

## Přepis přednášky

A Genomic Roadmap for Pre-Operative Surgical Decision Making (HR+/HER2– EBC)

Přednášející: Dr. Eric Brown

Pamatuji si dobu, kdy jsme o systémové léčbě rozhodovali výhradně podle patologických znaků a v podstatě jen podle toho, že pacientka měla karcinom prsu. Téměř každá pacientka dostala systémovou léčbu a téměř každá podstoupila mastektomii. Za svou kariéru jsem ale viděl obrovský posun k lepšímu směrem k deeskalaci léčby, k přesnější medicíně, a z pohledu pacientek také k tomu, že chemoterapii nedostává každý. Za těch 33 let jsme se naučili, že klinické znaky jsou důležité, ale rozhodující je skutečné chování nádoru. Genomika nádoru byla tím, co změny nastartovalo, a stále je jejich hnací silou, a to nejen v chirurgických možnostech, ale i v celkovém managementu pacientek s karcinomem prsu v roce 2026. Z výsledku MammaPrint můžeme získat mnoho informací. Dnes budeme mluvit o chirurgickém plánování. S ohledem na čas jen krátce zmíním i některé další oblasti; rád se k nim vrátím nebo může někdo jiný přednést část o systémové léčbě, která přesahuje chirurgickou problematiku. Mým úkolem dnes ale bylo mluvit o chirurgii. A na závěr vám ještě krátce ukážu, jak testování zavádíme do naší praxe. A samozřejmě pokud budete mít během přednášky jakékoli dotazy, klidně se ptejte. A určitě rád odpovím i na konci. To, co pro naši skupinu učinilo test MammaPrint tak zajímavým, bylo právě to, že pokud znáte něco o jeho vývoji, od samého počátku se tímto zásadně odlišoval od ostatních genomických testů.

MammaPrint je genomický test nádorové tkáně, který pacientky v zásadě klasifikuje na vysoké a nízké riziko. Vznikl na základě systémově neléčených pacientek s karcinomem prsu před mnoha lety v Nizozemsku, u nichž výzkumníci na základě dostupných dat věděli, které si vedly dobře a které ne. U všech těchto nádorů pak provedli analýzu kompletního transkriptomu a identifikovali 70 nejdůležitějších genů, které souvisejí s rizikem recidivy. Zajímavé je, že mezi těmito geny nebyly ER, PR, HER2 ani Ki-67. Signatura se sice dotýká všech deseti hallmarks of cancer, ale ty hlavní markery, na které jsme se léta spoléhali, v ní právě nejsou – a to ji podle mě hned odlišuje. Ostatní testy naopak zahrnují ER, PR a HER2 jako součást svého hodnocení rizika, chcete-li rizikového skóre. Blueprint pak představuje další soubor genů – je jich 80 – a tyto geny hodnotí biologii nádoru.

MammaPrint, tedy 70genový test, vrací výsledek buď jako vysoké, nebo nízké riziko. Existují různé podkategorie vysokého i nízkého rizika, ale obecně řečeno vám test řekne, zda se nádor bude chovat agresivněji, nebo méně agresivně. Blueprint naopak používá 80 jiných genů a molekulárně klasifikuje nádory, které jsme byli zvyklí hodnotit podle ER, PR a HER2 a označovat je jako Luminal A, Luminal B, HER2-like nebo Basal. Blueprint tedy využívá 80 různých genů, aby pacientky přesněji zařadil jako Basal, luminal nebo HER2 typ. Blueprint ve skutečnosti dále zpřesňuje to, co by naznačovalo běžné IHC vyšetření – například silně ER/PR pozitivní a HER2 negativní pacientka by podle vás měla být Luminal A, ale asi ve 23 % případů vyjde Blueprint jinak. Podíváme se nyní na trochu dat, zejména u pacientek v neoadjuvantním režimu, a na to, jak to vstupuje do rozhodování o nejvhodnější léčbě. Když jsme sledovali přežití bez vzdálených metastáz podle tradiční IHC klasifikace, věděli jsme, že hormonálně pozitivní nádory dopadají dobře, triple negativní už ne tak dobře a HER2 pozitivní nádory si díky lepší systémové léčbě vedou lépe než dříve. Pokud ale použijete Blueprint, můžete tuto stratifikaci rozčlenit ještě podrobněji, a znovu platí,

