

# Novinky zo San Antonio Breast Cancer Symposium

**prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., MUDr. Mária Rečková, MUDr. Vladimír Malec, PhD.**

Interná onkologická klinika OÚSA, Bratislava

POKO Poprad

Onkologické oddelenie, NsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**V dňoch 4. až 8. decembra 2012 sa v San Antoniu konalo už 35. každoročné stretnutie „SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium“. Tak ako každý rok, aj teraz sa na ňom zúčastnili tisíce onkológov z celého sveta, aby si vypočuli najnovšie výsledky klinických štúdií, ako aj nové poznatky z experimentálnej onkológie a translačného výskumu.**

Problematika karcinómu prsníka je jedna z kľúčových tém v onkológii a venujú sa jej mnohé medzinárodné kongresy a sympóziá po celom svete. Aj tohtoročné SABCS potvrdilo, že je to najprestížnejšie podujatie svojho druhu. Preto bolo veľmi ťažké vybrať to najlepšie z rôznych sekcií prednášok a posterov. Je to fórum na prezentáciu aktuálneho stupňa progresu, a preto nasledujúci výber je len malý zlomok z celkového počtu prezentovaných prác a je to výber subjektívny. Väčšina prednášok sa zamerala na hormonálnu a biologickú liečbu a zdá sa, že v cytostatickej liečbe momentálne nie je čo zaujímavé povedať.

V kategórii posterov sa objavila aj práca zo Slovenska od autorov z Bratislavy – „Cirkulujúce nádorové bunky a epiteliálno-mezenchymálna premena u pacientov s primárnym nádorom prsníka“. Cirkulujúce nádorové bunky (CTC) boli vyšetřované pred operáciou, pred 1. a pred 2. cyklom adjuvantnej liečby u 36 pacientok s nemetastatickým ochorením. Tieto bunky boli zistené u 36,2 % pacientok. CTC s epiteliálno-mezenchymálnym fenotypom boli pozorované častejšie ako bunky s epiteliálnym fenotypom. Mezenchymálne gény môžu byť zodpovedné za disemináciu ochorenia (1).

Veľmi zaujímavá bola prezentácia výsledkov pokračovania štúdie ATLAS („Adjuvant Tamoxifen – Longer Against Shorter“). Ide o randomizovanú štúdiu fázy III, ktorá porovnávala adjuvantnú liečbu s tamoxifénom u pacientok s hormonálne pozitívnym karcinómom prsníka (BC) v trvaní 5 a 10 rokov. Klinická štúdia sa začala v roku 1996 a je jednou z najväčších adjuvantných štúdií. V štúdiu bolo 6 846 pacientok liečených 5 rokov tamoxifénom, randomizovaných pre pokračovanie v liečbe ďalších 5 rokov alebo pre ukončenie liečby. V štúdiu bolo preukázané signifikantné zlepšenie celkového prežívania (OS) a prežívania bez rekurencie (RFS)

u pacientok v liečebnom ramene s 10-ročným podávaním tamoxifenu. V diskusii odznelo, že v súčasnej ére viacerých možností hormonálnej liečby, do ktorej patrí aj predĺžená adjuvantná liečba s podávaním inhibítora aromatázy, nie je v súčasnosti zrejme, u ktorých pacientok by takáto liečba mala byť indikovaná. S ohľadom na možné významné nežiaduce účinky (NÚ) v zmysle endometriálneho karcinómu (12 % vs 0,4 %) a trombotických komplikácií odzneli názory, že benefit OS v tomto prípade predstihuje existujúcu možnosť NÚ (2).

Porovnanie účinnosti tamoxifenu a letrozolu u pacientok s lobulárnym karcinómom ukázalo, že letrozol má pri lobulárnom karcinóme podobný efekt ako pri duktálnom, kým tamoxifen má pri lobulárnom karcinóme o niečo horší účinok ako pri duktálnom (3). Preto je trend uprednostňovať letrozol u pacientok s lobulárnym karcinómom.

