

Strategie využití Ki67 a multigenových testů jako okna příležitosti v léčbě časného HR+/HER2– karcinomu prsu v klinické praxi

Strategies for utilizing Ki67 and multigene assays as a window of opportunity in the treatment of HR+/HER2– early breast cancer in clinical practice

Bielčíková Z.^{1,2}, Zimovjanová M.¹, Kindl J.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Onkologická ambulance, Nemocnice na Františku, Praha

Souhrn

Úvod: Window of Opportunity (WoO) je strategie testování citlivosti nemoci na hormonální terapii (HT) srovnávající růstovou aktivitu (Ki67) nemoci před (z biopsie) a po HT (z resekátu). Vedle standardních klinicko-patologických parametrů a multigenových testů (MGAs) je WoO dalším prognostickým markerem hodnotícím riziko recidivy časného lumenálního karcinomu. Zde reportujeme parciální výsledky studie zaměřené na praktické využití WoO v klinické praxi.

Metody: Jedná se o prospektivní nerandomizovanou akademickou studii iniciovanou v lednu 2025 ve VFN v Praze. Nemocným s časnými lumenálními karcinomy prsu indikovaným k primárnímu chirurgickému výkonu byla nabídnuta HT v podobě inhibitoru aromatázy (IA), tamoxifenu (TMX) nebo kombinace TMX/IA + LHRH analogu v trvání 10–30 dnů. Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67 podle standardních klinicko-patologických parametrů, event. MGA. **Výsledky:** Do studie bylo mezi 1. lednem a 31. prosincem 2025 zařazeno 49 žen s věkovým mediánem 59 let, z nichž 15 bylo premenopauzálních. Medián trvání předoperační HT dosáhl 21 dnů. Pacientky byly rozděleny na klinicky níže rizikové (C_low; skupina 1, n = 29) a vysoce rizikové (C_high; skupina 2, n = 20) dle Adjuvant! Online. Klinicko-patologické parametry asociovaly s klinickým rizikem a odpovědí na léčbu (statistický výpočet nebyl iniciován). Podíl responderek (RES), u kterých byl zaznamenán pokles Ki67 v rámci strategie WoO, byl vyšší ve skupině C_low. MGA byl indikován celkem u 11 pacientek, největší význam měl u nemocných s C_high. Přínos strategie ve volbě adjuvantní léčby byl nejvyšší u RES. Nahrazení MGA strategií WoO musí být dále verifikováno; nejvyšší ambici má u C_low doprovázeného poklesem Ki67. Potřeba adjuvantní chemoterapie u non-RES vyžaduje další data z velkých studií. **Závěr:** Strategie WoO pomáhá v hodnocení rizika rekurence nemoci a volbě adjuvantní terapie. Studie pokračuje zařazováním nemocných s vyšší výchozí hodnotou Ki67 v době diagnózy.

Klíčová slova

časný lumenální karcinom prsu – Window of Opportunity – Ki67 – multigenové testy – adjuvantní terapie, prognóza

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

zuzana.bielcikova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 4. 2026

Přijato/Accepted: 22. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026266

Summary

Introduction: Window of Opportunity (WoO) is a strategy for testing tumor sensitivity to endocrine therapy (ET) by comparing proliferative activity (Ki-67) before treatment (from a biopsy) and after short-term ET (from a surgical specimen). In addition to standard clinicopathological parameters and multigene assays (MGAs), WoO represents an additional prognostic marker for assessing recurrence risk in early luminal breast cancer. Here, we report partial results of a study focused on the practical implementation of the WoO strategy in routine clinical practice.

Methods: This is a prospective, non-randomized academic study initiated in January 2025 at the General University Hospital in Prague. Patients with early luminal breast cancer indicated for primary surgical treatment were offered short-term preoperative ET in the form of an aromatase inhibitor (AI), tamoxifen (TMX), or a combination of TMX or AI with an LHRH analogue for 10–30 days. The primary objective of the study was to establish a workflow for incorporating the WoO strategy into clinical practice, to develop a protocol for the indication of preoperative ET, and to create a protocol for evaluating Ki-67 dynamics alongside standard clinicopathological parameters, and when applicable, MGA results. **Results:** Between January 1, 2025 and December 31, 2025, a total of 49 women were enrolled, with a median age of 59 years; 15 were premenopausal. The median duration of preoperative ET was 21 days. Patients were stratified into low-clinical risk (C_low; group 1, N = 29) and high-clinical risk (C_high; group 2, N = 20) categories according to Adjuvant! Online. The aggressiveness of clinicopathological parameters correlated with clinical risk and treatment response (no statistical analysis was performed). Proportion of responders (RES), defined as patients demonstrating a decrease in Ki-67 within the WoO strategy, was higher among patients with C_low disease. MGA testing was performed in 11 patients and had the greatest relevance in the C_high group. Contribution of the WoO strategy to adjuvant treatment decision-making was highest among RES. Replacement of MGA by the WoO strategy requires further validation; the greatest potential appears to be in C_low patients with a concomitant decrease in Ki-67. The need for adjuvant chemotherapy in non-responders (non-RES) with C_low disease requires further investigation. **Conclusion:** The WoO strategy assists in assessing recurrence risk and guiding adjuvant therapy decisions. The study continues with the enrollment of patients with a higher baseline Ki-67 at diagnosis.

Key words

early luminal breast cancer – Window of Opportunity – Ki-67 – multigene assays – adjuvant therapy, prognosis

Úvod

Luminální nádory tvoří přibližně 70 % karcinomů prsu [1,2]. Hormonální terapie (HT) je základním kamenem léčby časných luminálních nádorů a zahrnuje tamoxifen (TMX) nebo inhibitory aromatázy (IA). U premenopauzálních žen byl ve studiích TEXT a SOFT prokázán prognostický přínos ovariální suprese pomocí LHRH analogů [3], případně chirurgické kastrace [4].

Délka a typ adjuvantní HT se řídí rizikovostí nemocné, přičemž platí, že léková účinnost adjuvantní HT roste ve směru TMX → IA u postmenopauzálních žen a TMX → LHRH + TMX → LHRH + IA u premenopauzálních žen. Pacientky s uzlinovým postižením jsou obecně považovány za rizikovější a je u nich vhodné zvážit prodlouženou adjuvantní HT v délce 5–10 let. V tomto ohledu máme data deklarující význam prolongace TMX až na 10 let, prognostický význam přednostní volby IA v úvodu adjuvantní léčby i přínos přidání IA v délce 2–5 let v návaznosti na léčbu TMX [5–8].

