

Individualizovaný přístup k systémové i lokální léčbě u nízké rizikových pacientek s karcinomem prsu

| Petra Tesařová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Rozšířené použití adjuvantní systémové terapie snižilo úmrtnost na karcinom prsu. Díky screeningu léčíme stále více nemocných s velmi malým časným invazivním nádorem. Bohužel, mnoho pacientů není stále léčeno správně. Podcenění, ale i přecenění a léčebný alibismus může pacientky, zvláště vzhledem k dobré prognóze hormonálně závislého karcinomu prsu, nevratně poškodit. Bylo by tedy velmi užitečné mít spolehlivé prognostické faktory, které by mohly pomoci vybrat ty recidivou nejvíce ohrožené pacientky. Ideální by bylo mít klinicky aplikovatelné prediktivní faktory pomáhající při personalizaci adjuvantní terapie výběrem nejprospěšnější terapie. Taková možnost by měla i příznivý ekonomický dopad.

Prognostický faktor je podle definice schopen poskytovat informace o klinickém výsledku v době diagnózy, nezávisle na terapii. Takové markery jsou obvykle ukazateli růstu, invaze a metastatického potenciálu. Ačkoli stoupá počet nových onkologických markerů, jen malá část z nich má klinické využití. Takový marker musí mít analytickou validitu, klinickou platnost a užitečnost. Takový faktor poskytuje významnou a nezávislou prognostickou hodnotu, ověřenou klinickým testováním, jeho stanovení musí být proveditelné, reprodukovatelné a široce dostupné, s kontrolou kvality a výsledků, tak aby byl lékařem snadno interpretovatelný. Vedle klinických (věk, rasa, stadium nemoci) a patologických prognostických faktorů (typ nádoru, grade, růstová aktivita, exprese některých léčebných cílů – HER2, HR) se stále více klinicky uplatňují i genomové testy.

V posledních desetiletích se riziko systémové i lokoregionální recidivy (LRR) karcinomu prsu (BC) podstatně snížilo.

Bylo prokázáno, že genomové testy zlepšují predikci rizika vzdálených metastáz u karcinomu prsu a identifikují ty pacienty, u kterých lze bezpečně adjuvantní chemoterapii vynechat.

V roce 2017 vyšetřili holandsští výzkumníci pacientky s velmi málo rizikovým časným karcinomem prsu v rámci třech dřívějších klinických studií (NKI295, Transbig a RASTER). Většina nemocných s nízkým rizikem nebyla vůbec léčena adjuvantně, část pacientek nedostávala chemoterapii. Medián sledování byl 18,5; 13,6 a 5 let. U všech nádorových vzorků byl proveden 70genový podpis pomocí testu (MammaPrint®). Pacienti s indolentním karcinomem prsu měli 100% přežití specifické pro karcinom prsu po 15 letech sledování. Tato data ukazují, že pacienti s indolentními karcinomy prsu s hormonální dependencí by se mohly obejít nejen bez chemoterapie, ale i bez hormonální léčby, která je ve srovnání s chemoterapií považovaná za méně toxickou, ale přesto se většinou neobejde bez nežádoucích účinků (1).

Také v rámci dodatečné analýzy pomocí vyšetření nádorových vzorků (MammaPrint®) klinické studie s dvacetiletou dobou sledování, která zahrnovala 652 pacientek s časným karcinomem prsu bez postižení axilárních uzlin (medián věku 62,8 let), mělo 377 pacientek (58%) nízké a 275 (42%) vysoké riziko, zatímco 98 případů (15%) bylo vyhodnoceno jako nádory s ultranízkým rizikem. Po 20 letech měly ženy s vysokým a nízkým rizikem v rámci 70genové analýzy nádoru podle Coxovy analýzy signifikantně vyšší riziko úmrtí na karcinom prsu než ty, které měly riziko stejným způsobem vyhodnoceno jako ultranízké (poměr rizika 4,73 [95% CI 1,38–16,22]) a 4,54 [95% CI 1,40–14,80], v tom-

to pořadí). Po 15 letech nedošlo k úmrtí v rameni s tamoxifenem a ultranizkým rizikem a dvacetileté přežití bylo 97 %, zatímco u neléčených pacientů byla míra přežití 94 %. Statistické hodnocení identifikovalo ultranizké riziko jako nejvýznamnější prediktor přežití bez návratu nemoci. U nádorů, které neměly ultranizké riziko byla nevýznamnějším nepříznivým faktorem velikost nádoru nad 2 cm.

Mezní hodnota minimálního rizika 70genového testu (MammaPrint®), může identifikovat pacienty, jejichž dlouhodobé systémové riziko úmrtí na rakovinu prsu po chirurgickém zákroku je mimořádně nízké. Tyto nemocné by nejspíše nemusely absolvovat systémovou léčbu vůbec (2).