A. Di Leo za kolektív autorov z viacerých krajín, kde bola zastúpená aj Česká republika, predniesol výsledky záverečnej analýzy klinickej štúdie CONFIRM („Comparison of Faslodex in Recurrent or Metastatic Breast Cancer“), ktorá porovnávala rozličné dávkovanie fulvestrantu (500 mg vs 250 mg) u pacientok, ktoré mali rekurenciu ochorenia po predošlej hormonálnej liečbe. Štúdia CONFIRM potvrdila, že celkové prežitie u postmenopauzálnych pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom s pozitívnymi estrogénovými receptormi (ER) bolo o 4,1 mesiaca dlhšie pri dávke 500 mg ako pri podávaní 250 mg fulvestrantu a pri vyššom dávkovaní bola zaznamenaná 19 % redukcia rizika úmrtia, pričom pri vyššom dávkovaní nebolo pozorované zvýšenie toxicity. Preto odporúčaná dávka fulvestrantu v tejto indikácii je 500 mg (4).

Cyklín-dependentné kinázy (CDKs) predstavujú nový cieľ („target“) protinádorovej liečby. Blokovanie progresie bunkového cyklu zabraňu-

jú syntéze bunkovej DNA. Na základe existujúcich predklinických výsledkov poukazujúcich na synergetickú interakciu medzi blokádou estrogénového receptora a inhibíciou CDK 5/6 a prvých preliminárnych údajov z klinickej štúdie fázy I, ktoré boli prezentované na SABCS v roku 2009, bola uskutočnená randomizovaná klinická štúdia fázy II TRIO-18 skúmajúca prídanie PD 0332991, selektívneho inhibítora cyklín-dependentnej kinázy (CDK) 4/6, k prvej liečebnej línii s letrozolom. Do štúdie boli zaradené 2 kohorty postmenopauzálnych ER-pozitívnych/HER2-negatívnych pacientok väčšinou s metastatickým ochorením. Prvá skupina mala 66 a druhá 99 pacientok, ktoré boli vybrané prospektívne a ich nádor bol skrínovaný na potenciálne biomarkery (CCND1 amplifikácia alebo strata p16). Všetky pacientky dostali letrozol a buď PD 0332991 (perorálny selektívny inhibítor CDK), alebo placebo. Preliminárne výsledky ukázali, že pacientky s kombinovanou liečbou mali prežívanie bez progresie (PFS) v trvaní 26,1 mesiaca vs 7,5 mesiaca v ramene so samotným letrozolom. Ak sa analyzovali len pacientky s merateľnou chorobou, odpovedalo 45 % pacientok s kombinovanou liečbou vs 31 % so samotným letrozolom. Merateľný klinický benefit (zmenšenie alebo stabilizáciu tumoru v trvaní aspoň 6 mesiacov) malo 70 % s kombinovanou liečbou vs 40 % so samotným letrozolom. Dôležitým faktorom bola aj veľmi dobrá tolerancia kombinovanej liečby, pričom najčastejšími nežiaducimi účinkami bola neutropénia, leukopénia a únava. Na základe uvedených výsledkov sa v súčasnosti plánuje klinická štúdia fázy III (5).

Disekcia axilárnych lymfatických uzlín (LN) pri karcinóme prsníka s pozitívnymi LN je zatiaľ štandardná metóda. Po neoadjuvantnej chemoterapii (NAC) dochádza v 2 prípadoch z 5 ku konverzii na negatívne LN. Otázka, či stačí po NAC vyšetrenie sentinelovej LN (SLN), je zatiaľ stále otvorená. Hypotézu, že SLN je vhodná metóda na určenie štádia axilárnych LN po NAC LN

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 56–58

pozitívnych pacientok sa podujali overiť v klinickej štúdií ACOSOG Z1071. Cieľom bolo stanoviť pomer falošnej negativity. Zaradili približne 700 pacientok s nádormi v štádiu T0-4 N1-2 M0 a vyšetrili najmenej 2 SLNs. Správne určili stav LN po NAC v 91,2 % prípadov s LN pozitívnym ochorením. Zo 639 pacientok, ktorým sa podarilo identifikovať SLN, 40 % malo kompletnú patologickú remisiu v LN a SLN bola jediným miestom ochorenia v LU v 40 % prípadov. Základnou podmienkou je vyhnúť sa vysokému počtu falošne negatívnych výsledkov, preto autori odporúčajú použiť duálne značenie SLN a resekciu a vyšetrovanie minimálne 2 SLN. Využitie SLN chirurgie pri pacientkach s pôvodne pozitívnymi LN umožní redukovať rozsah chirurgických výkonov v axile, a tým znížiť morbiditu (6).