že asi ve 23 % případů výsledek Blueprint není přesně takový, jaký byste očekávali. A když se podíváte na přežití bez vzdálených metastáz podle Blueprint. Takže pacientky s nádory typu Luminal A dopadají nejlépe, zatímco Basal a Luminal B

si nevedou zdaleka tak dobře. HER2 nádory jsou na tom lépe než dříve, ale právě Luminal B jasně vystupuje jako skupina s vyšším rizikem podle Blueprint. Když objednáváte test MammaPrint, můžete jej zadat tak, aby se reflexně doplnil i Blueprint a oba výsledky dostanete současně. Nyní se zaměříme konkrétně na pacientky a chirurgické plánování a budeme chvíli mluvit o neoadjuvantní chemoterapii. Pokud jste ještě neviděli výsledek MammaPrint, vrací se jako High Risk nebo Low Risk, ale skupiny se dále dělí na High 1 a High 2 a na Low a UltraLow – a právě významu tohoto rozlišení se budeme věnovat. A Blueprint, jak jsem říkal, vrací výsledek jako luminal, Luminal A, Luminal B, HER2 typ nebo Basal – tedy podobně, jak jsme zvyklí, ale přesněji díky 80genovému testu Blueprint. Teď si něco řekneme o tom, jak můžeme MammaPrint využít při plánování neoadjuvantní chemoterapie a jak pomocí MammaPrint určit, kdo má větší pravděpodobnost dosáhnout pCR po neoadjuvanci. Kdo může skutečně profitovat z použití antracyklinu v neoadjuvantním režimu, které nádory se mohou chovat podobně jako triple negativní. Kdo má vyšší pravděpodobnost dosažení downstagingu uzlin a kdo může profitovat z aktuálně otevřené klinické studie zkoumající využití imunoterapie. Je ale důležité si od této chvíle pamatovat, že budeme mluvit o pacientkách, které jsou hormonálně pozitivní a HER2 negativní. Takže nemluvíme o IHC triple negativních nádorech. Nebudeme teď mluvit ani o HER2 pozitivních nádorech, ačkoli i tam existuje dost dat pro MammaPrint.

Nyní se soustředíme na hormonálně pozitivní, HER2 negativní onemocnění. Ukážu vám pacientku, kterou jsem viděl – bylo jí 46 let a shodou okolností pracuje jako chirurg. Byl u ní při screeningu zachycen karcinom prsu, klinicky T2, při ultrazvuku cN0. Core-cut biopsie ukázala grade 2, ER 98 %, PR 77 % a HER2 1+. Budeme mluvit o tom, jak nám MammaPrint pomáhá určit její léčebnou cestu. V naší praxi objednáváme MammaPrint z core biopsie prakticky ve 100 % případů. Opravdu věříme, že provedení testu z core biopsie pomáhá plánovat léčbu v neoadjuvanci, ale dává vám i určitý vhled do adjuvantní léčby, a na konci si řekneme i něco o tom, jak to může chirurgům pomoci rozhodnout, u koho by bylo možné sentinelovou biopsii vůbec neprovádět. V první řadě si řekneme, kdo má vyšší pravděpodobnost dosažení pCR oproti jiným pacientkám znovu zdůrazňuji, že jde o ER pozitivní, HER2 negativní nádory. Když jsem se školil, vždy nás učili, že pokud jste pacientka s ER pozitivním, HER2 negativním nádorem a dostanete neoadjuvantní chemoterapii, dosažení pCR nemá tak zásadní význam jako u HER2 pozitivních nebo triple negativních nádorů, protože tyto pacientky dostávají také systémovou endokrinní léčbu. Cílem tedy bylo především nádor zmenšit, a i když jste pCR dosáhli, nepovažovalo se to za natolik významné jako u ostatních agresivnějších podtypů. Studie I-SPY je adaptivní studie, která hodnotí pacientky a léky podávané v neoadjuvantní chemoterapii s využitím MammaPrint do populace vysoce rizikových pacientek.

Pro zařazení do I-SPY tedy musíte mít výsledek MammaPrint High Risk. A z dat studie I-SPY vidíme, že dosažení pCR je skutečně důležité u určité podskupiny ER pozitivních, HER2 negativních pacientek. Pokud tedy ER pozitivní, HER2 negativní pacientky s vysokým rizikem dosáhnou pCR, vedou si výborně. V tomto souboru byla jejich tříletá event-free survival 96 %, tedy stejně dobrá jako u ostatních nádorů, které dosáhly pCR. Naopak v této podskupině hormonálně pozitivních, HER2 negativních, MammaPrint High Risk pacientek, které pCR nedosáhly, byla event-free survival výrazně horší – klesla z 96 % na 81 %. Z toho tedy vyvozujeme, že skutečně existuje skupina pacientek, u nichž je dosažení pCR zásadní, i když jsou ER pozitivní. Proto je v této podskupině velmi důležité identifikovat ty, které budou z neoadjuvance

