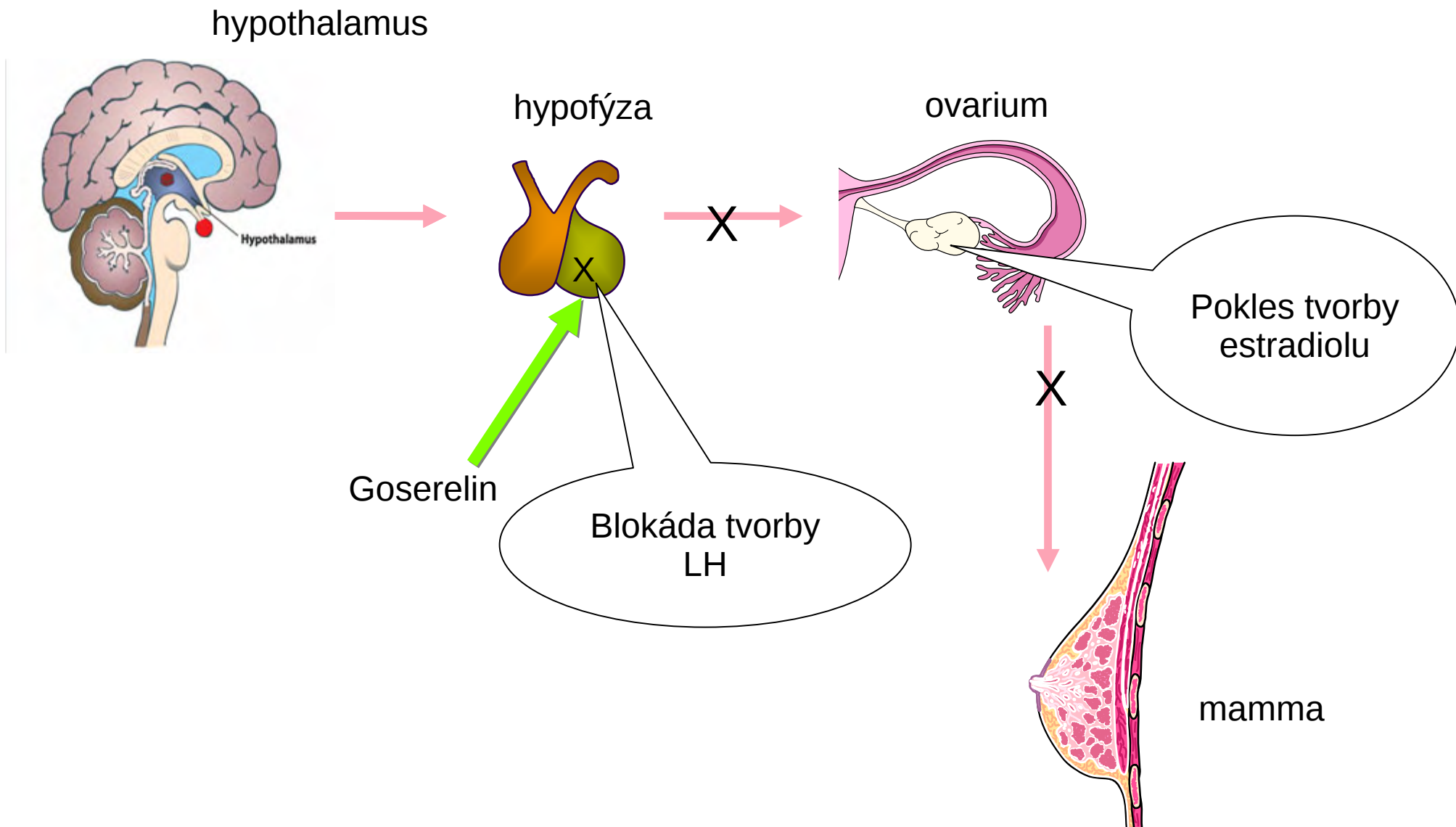


Jak dlouho podávat adjuvantní LHRH analoga?