Chirurgická liečba a rádioterapia predstavujú štandardné liečebné postupy izolovanej lokálnej alebo regionálnej recidívy (ILRR) karcinómu prsníka. Klinická štúdia CALOR („Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent Breast Cancer“) sa venovala problému „adjuvantnej“ chemoterapie (CHT) u pacientok s BC po kompletnej resekcii izolovanej lokoregionálnej recidívy. Je to prvá randomizovaná klinická štúdia takejto „adjuvantnej“ chemoterapie. Do štúdie boli zaradené pacientky s lokálnou recidívou, pacientky so vzdialenými metastázami alebo supraklavikulárnou lymfadenopatiou neboli akceptované. Išlo o veľmi heterogénnu skupinu pacientok. Pri 5-ročnom sledovaní prežívanie bez choroby (DFS) bolo 69 % v skupine s „adjuvantnou“ chemoterapiou vs 57 % v skupine bez „adjuvantnej“ chemoterapie ( $p = 0,045$ ), celkové prežívanie (OS) bolo podobne lepšie v skupine s CHT 88 % vs 75 % ( $p = 0,02$ ). Po absolvovaní „adjuvantnej“ chemoterapie bolo možné podať adjuvantnú rádioterapiu; v prípade hormonálnej pozitivity, hormonálnu liečbu; a v prípade HER2+, anti-HER2 cielenú liečbu. Najväčší prínos bol pozorovaný u pacientok s negatívnymi estrogénovými receptormi. Podľa výsledkov tejto štúdie, i keď bolo do nej nakoniec zaradených iba 162 pacientok, sa ukazuje, že je možné kurabilne ovplyvniť mikrometastatické ochorenie aj v prípade, že iniciálna liečba v tomto cielei zlyhala (7).

Hypofrakcionovaná rádioterapia v liečbe včasného karcinómu prsníka je bezpečná a efektívna podľa 10-ročných výsledkov klinickej štúdie START („Standardization of Breast Radiotherapy Trial“). Dlhodobé sledovanie potvrdilo, že celková nižšia dávka v menšom počte mierne vyšších jednotlivých dávok na frakciu podávaná v kratšom období trvania liečby je prinajmenšom rovnako bezpečná a efektívna ako štandardná 5-týždňová schéma

kuratívnej rádioterapie v liečbe žien s včasným karcinómom prsníka. Výsledky korešpondujú s predchádzajúcimi zisteniami, ktoré už bolo prezentované v minulosti. Celkovo bolo hodnotených 4 451 žien s lokalizovaným ochorením. Štúdia START A porovnávala 50 Gy (25 frakcií počas 5 týždňov) rádioterapie po chirurgickej liečbe vs 41,6 Gy alebo 39 Gy (13 frakcií počas 5 týždňov). START B porovnávala 50 Gy (25 frakcií počas 5 týždňov) vs 40 Gy (15 frakcií počas 3 týždňov). V oboch štúdiách nebol štatisticky významný rozdiel v počte lokoregionálnych relapsov. Najnižšia tkanivová toxicita ako aj negatívny účinok na konzervatívne operovaný prsník boli v START A v ramene 39 Gy (13 frakcií počas 5 týždňov) a v START B v ramene 40 Gy (15 frakcií počas 3 týždňov). Medián sledovania bol 9,3 roka. Podľa autorov štúdie karcinóm prsníka a dávkou limitované normálne tkanivo odpovedajú podobne na veľkosť dávky vo frakcii a nie je žiadna výhoda tradičnej nižšej dávky 2-Gy/frakciu, a preto môžu byť pacientky bezpečne a efektívne liečené celkovou nižšou dávkou a nižším počtom frakcií. Na základe výsledkov autori odporúčili ako štandardnú 3-týždňovú hypofrakcionovanú rádioterapiu v celkovej dávke 40 Gy v 15 frakciách, ktorá je už prakticky štandardnou vo Veľkej Británii a jej použitie sa stáva čoraz častejším aj v iných krajinách (8).