Na jaře 2018 v rámci EBCC konference prezentoval profesor Emiel Rutgers subanalýzu studie MINDACT zaměřenou na pacientky s karcinomy prsu s velmi nízkým rizikem metastazování a lokální recidivy. Studie MINDACT s téměř 7000 pacientek hodnotila význam klinického a genomického rizika pomocí 70genového panelu (MammaPrint®), s cílem najít vodítko pro individualizaci léčby a kritéria pro výběr pacientek vhodných k eskalaci a deeskalaci adjuvantní léčby.

Všechny pacientky zařazené do studie MINDACT se známým klinickým rizikem (C) hodnoceným dle Adjuvant! Online a známým genomickým rizikem (G) pomocí 70-GS byly rozděleny podle typu chirurgického zákroku, který absolvovaly; prs šetřící výkon (BCS – breast conserving surgery) vs. mastektomie.

Rizika

Z 6693 zařazených pacientek podstoupilo 5470 (82 %) BCS a 1223 (18 %) mastektomii, 98 % pacientek po BCS absolvovalo adjuvantní radioterapii (RT) proti 29 % po mastektomii. Rozhodnutí o tom, jakou systémovou léčbu nemocná dostane, byla učiněna na základě klinických charakteristik nádoru (velikost, grade, exprese HR a HER2 a postižení lymfatických uzlin). Kromě toho byla tkáň jejich nádoru vyšetřena pomocí genomového testu se 70 klíčovými geny (MammaPrint®), který prokázal schopnost předpovídat riziko metastazování během dalších let sledování.

Ženy, u kterých bylo klinicky i pomocí genomického testování zjištěno nízké riziko návratu nemoci, adjuvantní léčbu nedostaly, pacientky, u kterých byla obě sledovaná rizika vysoká, byly všechny adjuvantně léčeny chemoterapií, a skupina pacientek s diskordantním výsledkem rizik

byla randomizovaná do kohorty s adjuvantní léčbou a kohorty bez adjuvantní terapie (3). Celkově u 155 pacientů byla zjištěna lokoregionální rekurence jako první událost (120 vs. 35 u BCS a mastektomie), což zahrnovalo 82 (53 %) lokálních, 49 (32 %) regionálních a 24 (15 %) lokoregionálních relapsů.

Pacientky, které podstoupily BCS, měly celkově 2,1% riziko lokoregionální recidivy do pěti let, ale pokud měly nízké genomové riziko, riziko lokoregionální recidivy kleslo na 1,4 %, zatímco pokud měly vysoké skóre, riziko bylo 3,6 %. U žen s mastektomií bylo celkové riziko recidivy 2,5 %, u žen s nízkým genetickým skóre však kleslo až na 0,7 % a u žen s vysokým skóre bylo až 4,9 %. Po úplné statistické analýze byl stupeň a velikost nádoru jediným faktorem významně spojeným s rizikem lokoregionálních recidiv.

Ve skupině pacientů s nízkým rizikem měly multifokální nádory vyšší pravděpodobnost vysoce rizikového profilu 70-GS ve srovnání s unifokálními nádory. U těchto pacientů nebyla zjištěna souvislost mezi multifokalitou tumoru a přežitím bez vzdálené metastázy.

Pacientky s malým lokalizovaným zhoubným nádorem prsu s nízkým gradem a příznivým genetickým profilem mají dobrou prognózu s nízkým rizikem metastatického rozsevu i lokoregionální rekurence do pěti let. Nízké riziko lokoregionální rekurence nesouvisí s typem operace, mastektomií nebo prs šetřícím výkonem s následnou radioterapií.

Genomové vyšetření může identifikovat ženy, které by se mohly bezpečně vyhnout nejen chemoterapii po chirurgickém zákroku, ale možná i radioterapii, léčebným metodám s řadou akutních i oddálených nežádoucích účinků (4).

Pokud radioterapie snižuje riziko lokoregionální recidivy dvakrát až třikrát, můžeme se jí u některých vybraných pacientek s velmi nízkým rizikem úplně vyhnout, míní profesor Rutgers.

Význam studie MINDACT spočívá také v tom, že lokoregionální kontrola po BCS i mastektomii je velmi dobrá. Pravděpodobnost, že se karcinom vrátí, je asi 2 % za pět let po BCS a 2,5 % po mastektomii. Toto velmi nízké riziko je určeno biologickou charakteristikou primárního nádoru, jako je grade, velikost a růstová aktivita, a do jisté míry také věkem, přičemž ženy nad 50 let s pomalu rostoucím karcinomem prsu mají riziko 0,88 % a ženy s agresivnějšími

typy mají za pět let riziko 3,5%. Je třeba si uvědomit, že před 10–15 lety bylo 10% riziko recidivy po 10 letech považováno za normu.

