

Které pacientky skutečně profitují z antracyklinů? Role MammaPrint a Blueprint při volbě mezi TC a AC-T

Joyce O'Shaughnessy, MD

Úvod

V tomto rozhovoru Joyce O'Shaughnessy rozvíjí dlouhodobé klinické dilema v léčbě časného ER+/HER2– karcinomu prsu: které pacientky skutečně potřebují antracyklinovou chemoterapii a které lze bezpečně léčit méně intenzivním režimem bez doxorubicinu. Vysvětluje rozdíl mezi režimy TC a AC-T, připomíná vyšší toxicitu antracyklinů včetně dlouhodobých rizik a zdůrazňuje, že po rozhodnutí o indikaci chemoterapie zůstává stále otevřená další klíčová otázka — jak intenzivní léčebný režim zvolit. Právě zde podle ní získávají MammaPrint a Blueprint další praktický význam, protože mohou pomoci zpřesnit výběr patientek, které z přidání antracyklinu skutečně profitují.

Zásadním sdělením je, že skupina MammaPrint High Risk není biologicky jednotná. Data z registru FLEX naznačují, že u podskupiny High 1 jsou výsledky při léčbě režimy TC a AC-T velmi podobné, zatímco u podskupiny High 2 se ukazuje zřetelný klinický přínos intenzivnější léčby s doxorubicinem. Rozhovor tak podporuje pohled, že biologická heterogenita nádoru se promítá i do odpovědi na konkrétní chemoterapeutický režim a že genomická stratifikace může posouvat rozhodování od obecného konceptu „chemoterapie ano/ne“ k biologicky řízené individualizaci její intenzity. Významné je také to, že tato data již reflektuje NCCN ve svých doporučeních.

Přepis

V klinické praxi už dlouho řešíme zásadní otázku: které pacientky s časným ER+/HER2– karcinomem prsu mají skutečný prospěch z antracyklinů, konkrétně z doxorubicinu.

K dosažení co nejlepší šance na vyléčení u časného karcinomu prsu používáme tři hlavní chemoterapeutické léky: doxorubicin, cyklofosamid a jeden z taxanů, tedy docetaxel nebo paclitaxel. Klíčová otázka ale zní, které pacientky skutečně potřebují všechny tři léky a kterým stačí pouze dva. Dvoulékový režim, který v této situaci používáme, se označuje jako TC, tedy docetaxel a cyklofosamid.

Dlouho jsme neměli dostatečně spolehlivá data, která by nám pomohla toto rozhodnutí dělat přesněji. A je to důležité, protože doxorubicin přináší další toxicitu. Pokud pacientce podáme tři chemoterapeutické léky místo dvou, léčba je náročnější a zatížení nežádoucími účinky je vyšší. Kromě toho je s doxorubicinem spojeno i malé, ale reálné dlouhodobé riziko leukémie a srdečního selhání. Toto riziko je sice

nízké, ale i tak bychom chtěli doxorubicin používat pouze u těch pacientek, které z něj budou mít skutečný prospěch.

Je ale důležité zdůraznit ještě jeden krok, který tomuto rozhodnutí předchází. Když máme pacientku s nově diagnostikovaným časným hormonálně pozitivním HER2 negativním karcinomem prsu, první otázka nezní, jakou chemoterapii podat, ale zda bude mít pacientka z chemoterapie vůbec prospěch. Některé ženy totiž mohou být léčeny pouze endokrinní terapií, případně v kombinaci s novějšími inhibitory CDK4/6.

Pro rozhodnutí, kdo bude mít prospěch z chemoterapie a kdo nikoli, již delší dobu používáme nástroje jako MammaPrint nebo Oncotype DX recurrence score. Tyto testy nám pomáhají určit, zda chemoterapii doporučit. Pokud se pro chemoterapii rozhodneme, přichází další otázka: jak intenzivní má být. Zda stačí čtyři cykly režimu TC, nebo zda doporučíme intenzivnější režim AC-T, tedy čtyři cykly AC následované čtyřmi cykly taxanu. To je delší a zatěžující léčba, zahrnující toxický doxorubicin, více léků i více nežádoucích účinků. A právě tady jsme dlouho neměli nástroj, který by nám pomohl přesněji určit, kdo antracyklin skutečně potřebuje.

Právě to bylo cílem analýzy, jejíž data jsme prezentovali v San Antoniu. Vycházeli jsme z rozsáhlé celonárodní studie založené na datech z reálné klinické praxe, známé jako FLEX. Do této studie jsou zařazovány ženy s časným karcinomem prsu různých biologických podtypů, i když většina z nich má ER+/HER2– onemocnění. Jde o pacientky, u kterých ošetřující lékař rozhodl, že je pro ně v rámci standardní péče vhodné provést testy MammaPrint a Blueprint.

Blueprint představuje velmi kvantitativní způsob biologické subtypizace karcinomu prsu. Pomáhá určit, zda jde o luminal A nádor s nižším rizikem a vyšší citlivostí k endokrinní léčbě, luminal B nádor s vyšší proliferací a vyšším rizikem, HER2-driven nádor nebo bazální typ, tedy nádor s biologii podobnou triple-negativnímu karcinomu prsu.

