiletém sledování patrný žádný klinický benefit chemoterapie.

U žen mladších 50 let poskytla studie MINDACT nová, důležitá data pro rozhodování o použití adjuvantní systémové léčby. Při mediánu sledování pět let byl v parametru DMFS prokázán benefit 2,6 % ve prospěch léčby s chemoterapií; po osmi letech byl pozorován 5% přínos chemoterapie, který můžeme považovat za klinicky významný. U premenopauzálních nemocných s HR+/HER2- časným karcinomem prsu lze očekávat také efekt chemoterapií indukované suprese ovariální funkce.

#### Závěr

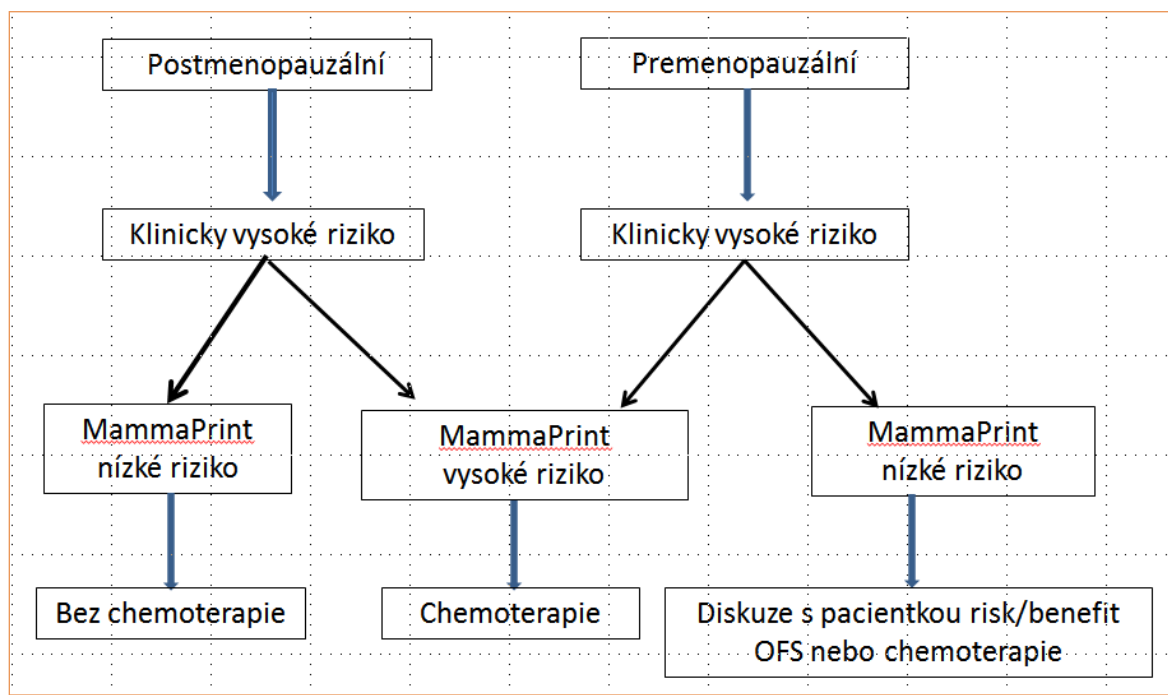
Aktualizovaná data z 8,7letého sledování pacientek ve studii MINDACT prokazují jasný benefit použití testu MammaPrint při stanovení léčebného plánu pro všechny pacientky s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu. Výsled-

Obrázek č. 4: Efektivita chemoterapie v závislosti na věku pacientek s klinicky vysokým / genomicky nízkým rizikem při pěti- a osmiletém sledování



Zdroj: Upraveno podle Cardoso F, Van Veer LJ, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. ASCO 2020; Oral session: Breast cancer – Local/regional/adjuvant.

Obrázek č. 5: Návrh využití testu MammaPrint v klinické praxi u pacientek s HR+/HER2- časným karcinomem prsu



Zdroj: archiv autorky

ky studie MINDACT zahrnují pacientky s negativními a jednou až třemi pozitivními lymfatickými uzlinami. Studie MINDACT prokazuje možnost bezpečné deeskalace léčby chemoterapií u pacientek vysokého klinického / nízkého genomického rizika. V osmi letech byl vyhodnocen 2,6% přínos v parametru DMFS při podání adjuvantní chemoterapie této podskupině pacientek. Uvedený benefit adjuvantní chemoterapie v parametru přežití bez známek vzdálené generalizace je vhodné diskutovat s pacientkou i s ohledem na možné nežádoucí účinky chemoterapie. Vynechání chemoterapie u postmenopauzálních žen s vysokým klinickým a nízkým genomickým rizikem je bezpečné. U premenopauzálních žen může být pozorovaný rozdíl v parametru DMFS v osmi letech klinicky významný. Důležité je, že 5% rozdíl v parametru DMFS může souviset se supresí funkce vaječnicků vyvolanou chemoterapií. Využití multigenového testu MammaPrint při indikaci adjuvantní terapie je zahrnuto v současných aktuálních guidelines léčby časného hormonálně dependentního karcinomu prsu (ASCO, ESMO, NCCN,

Modrá kniha ČOS). Test MammaPrint není v České republice zatím standardně hrazen ze zdravotního pojištění, k jeho použití je nutné schválení revizním lékařem.

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze  
e-mail: [martina.zimovjanova@vfn.cz](mailto:martina.zimovjanova@vfn.cz)

#### Literatura

- Cardoso F, Van Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment in early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: p. 17–29.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: p. 11E–121.
- Cardoso F, Van Veer LJ, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. ASCO 2020; Oral session: Breast cancer – Local/regional/adjuvant.