profitovat, a jak nejlépe pCR dosáhnout. Pokud se zaměříme na pravděpodobnost dosažení pCR, pak při výsledku MammaPrint v oblasti High Risk platí, že High Risk zóna sahá od 0 do -1,0. Tohle jsou data ze dvou studií, včetně NBRST, což je prospektivní studie s více než tisícem pacientek, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii ve 40 centrech. Léčba byla volena podle uvážení ošetřujícího lékaře. Z těchto dat víme, kdo pCR dosáhl a kdo ne. Registr FLEX je probíhající observační studie, do níž bylo zařazeno více než 23 000 pacientek. Jde o pacientky s různými typy karcinomu prsu, u nichž byl proveden MammaPrint. Některé z těchto pacientek dostaly neoadjuvantní chemoterapii a máme i data o jejich výsledcích. V obou studiích vidíte, že oba grafy vypadají téměř jako zrcadlový obraz,

a ukazují nám, že čím negativnější je číslo, tedy čím vyšší je riziko, tím větší je pravděpodobnost dosažení pCR – opět mluvíme o ER pozitivních, HER2 negativních nádorech. Na základě dat z NBRST, I-SPY i FLEX jsme pak byli schopni stanovit rozdíl mezi High 1 a High 2. Hraniční hodnota ve zprávě je -0,57, takže vše negativnější než -0,57 je High 2, zatímco hodnoty mezi 0 a -0,57 představují High 1. Když se tedy podíváte na pacientky, které dostaly neoadjuvantní chemoterapii v těchto třech studiích, vidíte, že se nyní skutečně zaměřujeme na pacientky typu High 2. Ty mají téměř 30% pravděpodobnost dosažení pCR po neoadjuvantní chemoterapii, a to v podstatě bez ohledu na konkrétní použitý neoadjuvantní režim – ale k tomu se ještě za chvíli vrátím. U skupiny High 1 vidíme v zásadě to, co jsem se učil jako typickou míru pCR u ER pozitivních pacientek, tedy kolem 10 % nebo méně. Pacientky High 2 se však jeví jako mnohem vhodnější kandidátky neoadjuvantní chemoterapie, protože jejich míra pCR je zjevně vyšší. Pokud k pCR připočtete i RCB 1, zůstávají čísla v zásadě podobná.

Pacientky High 2 mají vyšší pravděpodobnost dosažení pCR nebo RCB 1 ve srovnání s High 1 a samozřejmě i ve srovnání s Low Risk skupinou. Když k tomu navíc přidáte Blueprint, vidíme ještě jemnější rozdělení. Pacientky High 2, které byly na molekulární úrovni Basal, měly kombinovanou míru pCR a RCB 1 velmi podobnou tomu, co vidíme u klasických IHC triple negativních nádorů. Takže jde o ER pozitivní basal nádory. Dobře si ale vedly i pacientky typu Luminal B High 2. Vidíte, že u nich bylo v součtu více případů RCB 1, než u Basal nádorů, protože podobně jako u triple negativních nádorů u Basal nádorů bývá vyšší podíl skutečně kompletních pCR v rámci celkového součtu pCR a RCB 1. Jaké další informace jsme tedy získali z tohoto rozdělení vysoce rizikových pacientek na High 1 a High 2?

Když se znovu podíváte na pacientky v registru FLEX, což je prospektivní registr, máte k dispozici obrovské množství informací o pacientkách a jejich léčbě. A když porovnáte High 1 a High 2 a jejich míru pCR podle toho, zda jejich chemoterapie antracyklin obsahovala či nikoli, vidíte, že u High 1 byla míra pCR přibližně stejná. To odpovídá tomu, co jsme se všichni naučili, že u ER pozitivních pacientek bývá míra pCR takováto. Když se ale podíváte dál, u pacientek High 2, které dostaly antracyklin, byla míra pCR dramaticky vyšší než u High 1. V této kohortě ve skutečnosti žádná pacientka, která v neoadjuvanci dostala režim TC, nedosáhla pCR. Šlo o více než 200 pacientek a ty, které byly High 2 a dostaly antracyklin, měly zhruba 32% pravděpodobnost pCR. Žádná z pacientek High 2 bez antracyklinu pCR nedosáhla. A když se do těchto dat ponoříte ještě hlouběji a rozdělíte je podle molekulární klasifikace, čísla tomu odpovídají. Pacientky High 2 s molekulárním typem Basal měly při podání antracyklinu pCR až 42 %. V této kohortě naopak bez antracyklinu nedosáhla pCR opět žádná pacientka. U High 2 pacientek typu Luminal B vedl antracyklin k pCR asi ve 22 % případů, opět ve srovnání s nulovou pCR při režimu bez antracyklinu. Bylo by snadné si myslet, že pacientky, které byly molekulárně Basal, měly ER třeba 5 %, 7 % nebo 9 %, tedy to, co jsme dříve před zavedením procent nazývali ER negativitou. Ve skutečnosti však tato data, která loni na ASCO

