

Novinky roku 2017 v léčbě karcinomu prsu

Pertuzumab v adjuvanci

Studie APHINITY, která byla prezentována na konferenci ASCO 2017, zahrnovala léčbu celkem 4 805 nemocných žen, které byly operovány pro HER-2 pozitivní karcinom prsu. Nemocné byly následně léčeny 6–8 cykly chemoterapie (antracyklinový či neantracyklinový režim), následované trastuzumabem a pertuzumabem každé 3 týdny do celkové doby jednoho roku, nebo v druhém rameni byly léčeny 6–8 cykly chemoterapie (antracyklinový či neantracyklinový režim), následovaný trastuzumabem a placebem každé 3 týdny do celkové doby jednoho roku. Ozáření mohlo být zahájeno po ukončení chemoterapie, stejně tak adjuvantní endokrinní léčba. Do studie vstupovaly jak nemocné s pozitivními, jak negativními uzlinami. Hlavním cílem studie bylo monitorovat přežívání nemocných bez známek invazivního karcinomu prsu v jakékoli lokalizaci či smrt nemocné z jakékoli příčiny po adjuvantní léčbě. Sekundárními cíli studie byla kardiální a celková bezpečnost léčby, celkové přežití, přežití bez známek onemocnění (DFI) a kvalita života.

V předběžném hodnocení při mediánu sledování nemocných 45,4 měsíce se po 3 letech v intent-to-treat populaci u 93,2 % nemocných léčených pouze trastuzumabem nevyvinul invazivní karcinom, a to ve srovnání s 94,1 % nemocných, léčených kombinací trastuzumab a pertuzumab – rozdíl 1 %. (HR 0,81; $p = 0,045$) V rukách matematiků i tento malý rozdíl vytvořil 19% pravděpodobnostní diferenci mezi rameny vzhledem k vývoji invazivního karcinomu prsu. V absolutních číslech se rekurence onemocnění objevila u 171 nemocných (7,1 %) ve skupině s pertuzumabem a 210 nemocných (8,7 %) v placebové skupině (HR 0,81; CI 95 %, 0,66–1,0; $p = 0,045$). Znamená to, že pro zabránění relapsu invazivního karcinomu prsu u jedné nemocné bylo třeba léčit 112 nemocných.

Hledání rizikové skupiny

Dvě třetiny nemocných ve studii měly onemocnění s pozitivními lymfatickými uzlinami. Pokud byl benefit kombinace měřen v předdefinované skupině nemocných v závislosti na pozitivitě či negativitě lymfatických uzlin, bylo prokázáno u nemocných s pozitivními uzlinami 23% snížení relativního rizika relapsu u pacientek léčených pertuzumabem oproti placebo (92 % oproti 90,2 %; nestratifikované HR 0,77; $p = 0,019$) s nutným počtem léčených 56 pro zabránění jednomu relapsu. Podobné výsledky byly u třetiny nemocných s nádory bez positivity steroidních receptorů, zde bylo snížení rizika o 24 % v porovnání s placebem, s 3letým DFS (doba bez invazivního onemocnění po ukončení adjuvantní léčby), 92,8 % oproti 91,2 % (nestratifikované HR 0,76; $p = 0,085$).

Toxicita léčby se mezi rameny příliš nelišila s výjimkou průjmů, které byly výrazně častější v rameni s pertuzumabem – 9,8 % stupně 3 proti 3,7 % ve skupině s placebem. Kardiální události byly dvakrát častější u skupiny s pertuzumabem – 17 událostí oproti 8 případům s placebem, i když jejich incidence byla obecně nízká.

Budoucnost adjuvantní anti HER-2 léčby

Ve studii APHINITY tedy jde o jednoznačně pozitivní výsledky ve prospěch kombinace standardní anti HER-2 léčby s pertuzumabem, negativně ovlivněné nepochybně tím, že doba sledování je pro definitivní výsledky adjuvantní studie přece jenom krátká, a to zejména u nemocných s nádory hormonálně pozitivními či s negativními axilárními uzlinami, tedy pacientek s prognosticky velmi pozitivním onemocněním a s nízkým rizikem relapsu.

Na konferenci ASCO 2017 se objevily i kritické hlasy, sice respektující obtížnost získání výsledků v adjuvantní studii u karcinomu prsu, ale poukazující, že pokud by se kombinace pertuzumab a trastuzumab dostala do klinické praxe, pak bude řada nemocných nadléčena (George Sledge, MD, Stanford University Medical Center). Zavedení kombinační anti HER léčby do běžné klinické praxe budou bránit i zvýšené finanční náklady na tuto kombinaci, které jsou v USA odhadovány na 56 000 až 150 500 USD na jednoho pacienta.

Studie APHINITY ukázala na dva významné momenty vývoje adjuvantní léčby u HER pozitivního karcinomu prsu. Za prvé je tato studie zřejmě poslední zahájenou studií v této řadě, prokazující přínos kombinované anti HER-2 adjuvantní terapie na základě pouze jednoho znaku – HER-2 positivity. Druhý moment souvisí s tím prvním, i adjuvantní léčbu bude třeba individualizovat, kombinace trastuzumab + pertuzumab nebude jistě indikována u všech HER-2 pozitivních nemocných, ale pouze u vysoce rizikových. Pro ostatní bude limitujícím faktorem cena a toxicita kombinační léčby.