S veľkým záujmom sa očakávala prezentácia definitívnej spojenej analýzy účinnosti klinických štúdií NCCCTG N9831 a NSABP B-31 pri mediáne sledovania 8,4 roku. Potvrdil sa význam trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou. Analýza DFS preukázala 40 % redukciu rizika recidívy (upravený HR = 0,60;  $p < ,0001$ ). Desaťročný DFS bol 73,7 % v ramene AC<sup>®</sup> P + H v porovnaní s 62,2 % v ramene AC<sup>®</sup> P, absolútna redukcia rizika 11,5 %. Ďalšia analýza ukázala najväčší prínos trastuzumabu v redukcii incidencie vzdialených metastáz, 10 % redukcia kumulatívnej incidencie vzdialených metastáz (ako prvej príhody), a to v prípadoch ER-pozitívnych aj ER-negatívnych nádorov. Pri 10 rokoch bola odhadovaná absolútna redukcia rizika úmrtia približne 9 %, OS 84 % v ramene AC<sup>®</sup> P + H v porovnaní so 75,2 % v ramene AC<sup>®</sup> P. Podobná relatívna redukcia rizika pre DFS a OS bola pozorovaná takmer vo všetkých analyzovaných subsetoch pacientok. Konkrétne napríklad pre 60-ročné pacientky a staršie, s veľkými primárnymi nádormi (> 5cm) a tie s 10 pozitívnymi lymfatickými uzlinami mali najväčší prínos pre OS pridaním trastuzumabu k štandardnej adjuvantnej liečbe. Tieto výsledky potvrdili súčasný štandardný liečebný prístup pre pacientky s vysoko rizikovým HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka (9).

Dve klinické štúdie sa zaoberali problémom optimálneho trvania adjuvantnej liečby trastuzumabom.

Klinická štúdia HERA mala zaradených 5 102 žien s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka. Pacientky po absolvovaní chirurgickej liečby, chemoterapie a/alebo rádioterapie boli randomizované na observáciu, 1-ročnú alebo 2-ročnú adjuvantnú liečbu trastuzumabom. Pri mediáne sledovania 8 rokov sa ukázalo, že nemá význam podávať trastuzumab 2 roky oproti 1 roku liečby a znova sa potvrdil zásadný prínos pridania trastuzumabu do adjuvantnej liečby. V sledovanom profile toxicity 2-ročná liečba trastuzumabom sa v primárnom cielei kardiálneho sledovania (symptomatické kongestívne zlyhanie srdca) nelíšila od 1-ročnej liečby, ale v sekundárnom cielei (asymptomatická dysfunkcia srdca) bol rozdiel – 7,2 % pre 2-ročné podávanie vs 4,1 % pre 1-ročnú liečbu. Kardiálne príhody sa vyskytovali počas podávania trastuzumabu a vo väčšine prípadov boli reverzibilné po ukončení liečby. Klinická štúdia HERA potvrdila, že 1-ročná liečba trastuzumabom je štandardnou liečbou pacientok s HER-2 pozitívnym včasným karcinómom prsníka (10).

V klinickej štúdií PHARE sa porovnávala 6-mesačná adjuvantná liečba trastuzumabom s 12-mesačnou liečbou. Primárnym cieľom bolo potvrdenie noninferiority pre DFS kratšieho trvania liečby. Primárna analýza nepriniesla jednoznačný výsledok, dáta nepotvrdili štatisticky významnú inferioritu 6-mesačnej liečby, ale naopak, konzistentný trend superiority 12-mesačnej liečby trastuzumabom – DFS (HR = 1,28) a OS (HR = 1,47). Pri predplánovanej analýze podskupín, predovšetkým so zameraním na ER status a porovnanie sekvenčnej vs kombinovanej chemoterapie, boli výsledky konzistentné s celkovými výsledkami. Výnimkou boli pacientky s ER-negatívnymi tumormi, ktoré dostávali sekvenčnú liečbu, kde boli výsledky v prospech 12-mesačného trvania liečby trastuzumabom (HR = 1,57) (11). Potrebné je dlhšie sledovanie pacientok a aj na základe výsledkov tejto štúdie ostáva v súčasnosti jednorozhodné podávanie trastuzumabu štandardnou dĺžkou podávania v adjuvancii pacientok s HER+ BC.

V súčasnosti prebiehajú ďalšie viaceré klinické štúdie s kratším trvaním podávania trastuzumabu. Ich cieľom je overiť, či kratšie podávanie trastuzumabu nemôže redukovať toxicitu pri zachovaní efektivity.

Klinická štúdia fázy III CLEOPATRA preukázala štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) v prípade duálnej

anti-HER2 liečby (pertuzumab + trastuzumab) v kombinácii s docetaxelom oproti trastuzumabu s docetaxelom v 1. línii liečby metastatického BC. Biomarkerová analýza tejto štúdie, ktorá bola prezentovaná na sympóziu v San Antoniu, preukázala v súlade s výsledkami iných klinických štúdií, že HER2 je v súčasnosti jediný známy prediktívny marker na výber anti-HER2 cielenej liečby. V štúdií neboli identifikované iné prediktívne markery na výber anti-HER2 liečby, avšak identifikácia mohla byť sťažená tým, že v štúdií nebolo liečebné rameno bez anti-HER2 liečby. I keď nebola pozorovaná rezistencia na pertuzumab v prípade mutácie fosfatidilinozitol-3-kinázy A (PI3KA), identifikácia mutačného stavu PI3KA by mohla slúžiť na výber pacientok so zlou prognózou, ako aj pacientok, ktoré by mohli profitovať z kombinovanej cielenej liečby ovplyvňujúcej receptor HER2 a dráhu PI3KA (12).