prezentovala Dr. Cobain, ukazují, že 83 % pacientek typu High 2 mělo ER vyšší než 10 %. To je mnohem více, než bychom očekávali, a jasně to zdůrazňuje, že tyto ER pozitivní Basal nádory můžete přehlédnout, pokud se budete dívat jen na IHC. Mohli byste předpokládat, že jde maximálně o Luminal B, přitom se budou chovat a odpovídat spíše jako klasický triple negativní karcinom prsu. A skutečně, když se podíváte na data ze studie NBRST, hodnotila míru pCR v širším slova smyslu u celé ER pozitivní podskupiny pacientek, ale po překlasifikování pomocí Blueprint je – jak už jsem říkal – asi 23 % případů zařazeno jinak. A to pak vede k úplně jinému rozdělení pravděpodobnosti dosažení pCR. Nejde o oněch zhruba 10 %, jak jsme si dříve mysleli, ale u těchto nádorů může být až 30–35 %. A když se podíváte na význam těchto ER pozitivních Basal nádorů, které se chovají spíše jako triple negativní, tato čísla a oba grafy ukazují přesně to, co byste u klasického triple negativního onemocnění očekávali. Vlevo vidíte ER pozitivní Basal nádory. Pokud dosáhly kompletní odpovědi, vedly si velmi dobře; v této kohortě bylo jejich pětileté celkové přežití přes 80 %. Pokud ale pCR nedosáhly, byla stejně jako u triple negativních nádorů pětiletá míra celkového přežití nižší než 60 %. A když se podíváte celkově na všechny ER pozitivní Basal nádory, dopadaly hůře než ostatní ER pozitivní pacientky a ve skutečnosti o něco hůře i než IHC triple negativní nádory, ať už dostaly neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii.

Za zmínku stojí i něco, co známe u IHC triple negativních pacientek – totiž že u černošské populace je téměř dvojnásobná četnost triple negativních nádorů oproti bílým pacientkám. A když se podíváte na hormonálně pozitivní Basal High Risk nádory podle Blueprint a MammaPrint, vidíte stejný trend. Tento graf zde prezentoval Dr. Reed z Vanderbiltu. Zahrnoval 455 černošských pacientek a více než 2000 bělošek a ukázal dvojnásobnou četnost hormonálně pozitivních Basal nádorů u černošských žen. A je možné, že právě tento dosud nerozpoznaný rozdíl přispívá k horším výsledkům u černošských žen, pokud se vychází pouze z IHC klasifikace a nepoužije se překlasifikování pomocí MammaPrint, konkrétně Blueprint. Z pohledu chirurga je význam downstagingu a downsizingu v tom, že umožňují méně rozsáhlý chirurgický výkon – a vstoupili jsme do éry deeskalace chirurgie, včetně deeskalace chirurgie v axile, tedy od snahy se axilární operaci pokud možno zcela vyhnout až po minimalizaci počtu pacientek, které podstoupí kompletní disekci axilárních uzlin. V souladu s našimi daty o odpovědi podle MammaPrint a Blueprint se podobně vyvíjí i odpověď v axile. V této studii MINT bylo více než polovina genomicky Basal pacientek při vstupu pozitivních v axile a do doby operace po chemoterapii genomicky Basal nádory měly mnohem vyšší pravděpodobnost přechodu k negativním uzlinám, podobně jako HER2 pozitivní nádory. U genomicky Luminal B to bylo o něco méně a u Luminal A, jak bychom očekávali, jen zřídka.

Šlo tedy o pacientky, z nichž mnohé byly původně uzlinově pozitivní, a počet těch, kteří po léčbě vyšly uzlinově negativní, úzce souvisel s mírou odpovědi v prsu u těchto agresivnějších podtypů nádoru. A jak byste čekali, když se podíváte na data z registru FLEX, kde jsme sledovali všechny typy chirurgických výkonů, počet pacientek, které podstoupily disekci axilárních uzlin, byl nižší. Čím vyšší bylo riziko podle Blueprint a MammaPrint, tím častěji docházelo k downstagingu a downsizingu těchto pacientek, a tedy i k menšímu riziku komplikací a morbidit spojené s operací, například lymfedému, pokud provádíte méně rozsáhlý výkon. Jak už jsme zmínili, I-SPY je adaptivní studie u pacientek v neoadjuvanci, do níž byly zaváděny nové léky, a byla v ní provedena i substudie. Ve skutečnosti se pro zařazení do I-SPY používá jiná definice High Risk, ale když se do neoadjuvantního režimu přidala imunoterapie a pacientky se rozdělily na High 1 a High 2, vidíme, že přidání imunoterapie k neoadjuvantní chemoterapii u pacientek s MammaPrint High 1 v podstatě jejich celkovou míru odpovědi nezměnilo. Míra odpovědi byla přibližně stejná, ať už imunoterapii dostaly, nebo ne. Když se ale použily tři různé typy imunoterapie, pacientky s MammaPrint

High 2 měly při přidání imunoterapie k chemoterapii dvou- až trojnásobné zvýšení míry pCR. To vedlo ke vzniku studie SWOG 2206, která je nyní otevřena pro zařazování a v níž jsou pacientky randomizovány. Vstupním kritériem je MammaPrint High 2 a neoadjuvantní chemoterapie, jak ji známe z dat MammaPrint,

včetně antracyklinu, a randomizace pak probíhá mezi ramenem s imunoterapií durvalumabem a ramenem bez imunoterapie. Studie nyní nabírá pacientky. Nevím, zda už nabírá i na vašem pracovišti, ale je to velmi dobrá studie. Znovu připomínám, že mluvíme o ER pozitivních pacientkách typu High 2. K pacientce, kterou jsem vám ukazoval – také se u ní nakonec vrátil výsledek High 2. A pokud si vzpomínáte, její ER bylo 100 %, PR myslím 78 % a HER2 negativní. Upřímně řečeno bych si myslel, že půjde o Luminal A, a jediný důvod, proč jsem věděl, že to tak nebude, byl ten, že je sama lékařka. Tak jsem si říkal, že když je to lékařka, určitě tam bude nějaký háček. A skutečně – byla MammaPrint High 2, zařadila se do studie SWOG a dostala se do ramene s durvalumabem. Radiologicky dosáhla kompletní odpovědi a nedávno podstoupila operaci. Zvolila oboustrannou mastektomii, klinicky byla uzlinově negativní, podstoupila sentinelovou biopsii a všechny uzliny byly negativní; v prsu dosáhla pCR. Ještě se na chvíli dotknu toho, kdo může profitovat z adjuvantní chemoterapie, protože jak většina z vás ví, mnoho – vlastně všechny – studie s genomickými testy byly zaměřeny na deeskalaci léčby; šlo o studie non-inferiority. Otázka zněla: mohu se u těchto pacientek vyhnout chemoterapii a dosáhnout stejného výsledku? Jednou z častých debat na našich multidisciplinárních seminářích bylo, co dělat u pacientek s klinicky nízkým rizikem, ale s výsledkem MammaPrint High Risk.

Jedním z velkých módních slov v oblasti genomiky je prediktivita. A když jsme analyzovali data z registru FLEX s MammaPrint, podívali jsme se na tisíc pacientek spárovaných metodou propensity score. Byly rozděleny do dvou skupin, z nichž polovina dostala chemoterapii a polovina pouze endokrinní léčbu. A z těchto dat jsme zjistili, že u těchto pacientek skutečně dokážeme predikovat benefit chemoterapie podle toho, čím negativnější je jejich MammaPrint index. A to se samozřejmě dále rozděluje na High 1 a High 2, o čemž za chvíli budu mluvit. Jsme tedy přesvědčeni, že u pacientek s MammaPrint High Risk tento test skutečně predikuje benefit chemoterapie. Umění naší práce pak samozřejmě spočívá v kombinaci genomického rizika s klinickým rizikem. A pokud jsou klinicky nízkorizikové, jak nízké to riziko vlastně je a jak velký benefit by mohly získat? Můžete použít jakési pravítko podle MammaPrint indexu konkrétní pacientky. Když to pravítko jednoduše přiložíte na křivku, uvidíte pětileté riziko vzdálené recidivy. Myslím, že na webu Agendie je odkaz na nástroj, který dělá totéž. Objevily se také návrhy mít něco jako kalkulačku rizika, která se s tímto výsledkem propojí a ukáže, jaký by byl relativní benefit chemoterapie u konkrétní pacientky, a následně to v kombinaci s klinickými znaky využijete při rozhovoru s ní. Abych to k tomu dokončil, našli jsme v adjuvantním nastavení stejná data jako v neoadjuvanci, pokud jde o přidání antracyklinů.