Riziko relapsu onemocnění je určováno především stadiem nemoci a věkem pacientky, přičemž mladší a hormonálně aktivní ženy jsou obecně považovány za rizikovější. Mezi další klinicko-patologické parametry využívané k odhadu rizika recidivy patří histolo-

gický grade, proliferační aktivita nádoru (Ki67), úroveň exprese hormonálních receptorů (ER/PR), exprese receptoru typu 2 pro epidermální růstový faktor (HER2) a přítomnost zárodečné mutace, zejména v genech *BRCA 1* a *2*. Vedle těchto klinicko-patologických parametrů lze pro stratifikaci rizika využít také genomické testy – multigenové testy (multigene assays – MGA). Hlavním cílem MGA je odlišit nádory s nízkým a vysokým rizikem recidivy a pomoci při rozhodování o indikaci adjuvantní chemoterapie. Tyto testy jsou založeny na molekulární analýze genové exprese primárního nádoru získaného z biopsie nebo resekátu a mohou lépe odrážet biologii nádoru než samotné klinicko-patologické parametry [8].

Přínos MammaPrint a Oncotype-DX – testů dostupných v ČR – byl prokázán v prospektivních studiích Tailor-X [9], MINDACT [10] a RX-PONDER [11] a v mnoha retrospektivních klinických studiích, jejichž indikaci a výsledky lze zjednodušeně interpretovat následovně:

- Nádory s nízkým klinickým rizikem (C_low) obvykle nejsou k testování MGA indikovány, protože genomické riziko většinou odpovídá riziku klinickému, jak ukázala studie TAILORx [9]. Testování však lze zvážit při přítomnosti dalších rizikových faktorů, jakými

jsou nejčastěji nízký věk nebo zvýšená hodnota Ki67.

- U nádorů s vysokým klinickým (C_high) a vysokým genomickým rizikem (G_high) je doporučena neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie, nezávisle na menoaktivitě nemocné.
- V případě diskordance klinického (C_high) a genomického rizika (G_low) má u nemocných bez postižení uzlin (N0) nadřazený význam nízké genomické riziko, tudíž chemoterapie není indikována.
- Stejný postup lze aproximovat u postmenopauzálních žen s postižením 1–3 uzlin (N1–3) a nízkým genomickým rizikem dle MammaPrint nebo nízkým až středním rizikem dle Oncotype DX. Naopak u premenopauzálních žen s N1–3 nelze přínos chemoterapie zcela vyloučit. Některé práce přitom naznačují, že její přínos v této situaci nemusí spočívat primárně v cytotoxickém účinku, ale spíše v indukované ovariální supresi [1,12].

Další klinickou proměnnou vhodnou pro posouzení rizikovosti luminálních nádorů je dynamika Ki67 měřená na základě tzv. strategie Window of Opportunity (WoO). Tato strategie spočívá v měření dynamiky Ki67 před operací a po ní jako odpovědi na krátce trvající HT in-

Tab. 1. Definice vysokého klinického rizika dle Adjuvant! Online.

Velikost nádoru (cm)	3,1–5	2,1–5	2,1–5	jakákoliv	1,1–5	jakákoliv
Grade	1	1	2	2	3	3
Počet postižených uzlin	0	1–3	0	1–3	0	1–3

Pozn. Skóre neodlišuje N1 vs. N1mi, to znamená, že nádor T1 (do 2 cm), G2 s mikrometastázou v uzlině je hodnocen jako rizikový.

dikovanou v předoperačním období. Studie POETIC ukázala, že pacientky s nízkou hodnotou Ki67 ($\leq 10\%$) před zahájením léčby i po ní mají lepší prognózu než pacientky, u nichž je Ki67 před léčbou vysoké ($> 10\%$), ale po léčbě klesne na $\leq 10\%$. Nejhorší prognózu mají nemocné, u nichž zůstává Ki67 vysoké před léčbou i po ní ($> 10\%$) [13]. Strategie WoO může být také kombinována s genomickými testy, kdy MGA představuje statický marker a Ki67 marker dynamický. Tento princip byl využit ve studii WSG ADAPT HR+/HER2– [14]. Klíčovým zjištěním bylo, že pacientky s nádory stadia I–III s středním genomickým rizikem (Recurrence Score (RS) 12–25) dle Oncotype-DX, které odpovíděly na strategii WoO, mají dobrou prognózu, přestože dle klinického rizika byly kandidátkami pro chemoterapii.

Strategie WoO je již zmíněna v doporučeních ESMO, její využití v klinické praxi však zatím není široce rozšířeno [8]. Cílem této studie je začlenit strategii WoO mezi standardní postupy používané k hodnocení rizika recidivy u časných lumenálních karcinomů prsu a porovnat její přínos s ostatními metodami na základě systematického sběru klinických a biologických dat o charakteristikách onemocnění a prognóze pacientek.

Metody

Jedná se o prospektivní studii iniciovanou ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze a realizovanou ve VFN a v Nemocnici na Františku (NNF) od ledna 2025. Účast ve studii byla nabídnuta všem ženám s lumenálním HER2–negativním karcinomem prsu, které nebyly multidisciplinárním týmem (MDT) indikovány k neoadjuvantní systémové léčbě. Věk pacientek nebyl limitován.

Zařazovací kritéria zahrnovala invazivní karcinom stadia I–III, známý stav

ER, HER2 a Ki67 a patologické hodnocení Ki67 z biopsie i resekátu na stejném pracovišti patologie. Vylučovací kritéria zahrnovala stadium IV nebo nejasné stadium nemoci, neinvazivní karcinom, nemožnost chirurgického výkonu, např. z důvodu komorbidit, recidivující karcinom prsu, aktivní duplicitní nádorové onemocnění, těhotenství, kojení nebo užívání antikoncepce v době diagnózy, případně kratší než 4týdenní interval od jejího vysazení.

Studie byla schválena Etickou komisí VFN (pod číslem 183/24 S-IV dne 12. 12. 2024) a NNF (pod číslem 310/2024). Podpis informovaného souhlasu zahrnoval souhlas s předoperačním užíváním HT a souhlas s anonymním zpracováním klinicko-patologických parametrů o pacientkách a jejich onemocnění. Součástí studie je rovněž dotazník zaměřený na compliance s užíváním HT.

Pracovní postup zahrnoval následné kroky:

1. indikaci MDT bez přítomnosti pacientky a objednání nemocné k onkologickému vyšetření;
2. podpis informovaného souhlasu a zahájení HT na pracovišti onkologie VFN nebo NNF;
3. zhodnocení pooperační histologie vč. případné indikace MGA z bioptického vzorku;
4. nabídnutí dotazníku zaměřeného na compliance v užívání HT v ročním intervalu.

Datum zahájení a ukončení předoperační HT byl zaznamenán do zdravotnické dokumentace. Premenopauzálním pacientkám byl nabídnut TMX nebo kombinace analoga LHRH s TMX nebo IA. Postmenopauzálním pacientkám byl nabídnut IA nebo TMX. Délka předoperační HT byla omezena na 10–30 dnů. V případě indikace LHRH analoga bylo doporučeno léčbu prodloužit a apliko-

vat i druhou injekci (v den 28). Pacientky pokračovaly v HT pooperačně a v případě, že nebyla indikována chemoterapie, léčba již nebyla přerušována.

Hodnocení zahrnovalo rozdělení nemocných podle:

1. klinického rizika dle Adjuvant Online!;
2. léčebné odpovědi (dynamiky Ki67) na respondérky (RES) a non-respondérky (non-RES);
3. dalších klinicko-patologických parametrů zahrnujících věk, menoaktivitu v době diagnózy, výši exprese ER a PR;
4. potřeby indikace MGA.

Kritéria pro stanovení vysokého klinického rizika reflektuje nástroj Adjuvant! Online (tab. 1). Pokud se klinické a patologické stadium nemoci lišily, pro stanovení klinického rizika bylo upřednostněno stadium patologické. U multicentrických nálezů byl hodnocen největší nádor.

Pro hodnocení odpovědi na léčbu byl jako cut-off pro pooperační hodnotu Ki67 použit práh 10% . Absence poklesu ($Ki67 > 10\%$) byla hodnocena jako non-RES, zatímco pokles nebo zachování nízké proliferativní aktivity $Ki67 \leq 10\%$ byly hodnoceny jako RES. Pokud patolog uvedl Ki67 v rozmezí dvou hodnot, pro hodnocení byla použita vyšší hodnota.

Odpověď na léčbu byla korelována s expresí ER a PR. Expres ER/PR $> 50\%$ byla hodnocena jako vysoká, exprese ER/PR v rozmezí $10\text{--}50\%$ jako střední a exprese ER/PR $< 10\%$ jako nízká. U perimenopauzálních žen byl typ HT volen dle hladiny folikulostimulačního hormonu a estradiolu v krvi.

Indikace MGA zohledňovala úhradová indikační kritéria. Pro napodobení podmínek studie WSG-ADAPT byl v případě potřeby indikován Oncotype-DX. K testování byl použit výhradně bioptický vzorek nádorové tkáně.

Tab. 2. Klinicko-patologické parametry hodnocené skupiny patientek.

	n	%
Soubor hodnocených patientek	49	100
věkový medián (roky)	59	–
premenopauzální	15	31
postmenopauzální	34	69
Histopatologické parametry		
cT1	37	76
cT2	12	24
cN0	48	98
cN1	1	2
blíže nespecifikovaný karcinom	42	86
invazivní lobulární karcinom	4	8
mucinózní karcinom	3	6
ER/PR > 50 %	25	51
ER > 50 % / PR 10–49 %	14	29
ER > 50 % / PR < 10 %	10	20
ER/PR < 10 %	0	0
G1	11	23
G2	31	63
G3	7	14
medián Ki-67 (%)	20	–
Terapie v rámci strategie WoO		
IA	33	67
TMX	6	13
IA/TMX + LHRH	10	20

ER – estrogenový receptor, G – grade, IA – inhibitor aromatázy, Ki-67 – proliferační index, LHRH – analoga gonadoliberinu, PR – progesteronový receptor, TMX – tamoxifen, WoO – Window of Opportunity

Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67, event. MGA. Sekundárním cílem studie bylo hodnocení prognózy nemocných v kontextu prognostického významu dynamiky Ki67 a MGA. V této práci jsou prezentovány parciální výsledky probíhající studie zaměřené na její primární cíle.

Výsledky

Jedná se o prospektivní nerandomizovanou studii zahrnující ženy s lumenálními

nádory prsu diagnostikovanými *de novo* cestou mammacentra VFN nebo Breast Unit Prague ve spolupráci s NNF. V období od 1. 1. 2025 do 30. 12. 2025 bylo do studie zařazeno 49 patientek s věkovým mediánem 59 (37–82) let. Premenopauzální vs. postmenopauzální patientky byly zastoupeny v poměru 15 vs. 34 (s mediánem věku 45 vs. 67 let).

Klinicko-patologické parametry hodnocené kohorty shrnuje tab. 2.

Růstová aktivita nemoci v době diagnózy byla u 67 % (33 z 49) nádorů vysoká (Ki67 > 10 %), s mediánem 25 (15–80) %; u 33 % (16 z 49) nádorů nízká (Ki67 ≤ 10 %), s mediánem 9 (4–10) %.

Převažujícím histologickým typem byl NST karcinom u 86 % (42 z 49) případů. Vysoká exprese ER byla zaznamenána u všech nádorů, přičemž u 45 případů dosahovala 100 %. Nízká exprese PR byla přítomna u 20 % (10 z 49) případů. Celkem 86 % (42 z 49) nádorů vykazovalo v době diagnózy grade 1–2, zbývajících 14 % (7 z 49) grade 3. Všechny nádory dosahovaly velikost do 5 cm a odpovídaly kategorii T1–T2 dle TNM klasifikace. U 48 žen nebylo diagnosticky prokázáno postižení regionálních lymfatických uzlin.

HT podaná v rámci strategie WoO zahrnovala IA u 97 % (32 z 33) postmenopauzálních žen, kombinaci IA + LHRH analoga u 13 % (2 z 15) premenopauzálních žen; TMX samotný u jedné (1 z 33) postmenopauzální ženy a pěti (5 z 15) premenopauzálních žen a kombinaci TMX a LHRH analoga u 53 % (8 z 15) premenopauzálních žen (tab. 2). Medián délky HT byl 21 (9–44) dnů. Prodloužení HT nad rámec protokolu bylo u jedné nemocné s délkou léčby 38 dnů způsobeno čekáním na výsledek genetického vyšetření, u dvou patientek s délkou HT 34 dnů čekáním na chirurgický výkon v letních měsících a u jedné pacientky s délkou HT 44 dnů plánovanou letní dovolenou. Kratší délka HT byla naopak dána potřebou urychlení operace v období vánočních svátků.

Skupina s nízkým klinickým rizikem

Skupinu s nízkým klinickým rizikem tvořilo 29 žen s mediánem věku 60 (37–79) let, s převažujícím zastoupením postmenopauzálních žen (22 z 29). Skupina zahrnovala 93 % (27 z 29) nádorů stadia I, grade 1–2, zbylé nádory představovaly dobře diferencované nádory stadia IIB s klasifikací pT1 pN1.

Podle vstupní hodnoty Ki67 a léčebné odpovědi bylo možné tuto skupinu rozdělit do tří podskupin (tab. 3):

- **Podskupinu 1a**, tedy RES s nízkým Ki67 před léčbou i po ní, tvořilo 12 žen s mediánem věku 68,5 roku. Dominovaly zde nádory typu NST, grade 1 v 67 % případů a grade 2 ve 33 % případů. Nízká exprese PR byla zaznamenána u 17 % případů. Adjuvantní chemoterapie nebyla indikována u žádné pacientky.

Tab. 3. Podskupiny nemocných dle klinického rizika a odpovědi na strategii WoO.

	Medián (roky)	Premeno ženy (%)	Stadium I (%)	Stadium II (%)	PR low (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	Upstaging (%)	CHT
1a n = 12	68,5	3 (25)	12 (100)	0	2 (17)	8 (67)	4 (33)	0	1 (8)	0
1b n = 11	60	1 (9)	10 (90)	1 (10)	1 (9)	7 (64)	4 (36)	0	1 (9)	0
1c n = 6	49	3 (50)	6 (100)	0	2 (33)	1 (17)	5 (83)	0	0	5
2a n = 4	58,5	2 (50)	2 (50)	2 (50)	0	0	4 (100)	0	3 (75)	0
2b n = 5	76	0	0	5 (100)	1 (20)	2 (40)	3 (60)	0	5 (100)	1
2c n = 11	48	6 (54)	3 (27)*	7 (64)*	4 (36)	0	5 (45)	6 (55)	8 (73)	10

*1 pacientka (9 %) ve stadiu IIIA není v seznamu stadií započítána

G – grade, CHT – adjuvantní chemoterapie, PR – progesteronový receptor

- **Podskupinu 1b**, tedy RES s poklesem Ki67 z hodnoty > 10 % před léčbou a Ki67 ≤ 10 % po léčbě, tvořilo 11 žen s mediánem věku 60 let. V této podskupině byla pouze jedna premenopauzální žena. Nádory grade 1 a 2 byly zastoupeny v poměru 64 : 36 %. Nízká exprese PR byla zaznamenána u 9 % případů. Ani v této podskupině nebyla adjuvantní chemoterapie indikována.
- **Podskupinu 1c**, tedy non-RES s hodnotou Ki67 > 10 % před léčbou i po ní, tvořilo šest žen s mediánem věku 49 let. Polovina žen byla premenopauzální. Převládaly nádory grade 2 s nízkou expresí PR, která byla zaznamenána u 83, resp. 33 % případů. Adjuvantní chemoterapie byla indikována u pěti žen.

Skupina s vysokým klinickým rizikem

Skupinu s vysokým klinickým rizikem tvořilo 20 žen s mediánem věku 57,5 (37–82) roku, z nichž 42 % bylo premenopauzálních. Zastoupení stadií bylo následující: 25 % (5 z 20) nádorů bylo ve stadiu I, 40 % (8 z 20) nádorů ve stadiu IIA, 25 % (5 z 20) ve stadiu IIB a 9 % (1 z 20) ve stadiu IIIA. Tento případ byl při klinickém hodnocení veden jako T2 N0.

I tato skupina byla obdobně rozdělena do tří podskupin (tab. 3):

- **Podskupinu 2a** tvořily čtyři pacientky s mediánem věku 58,5 roku. Jednalo se

o nádory gradu 2 ve stadiu I–II. Nízká hodnota Ki67 před léčbou i po ní, vysoká exprese ER, vysoká nebo střední exprese PR byly hlavními důvody pro vynechání adjuvantní chemoterapie.

- **Podskupina 2b** zahrnovala pět postmenopauzálních pacientek s mediánem věku 76 let a nádory stadia II. Nádory grade 1 a 2 byly zastoupeny v poměru 40 : 60 %. Nízká exprese PR byla přítomna u 20 % nádorů. Adjuvantní chemoterapie byla indikována u jedné pacientky s vysokým genomickým rizikem.
- **Podskupinu 2c** tvořilo 11 žen, z toho šest premenopauzálních. Medián věku celé skupiny byl 48 let, u premenopauzálních pacientek 45 (37–48) let. Nádory v této podskupině vykazovaly agresivnější charakteristiky – 36 % mělo nízkou expresi PR, 55 % bylo grade 3, 64 % odpovídalo stadiu II a jeden případ stadiu IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla doporučena všem pacientkám, jedna ji však odmítla (tab. 3).

Srovnání podskupin

Mezi RES v skupinách 1a a 1b převažovaly nádory grade 1, stadia I, podíl nádorů s nízkým PR nepřesáhl 20 %. V podskupinách 2a a 2b převažovaly nádory grade 2, přibližně polovina případů byla

ve stadiu II a podíl nádorů s nízkou expresí PR byl obdobný jako ve skupinách 1a a 1b. Medián věku RES odpovídal převaze postmenopauzálních žen, s výjimkou malé podskupiny 2a.

Non-RES byly častěji premenopauzální; v podskupinách 1c a 2c tvořily přibližně polovinu souboru. Zatímco non-RES ve skupině 1c měly převážně nádory grade 2 a stadia I, ve skupině 2c mělo 55 % nádorů grade 3 a 73 % odpovídalo stadiu II–III.

Počet upstagingů – diskordancí mezi klinickým a patologickým N stadiem – byl u nemocných s nízkým klinickým rizikem (skupina 1) nízký (2 z 29), naopak ve skupině žen s vysokým klinickým rizikem již dosahoval 80 % (16 z 20) (tab. 3).

Potřeba genomického testování

S ohledem na nízký celkový počet pacientek a na data studie WSG ADAPT byl u pacientek indikovaných ke genomickému testování jednotně zvolen test Oncotype DX. Testování bylo provedeno z biotického vzorku, avšak ve 12 z 13 případů až po znalosti patologického stadia, aby bylo možné ověřit splnění indikačních kritérií. Ve všech případech byl biotický materiál pro molekulární testování dostatečný. Přehled indikací a výsledků MGA je shrnut v tab. 4.

Tab. 4. Výsledky MGA dle klinického rizika a odpovědi na HT v rámci strategie WoO.

Podskupina	Stadium a grade	Menoaktivita	Ki-67	RS	CHT
			před operací – po operaci		
1b, RES	pT1c pN0, G2	premeno	20 – 10	20	ne
1c, non-RES	pT1a pN0, G2	premeno	50 – 40	23	ano
	pT1c pN0, G2	premeno	15 – 25	17	ano
	pT1c pN0, G2	postmeno	30 – 15	17	ano
	pT1c pN0, G2	postmeno	20 – 15	23	ano
2a, RES	pT1c pN1mi	premeno	10 – 6	20	ne
2b, RES	pT2 pN1a, G1	postmeno	20 – 5	17	ne
	pT2 pN1a, G2	postmeno	40 – 0	38	ano
2c, *non-RES	pT1c pN0, G2–3	premeno	50 – 15	47	ano
	pT2 pN0, G2–3	premeno	40 – 20	19	ano
	pT2c pN1mi, G2	postmeno	30 – 20	19	ano
	pT1c pN1mi, G2	premeno	25 – 30	38	ne, odmítla

*Výsledek nemocné ve stadiu IIIa není uveden.

G – grade, CHT – adjuvantní chemoterapie, Ki-67 – mitotická aktivita nádoru, non-RES – non-respondérka, RES – respondérka, RS – recurrence skóre dle Oncotype-DX

U pacientek v podskupině 1a (s nízkým klinickým rizikem, stadia I, grade 1–2, s nízkým Ki6 před- i pooperačně) nebylo genomické testování indikováno v žádném případě.

V podskupině 1b byl MGA indikován pouze u premenopauzální pacientky (47 let, s nádorem pT1c pN0, grade 2, s poklesem Ki67 z 20 na 10 %) a hodnota RS 20 byla potvrzením nádorové biologie nevyžadující adjuvantní chemoterapii. Vzhledem ke střednímu genomickému riziku byla pacientka indikována ke kombinované HT s LHRH analogem a TMX.

V podskupině 1c byl MGA proveden u dvou premenopauzální a dvou postmenopauzálních žen. Ve všech případech bylo prokázáno střední genomické riziko. U páté pacientky z této skupiny (bez MGA) jsme předpokládali stejné, střední genomické riziko. Po domluvě s pacientkami byla chemoterapie podána všem pěti ženám z této skupiny.

V podskupině 2a byl MGA proveden u jedné premenopauzální pacientky. Hodnota RS 20 odpovídala střednímu riziku. Vzhledem k nízkému Ki67 a jeho dalšímu poklesu po léčbě nebyla adjuvantní chemoterapie indikována.

V podskupině 2b byly genomicky testovány dvě ženy. Pacientka se středním genomickým rizikem pokračovala adjuvantně v HT, u druhé pacientky bylo zjištěno vysoké genomické riziko a byla indikována k chemoterapii.

V podskupině 2c měly dvě pacientky střední a dvě vysoké genomické riziko. Vzhledem k absenci odpovědi na strategii WoO byla u všech doporučena adjuvantní chemoterapie.

Doporučení pro klinickou praxi

Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67, event. MGA.

Začlenění strategie WoO do klinické praxe je relativně jednoduché. Vyžaduje indikaci MDT a následné objednání nemocné na onkologii k posouzení vhodnosti strategie. Je třeba vyloučit recidivující onemocnění, u něhož lze očekávat agresivnější biologii než u primárního nádoru, a dále ověřit, že pacientka v posledních 30 dnech neužívala žádnou formu HT, která by mohla ovlivnit hodnotu Ki67 a interpretaci výsledků.

Strategie jako taková je vhodná pro všechny nemocné s luminálními nádory stadia I–II. Počet případů stadia III indikovaných k primární operaci je nízký a v našem souboru se klinické stadium III nevyskytlo. Největší přínos strategie WoO se jeví u nádorů s vysokým Ki67 před léčbou a současnou odpovědí na HT. Naopak u nádorů s nízkým klinickým rizikem a nízkým vstupním Ki67 je pravděpodobnost diskordantního nálezu v resekátu nízká, a praktický přínos strategie je proto omezený. Výjimku mohou představovat premenopauzální ženy, nádory s nízkou expresí ER a/nebo PR nebo případy s nejasným nálezem v uzlině nevhodné k biopsii. V našem souboru jsme však dosud neznamenali případ nízkého klinického rizika, u něhož by po strategii WoO hodnota Ki67 vzrostla. U této skupiny proto v rámci akademické studie nebudeme v testování strategie dále pokračovat.

Při hodnocení výsledku strategie WoO je nutno přihlížet ke klinickému riziku nemoci (tab. 5). V případě nízkého klinického rizika a perzistující hodnoty Ki67 ≤ 10 % je strategie WoO potvrzením nízkorizikové biologie nemoci. V případě vstupně vyšší hodnoty Ki67 > 10 %

Tab. 5. Doporučení pro indikaci MGA a adjuvantní chemoterapie dle výsledku strategie WoO.

Klinické riziko	Ki-67 z biopsie (%)	Odpověď na strategii WoO	Indikace MGA	Indikace CHT
nízké	≤ 10	RES non-RES ¹	ne spíše ano	ne chybí data ⁴
	> 10	RES non-RES	spíše ne ² spíše ano ²	ne chybí data ⁴
vysoké	≤ 10	RES non-RES ¹	spíše ne ³ spíše ano	ne chybí data ⁴
	> 10	RES	spíše ano	ne ⁵
		non-RES, premeno non-RES, postmeno	spíše ne spíše ano ²	ano chybí data ⁶

¹ non-RES méně pravděpodobná; pokud se vyskytne, MGA lze zvážit k vyloučení G_high

² zvážit zejména u nádorů s Ki-67 > 30 % k vyloučení G_high

³ testování zvážit u premenopauzálních žen s uzlinovým postižením k vyloučení C_high

⁴ všechny non-RES byly ve studii WSG ADAPT indikovány k CHT; studie zařazovala pouze nemocné, u kterých klinik zvažoval CHT dle cTN, tedy zejména C_high; CHT lze indikovat při G_high dle studie TailorX

⁵ deklarují výsledky studie WSG ADAPT u případů se středním genomickým rizikem

⁶ subanalýza WSG ADAPT neprokázala přínos CHT u postmenopauzálních žen s RS 12–25; otázku dále řeší studie ADAPTcycle

CHT – adjuvantní chemoterapie, Ki-67 – mitotická aktivita nádoru, MGA – multigenový test, non-RES – non-respondérka, RES – respondérka, WoO – Window of Opportunity

doprovázené odpovědí na HT potvrzuje strategie WoO citlivost nádoru na HT a podporuje možnost vynechání adjuvantní chemoterapie bez ohledu na menopauzální status. U nádorů s vysokým klinickým rizikem je však nutno počítat s možností vysokého genomického rizika i u RES, což by strategií léčby zásadně změnilo. Situace u non-RES je méně jednoznačná, protože dosud není dostatečně podložena robustními daty. Zejména non-RES s nízkým klinickým rizikem, případně postmenopauzální ženy s RS 12–25 mohou představovat skupinu ohroženou nadbytečnou chemoterapií. Na druhou stranu horší citlivost na HT v rámci strategie WoO ukazuje na nutnost adjuvantní léčby s pacientkou pečlivě diskutovat.

Strategie WoO má potenciál snížit potřebu genomického testování, zejména tam, kde je nízké klinické riziko doprovázeno léčebnou odpovědí (podskupiny 1a/b) (tab. 5). Jednoznačné doporučení k vynechání MGA nelze formulovat, protože výsledek MGA může napomoci ve volbě režimu chemoterapie a také z důvodu, že takové doporučení dosud není podpořeno prospektivními daty.

Diskuze

Strategie WoO pomáhá u nemocných s časnými luminálními nádory prsu přesněji stratifikovat riziko recidivy, a tím podporuje správnou indikaci adjuvantní léčby a minimalizuje riziko nadbytečné, nebo naopak nedostatečné terapie. Předkládaná akademická studie zavádí strategii WoO do klinické praxe ve VFN v Praze a ve spolupracující ambulanci NNF. Průběžné výsledky ukazují, že tato strategie je snadno implementovatelná, ideálně prostřednictvím MDT, je vhodná pro většinu nemocných s luminálními nádory indikovanými k primárnímu chirurgickému výkonu, s výjimkou pacientek užívajících hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii, neprodluhuje interval do operace a v řadě případů naopak vhodně překrývá dobu mezi biopsií a chirurgickým výkonem. Současně se ukazuje, že v kombinaci se stanovením klinického rizika může u RES zpřesnit volbu adjuvantní léčby a v některých situacích má potenciál snížit potřebu indikace multigenového testování.

Studie může sloužit jako praktický návod pro zavedení této strategie i na

dalších pracovištích v České republice (ČR) a současně jako zdroj poznatků pro interpretaci výsledků. Kromě nemocných s vysokým klinickým rizikem studie testovala strategii také u nemocných s nízkým klinickým rizikem, proto se nejedná o pouhé napodobení studie WSG ADAPT [15]. Strategie WoO bude pravděpodobně informativní také u nemocných ve stadiu III, které jsou předmětem probíhající studie ADAPTcycle [16], nicméně v našem souboru jsme pacientku se stadiem III indikovanou k primární operaci neměli. Z hlediska volby genomického testu jsme s ohledem na nízký počet pacientek a potřebu kontinuity v interpretaci zvolili výhradně test Onco-type DX. Test MammaPrint dosud nedisponuje srovnatelnými daty ve vztahu ke strategii WoO, a není tedy jasné, do jaké míry lze závěry studie WSG ADAPT na tento test přenášet. Samotné molekulární vyšetření bylo provedeno výhradně z biotického materiálu a jeho výtěžnost byla ve sledovaném souboru stoprocentní. V jednom případě byl MGA indikován již před operací vzhledem k úvaze o neoadjuvantní chemoterapii, ve všech ostatních případech byl indikován až po

znalosti patologického stadia za účelem ověření splnění indikačních kritérií. Vzhledem k počtu případů upstagingu považujeme tento postup za vhodný, zejména u pacientek s vysokým klinickým rizikem. Ve VFN jsou biopsie uzlin prováděny pouze při suspektním zobrazovacím nález, a upstagingu u nemocných bez podezřelých uzlin se proto nelze tímto přístupem zcela vyhnout.

Na základě strategie WoO byly nemocné rozděleny do šesti skupin podle klinického rizika a odpovědi na krátkodobou HT. Agresivita nádoru s tímto rozdělením zřetelně korelovala. Nádory grade 3 byly prakticky výhradně zastoupeny ve skupinách s vysokým klinickým rizikem, non-RES byly převážně premenopauzální ženy, genomické riziko nepřekvapivě rostlo s klinickým rizikem. Hodnocení WoO tak může upozornit na případy nádorů s nízkým klinickým rizikem, u nichž má smysl doplnit MGA, a naopak může u nemocných s vysokým klinickým rizikem a léčebnou odpovědí podpořit rozhodnutí chemoterapii neindikovat. To je zvláště důležité u premenopauzálních žen s postižením jedné až tří uzlin. Dynamická změna Ki67 prokázala ve studii WSG ADAPT prognostickou hodnotu [15]. V této studii měly RES s RS 12–25 vč. premenopauzálních žen s N0–1 obdobnou prognózu jako nemocné s RS 0–11 (5leté přežití bez známek invazivního onemocnění (5-year invasive disease-free survival – 5y-iDFS = 92,6 vs. 93,9 %; 5leté celkové přežití (5-year overall survival – 5y-OS = 97,3 vs. 98 %). Podobné výsledky nabízí i studie PlanB, kde 5y-iDFS pacientek se středním rizikem léčených chemoterapií dosáhl zhruba 95 % [17], a studie TAILORx, ve které nemocné s nádory pT1–2, N0, RS 11–25, léčené HT ± chemoterapií měly iDFS asi 93 % [9]. Z tohoto důvodu považujeme přínos strategie za nejvyšší u skupiny nemocných s vysokým klinickým rizikem a současnou léčebnou odpovědí. Naproti tomu přínos u non-RES je zatím méně jasný, především pro nedostatek prospektivních dat.