Stanislav Batko
Radioterap.-onkol. Odd FNM

Krátce na úvod



LHRH analoga schválené k léčbě karcinomu prsu v ČR
zastoupeny Goserelinem, Zoladex[®]

studie s LHRH analogy kromě goserelinu zahrnují i
triptorelin a leuprorelin

hlavní studie s Goserelinem

goserelin 3.6mg vs chemoterapie	ZEBRA; <i>n</i>=1640 IBCSG VIII; <i>n</i>=1063
goserelin 3.6mg po chemoterapii	IBCSG VIII; <i>n</i>=1063 INT-0101; <i>n</i>=1504
goserelin 3.6mg + tamoxifen vs chemoterapie	ABCSG 5; <i>n</i>=1099 GROCTA; <i>n</i>=244
goserelin 3.6mg + tamoxifen po chemoterapii	INT-0101; <i>n</i>=1504 MAM GOCSI; <i>n</i>=466
Standardní terapie ± goserelin 3.6mg	ZIPPP; <i>n</i>=2710

Studie s goserelinem

- Goserelin jako monoterapie
- ZEBRA,
- IBCSG Trial VIII

studie ZEBRA, design

chirurgie ± radioterapie

Pre-/perimenopausální patientky, N+
st.I a II ≤50 let

Randomizace 1:1

goserelin 3.6mg q4w, 2 roky

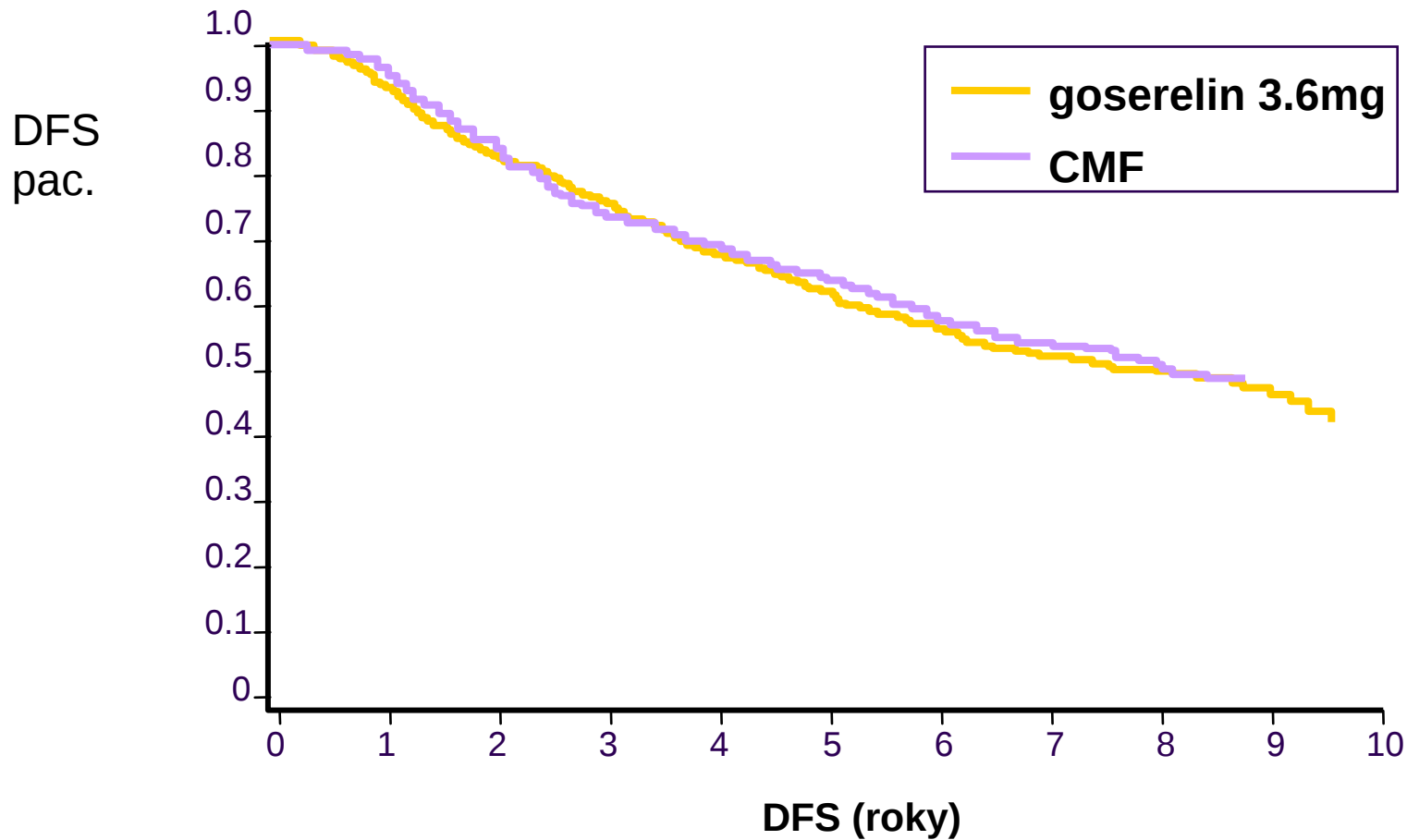
CMF 6cyklů q4w

Follow up

Cíle:

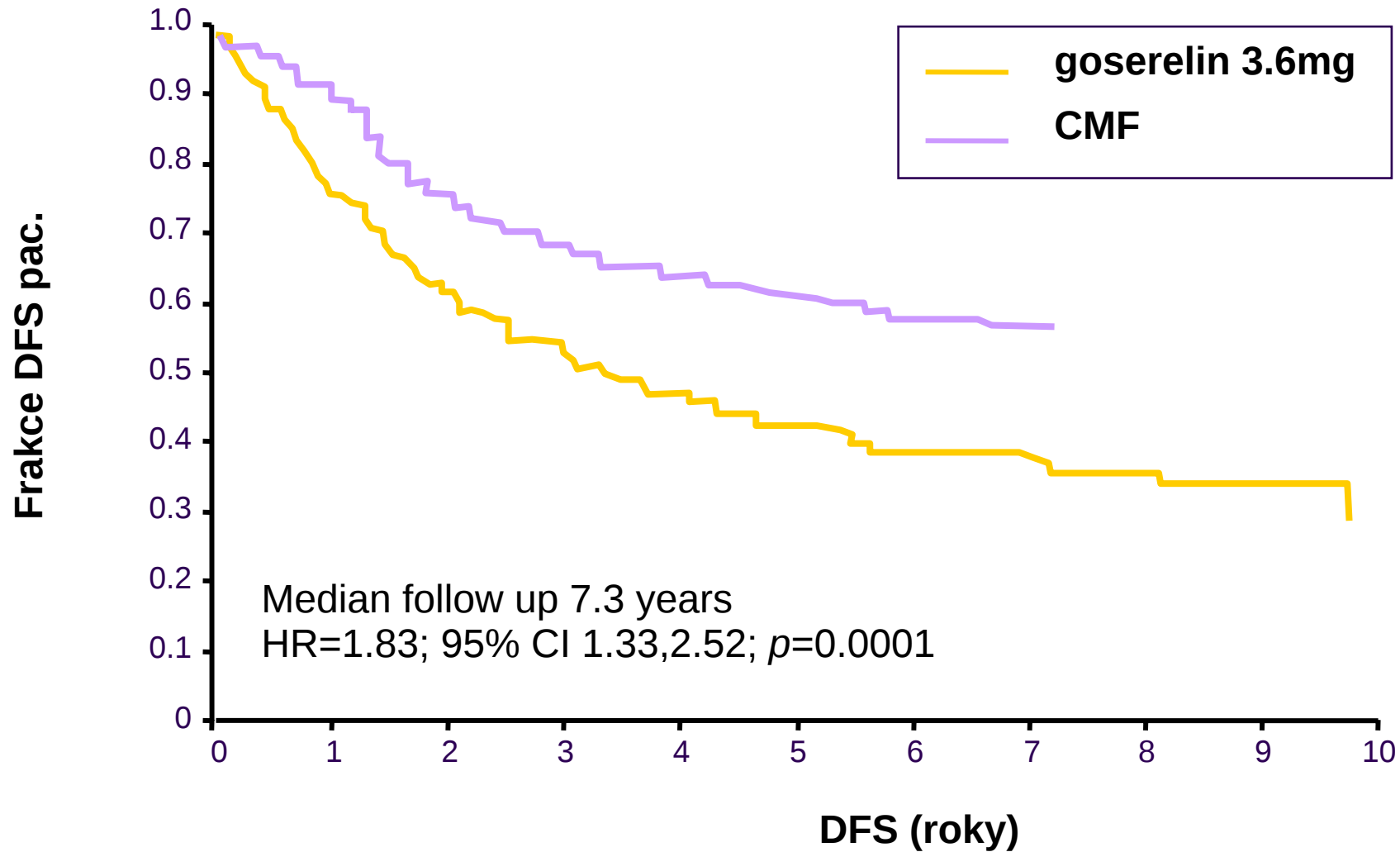
- DFS
- OS
- Vedlejší účinky

Křivka DFS u ER+ pacientek, ZEBRA