Když se podíváte na pacientky z registru FLEX, jsou to nyní pacientky léčené v adjuvanci, vidíte, že pacientky typu High 1 léčené režimy založenými na antracyklinu dopadaly stejně dobře jako pacientky, které dostaly režim bez antracyklinu. U High 2 už ale rozdíl byl patrný. MammaPrint a Blueprint vám tak mohou pomoci identifikovat pacientky, u nichž při adjuvantní léčbě skutečně záleží na volbě chemoterapeutického režimu a které mohou profitovat z přidání antracyklinu. Tato data jsou nyní dokonce zahrnuta i v doporučeních NCCN jako podklad pro zvážení antracyklinu u pacientek typu MammaPrint High 2. A vidíte, že zlepšení výsledků přesahovalo 10% rozdíl v invasive disease-free survival, pokud High 2 pacientky dostaly antracyklin oproti režimu bez něj. Jak jsem už říkal, u High 1 mezi oběma režimy rozdíl nebyl. Než si krátce řeknu, jak jsme MammaPrint zavedli v našem týmu, chci ještě zmínit, že z

MammaPrint lze získat i mnoho informací o endokrinní léčbě, a to zejména u skupin MammaPrint Low Risk a UltraLow. Tato data si můžete u své pacientky prohlédnout a rozhodnout, kdo se může vyhnout chemoterapii – a právě odtud to celé původně začalo. Můžete také posoudit, kdo by mohl profitovat z prodloužené endokrinní léčby; existují analýzy ze studií B-42 a IDEAL, zaměřené na extended endocrine therapy z těchto tkáňových bloků. MammaPrint umí v této oblasti identifikovat skupinu pacientek typu Luminal A Low Risk, které skutečně profitují z dalších pěti let endokrinní léčby.

Existuje ale i skupina, která není jen Low Risk, ale je považována za UltraLow, protože jejich MammaPrint index je vyšší než +0,355. Tyto pacientky patří do skupiny UltraLow a existují data, která ukazují, že si vedou stejně dobře i při pouhých dvou letech endokrinní léčby, a mnohé z nich by v této UltraLow skupině mohly adjuvantní endokrinní léčbu dokonce zcela vynechat. K tomu jsou další data a další slidy, ale s ohledem na čas jsem chtěl jen zajistit, že to zazní, a samozřejmě se můžeme věnovat jakýmkoli dotazům. A teď ještě velmi stručně, než otevřeme prostor pro otázky, jak jsme to v našem týmu zavedli. Jak jsem říkal, fungujeme jako private practice model, takže žádný z lékařů v našem týmu není zaměstnán nemocnicí. Ve skupině máme přes 500 lékařů, je to multispecializační skupina; máme pět breast chirurgů, kteří spadají do naší podskupiny, a 40 klinických onkologů, z nichž 10 se věnuje převážně karcinomu prsu. Máme pracovní skupinu pro karcinom prsu, která se čtvrtletně schází v sestavě klinická onkologie, radiační onkologie a chirurgie. Žádné z těchto rozhodnutí neděláme jednostranně. Ačkoli my chirurgové umíme být dost průbojní, chceme spolupracovat; nechceme nic vnucovat a už vůbec nechceme položit výsledek na stůl klinickému onkologovi a nechat ho přemýšlet proč. Právě my chirurgové býváme obvykle první, kdo pacientku po stanovení diagnózy vidí, ačkoli se to někdy stane i opačně, jen je to méně časté. Klinického onkologa jako prvního. My si ale objednáváme vyšetření z core biopsie už při této úvodní konzultaci. Někteří navrhnou, že v modelu, kde jsou lékaři zaměstnanci nemocnice, by možná workflow umožňoval objednat MammaPrint přímo z patologie, takže když chirurg uvidí pacientku, výsledek už bude hotový. Je to skvělý nápad. V našem týmu ale vidíme pacientky z tolika různých zdravotnických systémů, že by to pro nás bylo opravdu nemožné zavést – ale rozhodně to není špatná myšlenka. Každý týden máme multidisciplinární seminář, kde probíráme všechny otázky týkající se chirurgického plánování, zejména management axily. Diskutujeme všechna neoadjuvantní a v podstatě i všechna adjuvantní rozhodnutí.