Jedna z mála prednášok venujúcich sa cytostatickej liečbe TACT2 porovnávala štandardné a akcelerované podávanie epirubicinu u pacientok vyžadujúcich chemoterapiu pre včasný karcinóm prsníka (13). Bolo pozorované predĺženie času do progresie u pacientok s akcelerovaným podávaním, čaká sa však ešte na definitívnu analýzu.

Podobný záver mala aj desaťročná analýza porovnávajúca adjuvantnú liečbu s epirubicínom, cyklofosamidom a paklitaxelom, s intenzívnou dávkovou denzitou, s konvenčným dávkovaním (14). Štúdia potvrdila benefit liečby intenzívnou dávkovou denzitou tak v predĺžení času do progresie, ako aj v zlepšení celkového prežitia.

Zaujímavá bola prednáška britských autorov (15) o intraoperatívnej rádioterapii, TARGIT-A. V randomizovanej štúdií bol veľký počet pacientok, vyše 3 400, ktoré boli buď pooperačne ožiarené externe, alebo dostali počas operácie jedno ožiarenie priamo do lôžka nádoru okamžite po odstránení nádoru. Výsledky boli porovnateľné, po intraoperatívnej rádioterapii mali pacientky asi o 2 % vyšší výskyt lokálnych recidív, ale trochu lepšie celkové prežitie. Tieto rozdiely však boli štatisticky nevýznamné.

35. ročník SABCS („San Antonio Breast Cancer Symposium“) priniesol, samozrejme, oveľa viac hodnotných informácií. Bola prítomná zjavná snaha priniesť najnovšie poznatky z „basic research“, „translational research“, ako aj klinických štúdií od fázy I po fázu III. Veľké nádeje sa vkladajú do nových objavov na genetickej úrovni, na ich využitie v praxi si však zrejme budeme musieť ešte nejaký čas počkať.

Záverom je možné konštatovať, že vďaka prebiehajúcej skvalitňujúcej sa predklinickejmu a klinickému výskumu sme svedkami neustáleho pokroku v skúmaní patogenézy a liečby karcinómu prsníka, čo je dobrá správa nielen pre nás lekárov, ale najmä pre našich pacientov.

Všetky citácie sú z: *Abstracts, December 15, Supplement to Cancer Research 2012; 72(24):1–608.*

1. Meo M, et al. Circulating tumor cells and Epithelial Mesenchymal Transition in primary breast cancer patients.
2. Davies C, et al. ATLAS – 10 v 5 years adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis.

3. Metzger O, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial.
4. Di Leo A, et al. Final analysis of overall survival for the Phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg.
5. Finn RS, et al. Results of a randomized phase 2 study of PD0332991, a cyclin-dependent kinase (cdk) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (BC).
6. Boughey JC, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from the ACOSOG Z1071 trial.
7. Aebi S, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02).
8. Haviland JS, et al. The UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) Trials: 10-year follow-up results.
9. Romond E, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831.
10. Goldhirsch A, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up.
11. Pivrot X, et al. PHARE Trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer.
12. Baselga J, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: A Phase III placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC).
13. Cameron D, et al. The UK TACT2 trial: comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC) (CRUK 05/019).
14. Moebus V, et al. Ten year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C)) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with > 4 positive lymph nodes.
15. Vaidya JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for early breast cancer: TARGIT-A trial - updated analysis of local recurrence and first analysis of survival.

- Sekcia sestier pracujúcich v onkológii Slovenskej spoločnosti sestier a pôrodných asistentiek Slovenskej lekárskej spoločnosti

Vás pozýva na

## XXIV. celoslovenská konferencia sestier pracujúcich v onkológii

v rámci Bratislavských onkologických dní

10. október 2013, Bratislava

prednášková sála COOP Jednota Slovensko

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)



SLOVENSKÁ  
CHEMOTERAPEUTICKÁ  
SPOLOČNOSŤ

Podujatie bude ohodnotené  
CME kreditmi

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION