

Oficiální zápis z odborné přednášky

Současné a budoucí možnosti genomického testování u časného ER-pozitivního karcinomu prsu

Přednášející : Prof. Adam Brufsky

Úvod

Přednášející poděkoval organizátorům za pozvání a možnost vystoupit v anglickém jazyce. Vyjádřil potěšení z účasti a uvedl, že tématem přednášky jsou současné a budoucí možnosti genomického testování při rozhodování o léčbě časného stadia karcinomu prsu – oblasti, které se systematicky věnuje více než 20 let.

V klinické praxi se u pacientek s časným ER-pozitivním karcinomem prsu opakovaně objevují zásadní otázky: zda je nutná chemoterapie, zda je endokrinní léčba skutečně indikována u všech pacientek, zda lze dosáhnout kompletní patologické odpovědi v neoadjuvantním podání a jaký typ systémové léčby přinese reálný klinický benefit.

Genomické testování a klinické rozhodování

Genomické testování dnes umožňuje individualizovat léčbu nad rámec tradičních klinicko-patologických parametrů. Historicky byly antracykliny po desetiletí rutinně používány v léčbě časného karcinomu prsu, aniž by bylo možné přesně identifikovat skupinu pacientek, které z této léčby skutečně profitují. Podobně dnes stojíme před otázkami indikace imunoterapie či adjuvantní léčby inhibitory CDK4/6, které jsou nejen klinicky, ale i ekonomicky velmi náročné.

Test Oncotype DX se stal široce používaným nástrojem, zejména ve Spojených státech. Je založen na analýze 21 genů a poskytuje recidivové skóre, které pomáhá rozhodnout o indikaci chemoterapie. Studie TAILORx prokázala, že pacientky s nízkým nebo středním recidivovým skóre nemají z chemoterapie klinický přínos. Nicméně test poskytuje primárně binární rozhodnutí a jeho biologická informační hloubka je omezená.

Přednášející dále uvedl, že část informací z Oncotype DX lze při kvalitně provedené imunohistochemii do určité míry aproximovat pomocí klinicko-patologických parametrů (ER, PR, HER2, Ki-67, velikost nádoru), což může sloužit jako předběžný screening zejména v prostředích bez dostupnosti genomických testů.

Test MammaPrint a biologická stratifikace rizika

Test MammaPrint je založen na analýze 70 genů a poskytuje hlubší biologickou informaci o nádoru. Na rozdíl od Oncotype DX umožňuje rozdělení pacientek do čtyř rizikových kategorií: ultra-low risk, low risk, high-1 a high-2.

Data ze studie MINDACT a následné analýzy reálné klinické praxe ukazují, že existuje významná skupina pacientek s ultra-low risk genomickým profilem, které mají vynikající dlouhodobou prognózu i při minimální nebo žádné systémové léčbě. Tyto pacientky mohou mít přitom klinicky nepříznivé znaky, jako je vyšší stadium, pozitivní uzliny nebo mladší věk.

Naopak skupina MammaPrint high-2 představuje biologicky odlišnou entitu. Tyto nádory jsou vysoce proliferativní, vykazují poruchy reparace DNA a chovají se podobně jako triple-negative karcinom prsu. U této skupiny je pozorována vysoká míra patologické kompletní odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii a významný přínos z antracyklinů i imunoterapie. Skupina high-1 naproti tomu z intenzivní chemoterapie klinický přínos obvykle nemá.

Predikce odpovědi na léčbu a budoucí směřování

Antracykliny a taxanová chemoterapie

Přednášející se podrobně věnoval otázce skutečného přínosu antracyklinů v léčbě časného ER-pozitivního karcinomu prsu. Připomněl výsledky metaanalýz, které historicky prokázaly superioritu antracyklinových režimů oproti CMF, avšak zdůraznil, že přímé srovnání antracyklinů s moderní taxanovou chemoterapií zůstává problematické.

Studie ABC, kombinující několik klinických studií porovnávajících režimy TC versus ACT, ukázala numericky nižší počet recidiv ve skupině s antracykliny, avšak tento přínos byl vyvážen zvýšenou mortalitou související s kardiotoxicitou a sekundárními hematologickými malignitami. Tyto výsledky podtrhují nutnost přesné identifikace pacientek, které z antracyklinů skutečně profitují.

Analýzy z databáze FLEX ukazují, že pacientky s genomickým profilem MammaPrint high-2 mají z antracyklinů klinicky významný přínos, zatímco u skupiny high-1 nebyl tento benefit pozorován. Tato biologická stratifikace je nyní reflektována i v doporučeních NCCN.