Vždy hodnotíme i výsledek MammaPrint. Všichni naši kliničtí onkologové si jsou s tímto testem velmi jistí a ve skutečnosti ho mají raději než kterýkoli test, který používali dříve, právě kvůli množství otázek, na které umí odpovědět. Obzvláště v době, kdy musíme myslet i na nákladovost péče a na to, kolik a za co utrácíme. Tento jediný test nám skutečně poskytuje mnoho informací – chemo nebo bez chemo, benefit z antracyklinu, délku endokrinní léčby, potenciální možnost zkrátit nebo dokonce vynechat část endokrinní léčby. A další data stále přibývají. Pro mě je tento test v podstatě jedinečný – a myslím, že už teď takový je. Máme také klinické studie, které MammaPrint využívají, a v našem týmu máme otevřenou kooperativní studii SWOG. A také studii DEBRA, ve které jsou pacientky po lumpektomii randomizovány k radioterapii nebo bez radioterapie. Vstup je založen na Low Risk výsledku MammaPrint, stejně jako na Low Risk výsledku Oncotype, ale ještě včera v Chicagu si tamní skupina neuvědomovala, že MammaPrint je do DEBRA povolen jako vstupní kritérium – a je. To je tedy potenciálně další otázka, na kterou MammaPrint může odpovědět: kdo by mohl po prs šetřícím výkonu radioterapii vynechat. V našem týmu jsme hodně diskutovali i o tom, kdo může vynechat sentinelovou biopsii.

Určitě jsme už zavedli závěry nejnovějších studií SOUND a INSEMA, které se týkají vynechání sentinelové biopsie, ale MammaPrint nám v tomto rozhodování pomáhá – a rád k tomu odpovím na případné otázky. V zásadě používáme chirurgický nález k posouzení, zda by stav uzlin změnil klinický obraz pacientky, a v takové situaci může být výsledek MammaPrint zásadní. Když máme výsledek MammaPrint k dispozici předem, můžeme rozhodnout, u koho má skutečně smysl vyšetřit sentinelovou uzlinu, protože pokud by byla pozitivní, mohlo by to pacientku posunout do skupiny pro chemoterapii, zatímco při negativním nálezu by se chemoterapii mohla vyhnout. Ještě k aplikacím studie DEBRA – pokud o ní nevíte, vyžaduje provedení sentinelové biopsie a negativní nález pro zařazení. To je tedy něco, o čem s pacientkami mluvíme. Pokud nechcete sentinelovou biopsii, nemůžete se do studie DEBRA zařadit. Rozhovor je tím pádem o něco složitější, ale právě takto náš tým rozhoduje u pacientek, které se vrátí jako Low Risk a mohly by být pro studii DEBRA způsobilé. A upřímně řečeno většina pacientek říká: nevádí mi podstoupit radioterapii, raději mi ale neodebírejte uzlinu. Máme v našem týmu velké štěstí, že k nám každý rok přijíždí Dr. Audeh a prezentuje aktualizace za uplynulý rok. Tyto diskuse pak vedou ke změnám v našich workflow a úpravám toho, jak pacientky hodnotíme a léčíme. Máme opravdu velmi spolupracující vztah a jsme za to vděční. V našem týmu máme i vlastní radiační onkology a vlastní radioterapeutická pracoviště.

Takže dokážeme opravdu dát dohromady všechny, kdo se na léčbě podílejí, a zajistit, aby všichni byli na stejné vlně a měli stejný pohled na jakoukoli novou léčbu, kterou zavádíme. Tím tedy skončím; myslím, že jsem se zastavil přesně v čase, kdy jste chtěli, možná o minutu či dvě později, ale velmi rád odpovím na jakékoli otázky. A znovu se omlouvám, že jsem se více nedostal k celé oblasti Low Risk, ale dnes jsem se opravdu chtěl soustředit hlavně na chirurgii a chirurgické plánování. Tímto děkuji. Když jsme se začali zabývat daty MammaPrint, zejména daty z neoadjuvance, a pak jsme je rozdělili na High 1 a High 2, tak jako dokonalý příklad poslouží právě pacientka, kterou jsem prezentoval.