Volba terapie časných lumenálních nádorů je zatížena mnoha proměnnými stejně jako přibývajících léčebnými možnostmi, zahrnujícími zejména inhibitory

cyklin-dependentních kináz (CDKi) v adjuvantní indikaci [18,19]. Genomické testy ukázaly, že biologie nemoci nemusí nutně odpovídat jeho klinickému fenotypu [9–11], a právě mezi nádory s vysokým klinickým rizikem hledáme takové případy, které při nízkém genomickém riziku neprofitují z adjuvantní chemoterapie. Jelikož testování MGA nebylo součástí designu studie MonarchE a ve studii NATALEE bylo limitováno na nemocné s nádory T2 N0, grade 2, korelace genomického rizika s přínosem CDKi u populace s postižením 0–3 uzlin dosud chybí. Stejně tak nebyla součástí designu zmínovaných studií strategie WoO. Studie ADAPTCycle může být v tomto ohledu zásadní, a to nejen pro zpřesnění indikace adjuvantní léčby CDKi u nádorů stadia T2 N0 [16]. Ukazuje se přitom, že v běžné klinické praxi je podíl pacientek s N0 onemocněním vyšší než ve studii NATALEE, stejně jako jejich věkový medián a zastoupení postmenopauzálních žen. Studie NATALEE tak zcela neodráží každodenní klinickou realitu.

Tarantino et al. také reportovali, že u nádorů N0 je oproti studii NATALEE vyšší podíl žen, které nebyly léčeny chemoterapií [20]. Do jaké míry může být chemoterapie nahrazena CDKi a jakou roli v tomto rozhodování může sehrát strategie WoO, by měla dále objasnit právě studie ADAPTCycle [16]. Stávající indikace CDKi zahrnuje zejména nemocné s uzlinovým postižením ve vazbě na chemoterapii. Subanalýza studie NATALEE pacientů neléčených chemoterapií prokázala přínos HT a ribociklibu oproti samotné HT v parametru iDFS (poměr rizik 0,82; 95% interval spolehlivosti 0,47–1,44), i když se jednalo o malou podskupinu pacientů [21].

Výsledky studie WSG ADAPT podporují hypotézu, že pozorovaný přínos chemoterapie u premenopauzálních kohort ve studiích RxPONDER a MINDACT může být alespoň částečně dán jejím endokrinním účinkem, konkrétně navozenou ovariální supresí [9–11]. Vliv věku související s hormonální produkcí ovarií je na tolik zásadní, že jej nelze opomenout ani při znalosti klinického a genomického rizika, které samy o sobě otázku potřeby adjuvantní chemoterapie neřeší uspokojivě [11,22]. Další odpovědi může při-

nést probíhající americká studie OFSET srovnávající chemoterapii následovanou IA a LHRH analogem s HT založenou na ovariální supresi a IA, nicméně výsledky jsou zatím v očekávání [23].

Hormonální aktivita žen s karcinomem prsu se může dynamicky měnit v průběhu léčby; kastrací efekt chemoterapie je ovlivněn její délkou a složením a také ovariální rezervou nemocné [3,4]. Současně nemusí být kastrací efekt LHRH analog u všech nemocných dostatečný, což může mít vliv na prognózu nemoci. A konečně, samotný efekt HT v rámci strategie WoO vykazuje variabilitu; ve studii WSG ADAPT byla odpověď na HT silně závislá na typu podané HT a nejvyšší účinnost byla zaznamenána při použití IA a/nebo jejich kombinace s LHRH analogem [15]. Na základě těchto poznatků by měla strategie WoO u premenopauzálních žen zahrnovat ovariální supresi s cílem maximalizovat pravděpodobnost léčebné odpovědi. V našem souboru byl samotný TMX indikován u 5 z 15 premenopauzálních žen, přičemž čtyři z nich spadaly do skupiny s nízkým klinickým rizikem, jedna nemocná s vysokým klinickým rizikem kombinovanou léčbu odmítla. U 8 z 15 premenopauzálních žen byl TMX kombinován s LHRH analogem, u jedné se jednalo o kombinaci LHRH a IA. Vedle samotného složení HT může mít význam i její délka. Přestože ve studii WSG ADAPT nebyla délka HT v signifikantní korelaci s léčebným efektem, ve studii ADAPTCycle byla délka ovariální suprese u premenopauzálních žen doporučena na 4 týdny [24]. V našem souboru jsme zatím vliv délky a složení HT na léčebnou odpověď neanalyzovali.

Metoda WoO byla ve studii WSG ADAPT HR+/HER2– testována u rizikové populace nemocných, u nichž byla zvažována chemoterapie. Experimentální rameno tvořily pacientky s RS 12–25 a léčebnou odpovědí na strategii WoO, zatímco v kontrolním rameni byly sledovány ženy s RS 0–11 léčené samotnou HT. Non-RES byly v této studii léčeny chemoterapií. 5y-iDFS bylo v experimentálním a kontrolním rameni prakticky shodné (93 %), zatímco u non-RES bylo nižší (90 %). Rozdíl byl přitom tažen především skupinou žen mladších

50 let, u kterých 5y-iDFS dosáhl 89 %. U žen > 50 let byla prognóza non-RES srovnatelná s RES [14]. Přínos chemoterapie u non-RES tak zůstává do značné míry otevřenou otázkou. Podobně jako ve studii WSG ADAPT měla i ve studii RxPONDER skupina postmenopauzálních žen s RS 12–25 a nádory N1 velmi dobrou prognózu. Otevřenou otázkou rovněž zůstává, jak by byl pozorovaný přínos chemoterapie u premenopauzálních pacientek ve studii RxPONDER rozdělen mezi endokrinní RES a non-RES.

Strategie WoO přináší přídatnou informaci, která přirozeně otvírá otázku, zda může v některých situacích nahradit výsledek MGA. Protokol studie proto indikaci MGA nenařizoval, ani naopak neomezil. V našem souboru byl MGA indikován celkem u 13 pacientek, z nichž osm spadalo do skupiny s vysokým klinickým rizikem. Domníváme se, že u RES s nízkým klinickým rizikem lze indikaci MGA v řadě případů bezpečně vynechat. Naopak u non-RES může vyšetření MGA přinést další prognostickou informaci, zejména při hledání pacientek s vysokým genomickým rizikem, které jsou indikovány k chemoterapii nezávisle na výši klinického rizika. Jak však bylo uvedeno výše, dostupná prognostická data u non-RES s RS 12–25 jsou omezená, a význam MGA je proto nutné interpretovat opatrně.

Studie má řadu limitací. Jedná se o průběžné výsledky nepodložené statistickou analýzou, doba sledování je zatím krátká a chybějí data o dlouhodobé prognóze nemocných. Celkový počet pacientek je nízký a dále se snižuje při rozdělení do jednotlivých podskupin. Vzhledem k tomu, že primárním cílem studie bylo vytvoření protokolu pro zavedení strategie WoO do klinické praxe, nebyla indikace MGA pevně definována protokolem, ale byla ponechána na uvážení klinika. Doporučení týkající se indikace nebo vynechání MGA podle výsledku strategie WoO proto nejsou podložena analýzou genomického rizika u všech zařazených nemocných. Dalším omezením je skutečnost, že interpretace výsledků WoO je dostatečně opřena o data studie WSG ADAPT, především u nemocných s vysokým klinickým rizikem, zatímco doporučení ad-

juvantní léčby ve skupině 1c je nutné s pacientkami vždy individuálně diskutovat vzhledem k absenci robustních dat, která by potřebu chemoterapie jednoznačně podporovala, nebo naopak vylučovala.

Za hlavní přínosy studie považujeme její komplexní pojetí. Strategie WoO zde není hodnocena izolovaně, ale v kontextu všech dostupných klinicko-patologických a případně i genomických informací, které běžná klinická praxe nabízí. Právě toto komplexní hodnocení vedlo ke změně protokolu, konkrétně k vyřazení skupiny 1a z dalších inkluzních kritérií, a naopak k posílení indikace MGA, zejména u nemocných ze skupin 1c a 2c. Strategie WoO tak může pomoci predikovat potřebu i výsledek MGA. Studie zároveň může sloužit jako praktický návod pro zavedení této strategie na dalších pracovištích v ČR, a to i s ohledem na její relativní časovou nenáročnost a možnost terapeuticky překlenout období mezi biopsií a operací.

Závěr

Strategie WoO představuje postup založený na krátkodobém podání HT před plánovanou operací časného lumenálního karcinomu prsu. Dynamika Ki67 v reakci na tuto léčbu pomáhá lépe charakterizovat biologii nádoru a zpřesnit rozhodování o adjuvantní léčbě. Základním předpokladem správné interpretace je zařazení nemocné do skupiny s nízkým, nebo vysokým klinickým rizikem podle Adjuvant! Online a následné zhodnocení léčebné odpovědi, na jejímž základě jsou pacientky rozděleny na RES a non-RES.

U nádorů s nízkým klinickým rizikem a vyšší vstupní hodnotou Ki67 má strategie WoO potenciál snížit potřebu genomického testování, pokud je prováděna léčebnou odpovědí. U nemocných s vysokým klinickým rizikem a současnou odpovědí na HT může strategie WoO podpořit rozhodnutí neindikovat adjuvantní chemoterapii, a to i u premenopauzálních žen s omezeným uzlinovým postižením. Naopak u nádorů s vysokým klinickým rizikem bez léčebné odpovědi představuje strategie WoO argument podporující indikaci adjuvantní chemoterapie, zejména u premenopauzálních pacientek. K definitivnímu potvrzení

prognostické a prediktivní hodnoty WoO jsou nezbytná další data, zejména z větších souborů a s delší dobou sledování.

Literatura

- Howlander N, Altekruze SF, Li CI et al. US Incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5): dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Orrantia-Borunda E, Anchondo-Núñez P, Acuña-Aguilar LE et al. Subtypes of breast cancer. In: Mayrovitz HN (ed). *Breast Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications 2022. [online]. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/breast-cancer-subtypes>.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 122–137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348(9036): 1189–1196.
- Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1604700.
- Loibl S, André F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024; 35(2): 159–182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717–729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(25): 2336–2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
- Arboleda B, Bartsch R, de Azambuja E et al. Ovarian function suppression: a deeper consideration of the role in early breast cancer and its potential impact on patient outcomes: a consensus statement from an international expert panel. *Oncologist* 2022; 27(9): 722–731. doi: 10.1093/oncolo/oyac101.
- Smith I, Robertson J, Kilburn L et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1443–1454. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7.
- Nitz UA, Gluz O, Kümmel S et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2– early breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(23): 2557–2567. doi: 10.1200/JCO.21.02759.
- Gluz O, Nitz U, Christgen M et al. Prognostic impact of recurrence score, endocrine response and clinical-pathological factors in high-risk luminal breast

cancer: results from the WSG-ADAPT HR+/HER2– chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(15_suppl): 504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.50.

16. Harbeck N, Gluz O, Christgen M et al. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy comparing endocrine therapy plus ribociclib versus chemotherapy in intermediate-risk HR+/HER2– early breast cancer: ADAPTcycle. *J Clin Oncol* 2022; 40(16 Suppl): TPS609. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS60.

17. Nitz U, Gluz O, Christgen M et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 west german study group (WSG) planb trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573–583. doi: 10.1007/s10549-017-4358-6.

18. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast

cancer (monarche). *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.

19. Slamon DJ, Lipatov O, Nowecki Z et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(12): 1080–1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488.

20. Tarantino P, Rugo HS, Curigliano G et al. Characteristics of real-world NATALEE- and monarchE-eligible populations with HR+/HER2– early breast cancer: a United States Electronic Health Records database analysis. *ESMO Open* 2025; 10(6): 105304. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105304.

21. McAndrew NP, Chia S, Puglisi F et al. 242P – Clinical outcomes in patients with HR+/HER2– early breast cancer (EBC) by prior systemic treatment: a subgroup analysis of the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2024; 35 (Suppl 4): S315–S316. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.185.

22. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MIND-

ACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 476–488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.

23. Mamounas EP, Tang G, Puhalla SL et al. A phase III trial evaluating addition of adjuvant chemotherapy to ovarian function suppression + endocrine therapy in premenopausal women with pN0-1 HR+/HER2– breast cancer (BC) and oncotype recurrence score (RS) ≤25 (OFSET): NRG-BR009. *J Clin Oncol* 2025; 43(16 Suppl): TPS615. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.TPS6.

24. Gluz O, Christgen M, Nitz U et al. Impact of age and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): results from the multicenter ADAPTcycle trial (n= 4,334). *Cancer Res* 2024; 84(9 Suppl): Abstract LBO1-05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS23-LBO1-05.