Důležitým poselstvím této subanalýzy je, že dobře provedená prs šetřící operace v rámci adekvátní indikace je v rámci prognózy stejně dobrá jako mastektomie.

MammaPrint® dokáže také identifikovat novou podskupinu pacientek s karcinomem prsu lumenálního typu A na základě 20letého přežití bez návratu nemoci přes velmi omezenou hormonální terapii. Prospektivní randomizovaná studie STO-3 se účastnilo 1780 žen. Pacientky byly randomizovány do skupiny dvouleté léčby tamoxifenem a do skupiny bez systémové terapie. Pacientky léčené tamoxifenem, u kterých se během dvou let neobjevil relaps a které k tomu daly svolení, byly dále randomizovány buď do skupiny s dalšími třemi lety léčby tamoxifenem, nebo do skupiny bez léčby. Zhoubný nádor analyzovaný testem MammaPrint® mělo 652 nemocných, 339 z nich bylo léčeno tamoxifenem a 313 už dál nebylo léčeno vůbec. V této studii bylo u 15% klinicky detekovaných nádorů určeno mimořádně nízké riziko pozdní recurence ve dvacetiletém sledování. Tyto pacientky s nízkým rizikem pozdní recurence mají vynikající 97% specifické přežití u karcinomu prsu 20 let od diagnózy. MammaPrint® je dokáže identifikovat. Není je totiž možné odhalit pouze tradičním histologickým vyšetřením nebo molekulární subtypizací. Identifikace takových pacientek poskytuje další možnost personalizované léčby. Jsou to pacientky s hodnotou MPI > 0,355, které tvořily 26% pacientek s nízkým rizikem pozdní recurence ve dvaceti letech. Většina těchto nemocných (65%) podstoupila pouze dvouletou adjuvantní léčbu tamoxifenem, přesto v tak vysokém procentu přeživaly dvacet let. Data ukazují, že u 20letého BCSS (breast cancer severity score –

skóre závažnosti karcinomu prsu) neexistuje statistický rozdíl (P hodnota: 0,39) mezi pacientkami léčenými a neléčenými tamoxifenem (5).

Když jsme se začátkem devadesátých let poprvé dostali na konferenci o časném karcinomu prsu do St. Gallen, byli jsme překvapeni, že se této, u nás tenkrát dosti vzácné problematice, věnuje celý kongres. Zlepšení záchytu časných stadií karcinomu prsu v dalších letech posunulo náš zájem také k této skupině malých nádorů, jejichž nebezpečnost s ohledem na generalizaci a lokální recidivu potřebujeme co nejpřesněji odhadnout, abychom zvolili správnou léčbu. Chybná adjuvantní indikace se totiž už nedá v budoucnu nikdy napravit.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

e-mail: petra.tesarova@lf1.cuni.cz

Literatura

1. DELAHAYE IJM, DRUKKER CA, DREEZEN C, et al. A breast cancer gene signature for indolent disease. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(2): p. 461–466.
2. ESSERMAN LJ, YAU C, THOMPSON CK, et al. Use of Molecular Tools to Identify Pa-tients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *JAMA Oncol* 2017; 3(11): p. 1503–1510.
3. CARDOSO F, VAN'T VEER LJ, BOGAERTS J, et al. MINDACT Investigators, 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): p. 717–29.
4. RUTGERS E, AALDERS K, PONCET C, et al. Very low risk of locoregional breast cancer recurrence in the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial: Analysis of risk factors including the 70-gene signature. *European Journal of Cancer, Suppl.* 3 (2018) S5–S16.
5. VAN'T VEER, LAURA J, et al. „Tamoxifen therapy benefit for patients with 70-gene signature high and low risk.“ *Breast Cancer Research and Treatment* vol. 166,2 (2017): p. 593–601. doi:10.1007/s10549-017-4428-9

OBJEDNEJTE SI PŘEDPLATNÉ

prof. MEDICÍNA

Čtrnáctideník – odborné fórum pracovníků ve zdravotnictví

PRO
LÉKÁŘE
Roční za 2.000 Kč

ZE ZDRAVOTNICTVÍ

Noviny přinášející aktuální informace ze zdravotnictví a sociální péče



ZE ZDRAVOTNICTVÍ

Noviny přinášející aktuální informace ze zdravotnictví a sociální péče

PRO
NELÉKÁŘE
Roční za 1.700 Kč

Telefon: 225 985 225 (8.00 až 18.00 h)
E-mail: send@send.cz
www.send.cz