Imunoterapie u ER-pozitivního karcinomu prsu

Imunoterapie je etablovaným standardem u triple-negative karcinomu prsu. Otázkou zůstává její role u ER-pozitivního onemocnění. Studie KEYNOTE-756 ukázala, že přínos imunoterapie je omezen především na podskupinu pacientek s nízkou expresí estrogenového receptoru a vyšším CPS skóre.

Data ze studie I-SPY a dalších analýz ukazují, že pacientky s genomickým profilem MammaPrint high-2 dosahují výrazně vyšší míry patologické kompletní odpovědi při přidání imunoterapie k chemoterapii, zatímco u skupiny high-1 je tento efekt minimální. Na základě těchto poznatků probíhá randomizovaná studie SWOG 2206, která hodnotí přínos imunoterapie u této specifické biologické podskupiny.

Inhibitory CDK4/6 v adjuvantním nastavení

Samostatnou a klinicky mimořádně významnou otázkou je indikace adjuvantní léčby inhibitory CDK4/6 u pacientek s časným ER-pozitivním karcinomem prsu. Tato léčba je spojena s významnými náklady i toxicitou, a proto je klíčové přesně definovat skupinu pacientek, které z ní skutečně profitují.

Přednášející představil data založená na 11genové signatuře asociované s citlivostí či rezistencí k inhibitorům CDK4/6. Analýza databáze FLEX ukazuje, že profily rezistentní k CDK4/6 inhibitorům se téměř výhradně vyskytují u pacientek s genomickým profilem MammaPrint high-2. Tyto nálezy naznačují, že MammaPrint high-2 může nejen identifikovat pacientky vhodné k intenzivní systémové léčbě, ale potenciálně také ty, které z adjuvantní léčby inhibitory CDK4/6 nebudou profitovat.

Tato hypotéza je v současnosti ověřována na větších klinických souborech a představuje jeden z klíčových směrů dalšího vývoje personalizované léčby.

Predikce odpovědi na léčbu a budoucí směřování

Na základě rozsáhlé databáze reálných klinických dat (FLEX) bylo možné analyzovat vztah mezi genomickým profilem nádoru, odpovědí na neoadjuvantní léčbu a dlouhodobými klinickými výsledky. Výsledky ukazují, že genomické testování může sloužit nejen k rozhodnutí o indikaci chemoterapie, ale také k predikci přínosu konkrétních terapeutických modalit, včetně antracyklinů, imunoterapie a potenciálně i inhibitorů CDK4/6.

Přednášející uvedl, že budoucnost směřuje k jednomu komplexnímu genomickému testu prováděnému již z core-biopsie, který by umožnil integrované rozhodování o typu a intenzitě systémové léčby ještě před zahájením terapie.

Diskuse

Otázka 1

Je test MammaPrint použitelný také u žen před menopauzou?

Odpověď: Ano. Analýza databáze FLEX, zahrnující přibližně 5 000 premenopauzálních pacientek, ukazuje, že transkriptomický profil nádorů je u žen před a po menopauze velmi podobný. Rozdíly nejsou klinicky významné a **test je validní v obou populacích.**

Otázka 2

Preferujete v klinické praxi test Oncotype DX nebo MammaPrint?

Odpověď: Oba testy plní svůj primární účel při rozhodování o chemoterapii. MammaPrint však poskytuje širší biologickou informaci, umožňuje hlubší stratifikaci rizika a predikci odpovědi na různé typy léčby. Pokud je cílem komplexní biologické posouzení nádoru, **preferuji MammaPrint.**

Otázka 3

Kdy by mělo být genomické testování provedeno u pacientek indikovaných k neoadjuvantní léčbě?

Odpověď: Genomické testování by mělo být provedeno vždy před zahájením jakékoli systémové léčby, ideálně z core-biopsie. Neoadjuvantní chemoterapie i hormonální léčba zásadně mění genomický profil nádoru, a pozdější testování proto neodráží původní biologii onemocnění.

Otázka 4

Mohou cirkulující nádorové DNA testy nahradit genomické testování?

Odpověď: Cirkulující nádorová DNA představuje velmi perspektivní nástroj. Data naznačují, že negativita ctDNA po neoadjuvantní léčbě může být silným prognostickým faktorem. V současnosti však stále chybí dostatek robustních prospektivních dat, a genomické testy proto zůstávají standardem.

