

po 5 letech. Ve skupině s prodlouženým podáváním tamoxifenu byl signifikantně prokázán benefit v parametru redukce rizika recurence o 39% a delší podání tamoxifenu snížilo i riziko úmrtí o 36%. Po 10 letech terapie přetrvává efekt ještě dalších 5 let. Přínos ovariální ablace spolu s použitím inhibitorů aromatázy jako důležitou součástí adjuvantní hormonální léčby premenopauzálních pacientek zkoumaly 2 velké klinické studie SOFT a TEXT.

Studie **SOFT** zařadila 3 066 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu, které byly randomizovány do 3 ramen. Pacientky byly 5 let léčeny samotným tamoxifenem, kombinací tamoxifenu s ovariální supresí nebo kombinací exemestanu s ovariální supresí. Primárním cílem byla délka bezpříznakového období (DFS) (1). Studie **TEXT** randomizovala 2 660 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu do dvou skupin: kombinace tamoxifenu s ovariální ablací versus kombinace exemestanu s ovariální ablací po dobu pěti let. Primárním cílem byl také DFS. Společná analýza obou studií prokázala 8letý benefit v parametru DFS byl 83,2% u pacientek léčených kombinací tamoxifen plus OFS a 78,9% u pacientek léčených pouze tamoxifenem. Ve skupině léčené kombinací exemestan plus OFS byl benefit v parametru DFS 85,9% ve srovnání se 78,9% u samotného tamoxifenu. Po 8letém mediánu sledování má signifikantně vyšší benefit kombinace tamoxifenu a OFS ve srovnání se samotným tamoxifenem v parametrech DFS a OS, ale nebyl nalezen rozdíl v parametru celkového přežití mezi tamoxifenem + OFS a exemestanem + OFS. Zvažovat OFS v kombinaci je vhodné u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání chemoterapie, u pacientek s vícečetným axilárním uzlinovým postižením a u žen mladších 35 let. Ve studii SOFT byla 12letá míra přežití bez vzdálených metastáz 87,8% u exemestanu plus OFS, 86,2% u tamoxifenu plus OFS a 84,8% u samotného tamoxifenu (2). Podle aktualizovaných výsledků těchto studií v roce 2021 existuje významný absolutní rozdíl 1,8% ve 12letém přežití bez vzdálených metastáz ve prospěch exemestanu plus OFS oproti tamoxifenu plus OFS ($P = 0,03$). Po 13 letech sledování nebyl mezi oběma léčebnými rameny pozorován žádný významný rozdíl v celko-

vém přežití. Další rozsáhlá metaanalýza čtyř studií (ABCSG-12, TEXT, SOFT a HOBEO), které zahrnovaly celkem 7 030 premenopauzálních žen s HR+ karcinodem prsu, které užívaly inhibitor aromatázy nebo tamoxifen + OFS. Roční míra recidivy karcinomu prsu byla o pětinu nižší u inhibitoru aromatázy ve srovnání s tamoxifenem ($P = 0,0005$). Hlavní přínos byl pozorován v prvních 5 letech, po 10 letech byla absolutní míra recidivy 14,7% u pacientek léčených inhibitorem aromatázy v kombinaci s OFS oproti 17,5% u pacientek léčených tamoxifenem a OFS.

Genomické testování

Multigenové testy jsou využívány ve snaze individualizovat léčbu pacientek s karcinodem prsu a eskalovat nebo naopak deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky, kde je možné predikovat nízké riziko recidivy a vyhnout se podání chemoterapie, ale též identifikovat pacientky s vysokým rizikem, kde je intenzivní léčba nezbytná. MammaPrint® je 70genový prognostický test, který spolu s dalšími klinicko-patologickými faktory určuje riziko recidivy karcinomu prsu. Klasifikuje pacientky do skupin s nízkým a vysokým rizikem vzniku nádorových metastáz v následujících 10 letech od stanovení diagnózy. Blueprint® 80genový test molekulární subtypizace, který identifikuje základní biologické vlastnosti individuálního karcinomu prsu a poskytuje informace o jeho chování, dlouhodobé prognóze a potenciální odpovědi na systémovou léčbu. OncotypeDX Breast Recurrence Score určuje riziko vzdálené recidivy a přínosu chemoterapie či pouze hormonální terapie. Test používá metodu RT-PCR k měření exprese 21 genů (16 genů souvisejících s rakovinou a pěti referenčních genů). Oba testy jsou určeny pro pacienty HR+, HER2 negativní, s negativními axilárními lymfatickými uzlinami nebo s maximálním postižením tří lymfatických uzlin.

Studie MINDACT

Prognostický význam multigenového testu MammaPrint byl prokázán ve studii MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy), kam byly zařazovány premenopauzální i postmenopauzální pacientky bez postižení uzlin a s posti-

žením jedné až tří lymfatických uzlin. Jednalo se o prospektivní multicentrickou randomizovanou klinickou studii 3. fáze, kam bylo zařazeno 6 693 pacientek ve věku 18–70 let s histologicky potvrzeným invazivním karcinodem prsu (stadium T1, T2 nebo operabilní T3) s maximálně třemi pozitivními lymfatickými uzlinami. U všech nemocných bylo stanoveno riziko recidivy jednak podle klinických rizikových faktorů (pomocí modifikované verze Adjuvant! Online) a s využitím genomického testu MammaPrint. Pacientky s nízkým klinickým a nízkým genomickým rizikem byly léčeny pouze hormonální terapií a pacientky s vysokým klinickým a vysokým genomickým rizikem dostaly chemoterapii na bázi antracyklinů nebo taxanů nebo jejich kombinaci, následovanou hormonální terapií. Tyto dvě skupiny pacientek nebyly randomizovány. Pacientky s diskordantním výsledkem rizika (tj. s vysokým klinickým rizikem, ale nízkým genomickým rizikem, a s nízkým klinickým rizikem, ale vysokým genomickým rizikem) byly randomizovány do 2 ramen, s chemoterapií nebo bez chemoterapie, vždy s hormonální léčbou. Primárním cílem bylo posoudit míru přežití bez vzdálených metastáz (DMFS) po 5 letech ve skupině pacientů s vysokým klinickým a nízkým genomickým rizikem, kteří nedostali chemoterapii. Populace diskordantní skupiny pacientů s nízkým klinickým a vysokým genomickým rizikem nebyla 4x menším rozsahem vhodná pro zpracování statistické signifikance.

Po primární analýze po 5letém sledování bylo u žen vysokého klinického a nízkého genomického rizika 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; $p = 0,08$). Po 8letém sledování bylo v této skupině dosaženo DMFS 95,1%. Studie MINDACT tak prokázala, že téměř polovina pacientek s klinicko-patologickými znaky vysokého rizika vzdálené recurence byla překlasifikována na genomicky nízkorizikové, kterým není nutné podat adjuvantní chemoterapii bez dopadu na výsledky léčby. Při analýzách pacientek s klinicky vysokým rizikem/genomicky nízkým rizikem podle věku zjistili zkoušející, že u pacientek starších 50 let