Pokud má pacientka v rámci běžné péče doporučené testy MammaPrint a Blueprint, zařadí se po souhlasu do registru a my následně shromažďujeme veškeré klinické údaje: charakteristiky nádoru, informace o pacientce, způsob léčby i dlouhodobé výsledky. Pacientky pak sledujeme po dobu deseti let, abychom zjistili, jakou léčbu skutečně dostaly, zda zůstaly bez známek onemocnění, zda u nich došlo k recidivě, kdy k ní došlo a v jaké podobě. Cílem je vytvořit velmi robustní soubor dat z reálné klinické praxe. Do registru již bylo zařazeno přes 20 000 žen a celkově se blížíme k 25 000.

Jedním z velmi důležitých výstupů, které jsme v San Antoniu prezentovali, byla podskupinová analýza pacientek ze studie FLEX. FLEX není randomizovaná studie, ale je prospektivní, což znamená, že data jsou sbírána systematicky a dopředu. Pacientky však nebyly randomizovány mezi režimy TC a AC-T, a proto mohly mezi skupinami existovat rozdíly například ve věku, velikosti nádoru nebo postižení uzlin.

K tomu, abychom tyto rozdíly co nejvíce vyrovnali, jsme použili zavedenou statistickou metodu nazývanou propensity score matching, tedy párování podle skóre pravděpodobnosti. Tato metoda pomáhá upravit nerovnováhu mezi porovnávanými skupinami. V naší analýze jsme upravovali zejména věk, velikost nádoru a stav uzlin. Tím jsme vytvořili lépe srovnatelné skupiny pacientek léčených režimem TC a AC-T, zvláště ve skupině High1 a zvláště ve skupině High2. Samozřejmě i nadále mohou existovat jiné rozdíly, které nejsme schopni plně kontrolovat, například komorbidity, ale pro hlavní prognostické faktory tato metoda analýzu významně posiluje.

A právě zde byl výsledek velmi zajímavý. U pacientek s nádory označenými jako MammaPrint High Risk 1 se ukázalo, že na tom byly skupiny léčené TC i AC-T velmi podobně. Po mediánu sledování lehce přes tři roky měly obě skupiny přibližně 95% přežití bez recidivy. To znamená, že v této skupině nezáleželo zásadně na tom, zda pacientky dostaly méně intenzivní režim TC, nebo intenzivnější AC-T s doxorubicinem.

Naopak u pacientek se skupinou High Risk 2 byl rozdíl výrazný. Ženy léčené režimem AC-T si vedly velmi dobře a po třech letech zůstávaly bez recidivy prakticky všechny. Ve skupině léčené režimem TC byl výsledek horší — přibližně 11 % pacientek již do tří let recidivovalo, tedy bez recidivy zůstalo asi 89 % žen. To naznačuje, že právě tato skupina s nejvyšším genomickým rizikem skutečně profituje z přidání antracyklinu.

Z klinického pohledu je to velmi důležité. Znamená to, že pacientkám s nejvyšším rizikem bychom pravděpodobně měli doxorubicin nabídnout, protože bez něj nemají tak dobré výsledky. Na druhou stranu u pacientek ve skupině High Risk 1 je možné, že doxorubicin nutný není.

Zde ale musím zdůraznit svůj osobní názor. Nemyslím si, že bychom už dnes mohli říci, že žádná pacientka s High Risk 1 doxorubicin nepotřebuje. Podle mě musí být rozhodnutí stále individualizované. Je třeba zohlednit nejen genomický výsledek, ale i celkové anatomické riziko, rozsah onemocnění, Ki-67 a celkový klinický obraz. U pacientek s High Risk 1 tedy zatím nejsem připravena říci, že bychom měli doxorubicin plošně vynechat.

Právě proto bude velmi důležité další ověření těchto poznatků v randomizovaných studiích, kde budou pacientky skutečně náhodně rozděleny mezi režimy TC a AC-T. Pokud se i tam potvrdí, že pacientky s High Risk 1 z doxorubicinu nemají žádný významný přínos, pak bude možné přistoupit k bezpečnější deeskalaci léčby. V tuto chvíli ale považuji za správné postupovat individuálně.

Velmi důležitou zprávou je, že NCCN v posledních týdnech tato data zohlednilo. NCCN je ve Spojených státech zásadním zdrojem doporučených postupů a má velký dopad na standard péče i na úhradová rozhodnutí. Nově tedy podporuje využití testů MammaPrint a BluePrint jako nástrojů, které mohou lékařům pomoci při rozhodování, zda pacientce doporučit TC, nebo AC-T — samozřejmě za předpokladu, že jde o

ER+/HER2– onemocnění a že pacientka už byla vyhodnocena jako kandidátka chemoterapie.

To je podle mého názoru velmi důležitý posun, protože poprvé máme nástroj podpořený NCCN, který nám může pomoci přesněji určit, zda pacientka skutečně potřebuje doxorubicin.