Mohla to být přesně ta pacientka, u níž bychom řekli: víte co, je silně ER/PR pozitivní, HER2 negativní, možná ani chemoterapii nepotřebuje, je premenopauzální, nádor je jen lehce přes dva centimetry, a šli byste rovnou k primární operaci. Pokud ale uděláte MammaPrint a vyjde High 2, po primární operaci už pacientka není způsobilá do této studie a víme, že imunoterapii po odstranění nádoru už podávat nebudete. Benefit antracyklinu tam sice je, ale já už nemám možnost nádor zmenšit. A možná ještě důležitější je, že si pacientka zvolila mastektomii. Pokud bych provedl primární operaci, víme, že i při negativním ultrazvuku axily má minimálně 10 % takových pacientek mikroskopické postižení uzlin. Taková pacientka by pak mohla být indikována k pooperační radioterapii po mastektomii. A jakkoli jsou radiační onkologové v postmastektomické radioterapii stále lepší, plastickým chirurgům z toho běhá mráz po zádech, protože zejména u implantátové rekonstrukce mohou vznikat potíže. Naopak pokud máte MammaPrint už z core biopsie a předem jste ji identifikovali jako vysoce rizikovou pacientku, která by profitovala z neoadjuvantní chemoterapie, viděli jsme, že downstaging axily byl přes 40 % – a pravděpodobně by byl ještě vyšší, kdybychom nějak uměli předem poznat i mikroskopické postižení při negativním ultrazvuku axily. Takže v době operace už mohou být lymfatické uzliny negativní. Už jen z tohoto důvodu si myslím, že je pro chirurga zásadní mít MammaPrint z core biopsie, protože mi pomáhá při chirurgickém rozhodování.

A ještě na chvíli k Low Risk pacientkám. V našem týmu si myslíme, že u některých pacientek je potřeba downstaging. U High Risk pacientek je to jasné. Ale když máte Low Risk pacientku a výsledek operace nezmění potřebu či nepotřebu chemoterapie, pak souhlasíme se studiemi SOUND a INSEMA, že není

důvod odebírat uzlinu. Pokud tedy udělám MammaPrint z core biopsie a vyjde High 2, a vezmeme třeba typickou pacientku z konceptu Choosing Wisely starší 70 let, přičemž podle mě do této kategorie mohou spadat tři nebo čtyři různé typy žen, vezměte si třeba 72letou pacientku, která hraje třikrát týdně tenis a nemá žádné komorbidity. Kdyby u ní vyšel High 2, uzlinu bych vyšetřil, protože pokud by byla pozitivní, museli byste po primární operaci zvažovat adjuvantní chemoterapii. A pokud se už při vstupu prezentuje větším nádorem a vyjde High 2, museli byste zvažovat i neoadjuvantní léčbu. Pokud jde ale čistě o nodální chirurgii, na druhé straně, když mám 59letou pacientku s nádorem 1,9 cm, která je ER/PR pozitivní, HER2 negativní, a myslím si, že je ideální kandidátkou podle SOUND k vynechání sentinelové biopsie, a MammaPrint udělám až následně z operačního preparátu a vrátí se jako High 1 nebo High 2, konkrétně třeba High 1, klinický onkolog mi řekne: nádor je malý, mám jí dát chemoterapii? Přál bych si mít výsledek uzliny. Přitom bychom se jen na základě klinicko-patologických parametrů domnívali, že do kritérií zapadá.

Když ale mám MammaPrint k dispozici předem a výsledek je Luminal A, pak víme, že pravděpodobnost, že by pacientka s negativním ultrazvukem axily měla více než tři pozitivní uzliny, je prakticky nulová. Vynechání sentinelové biopsie je pak u těchto pacientek pro mě mnohem komfortnější, protože i kdyby v uzlině bylo mikroskopické poškození, u Low Risk MammaPrint na základě dat studie MINDACT není z chemoterapie žádný benefit. A znovu – když jsme to probírali v pracovní skupině, chtěli jsme mít jistotu, že to neovlivní naše radiační onkology, a ti s vynecháním souhlasili. Takže jsme zavedli SOUND a INSEMA, ale s malou hvězdičkou:

MammaPrint z core biopsie skutečně děláme a pomáhá nám rozhodnout jedním či druhým směrem, zda by odstranění uzliny a její patologie mohly změnit adjuvantní léčbu pacientky. Ano, co se týče našeho používání MammaPrint a Blueprint a dat úrovně 1B, naše kritéria jsou: grade 1 až 3, velikost nádoru do 5 cm a až tři pozitivní uzliny. Jen jsem chtěl upřesnit, protože se na to někdo ptal.