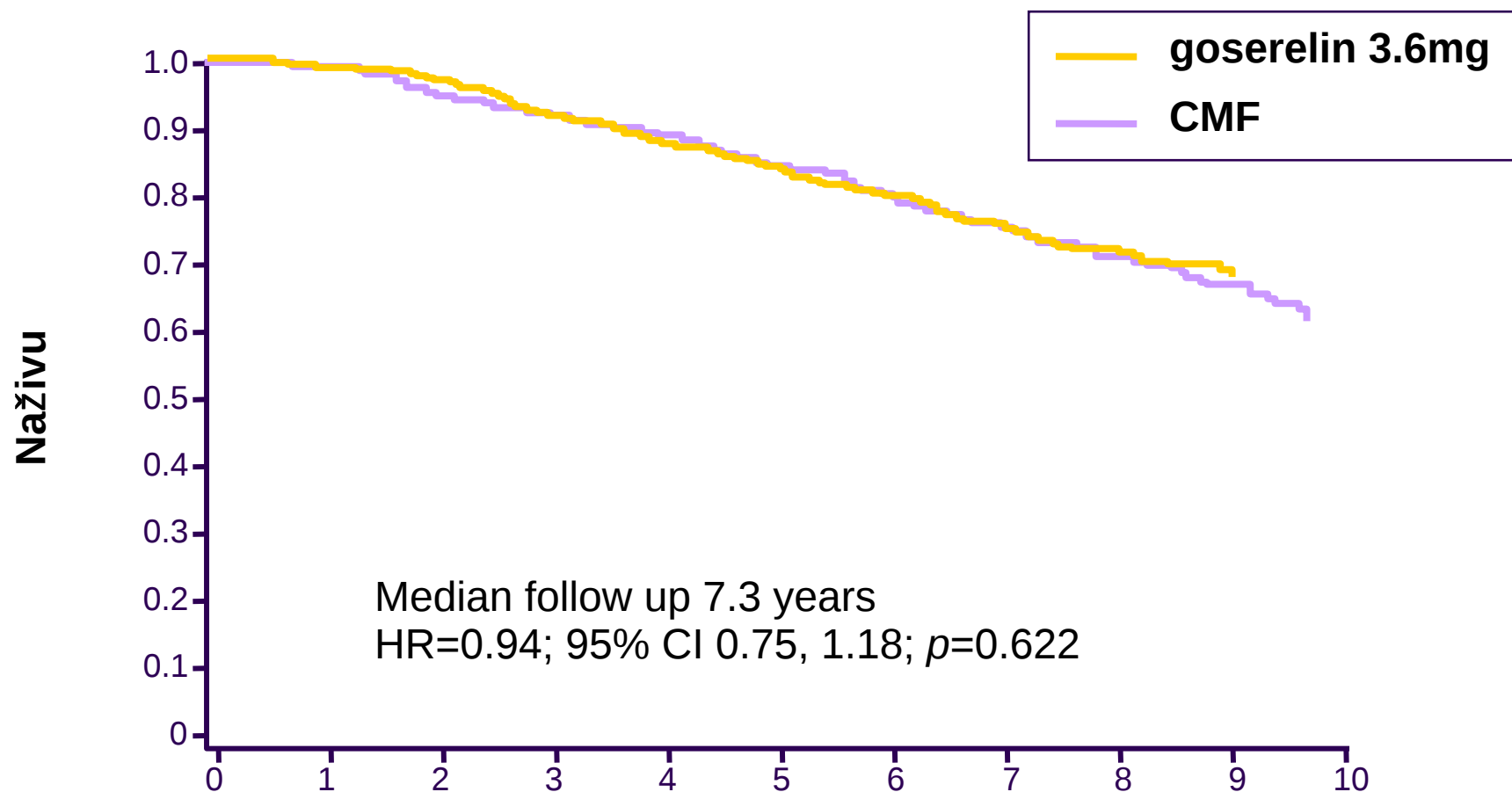


Median follow up 7.3 years
HR=1.05, 95% CI 0.88–1.24; $p=0.597$

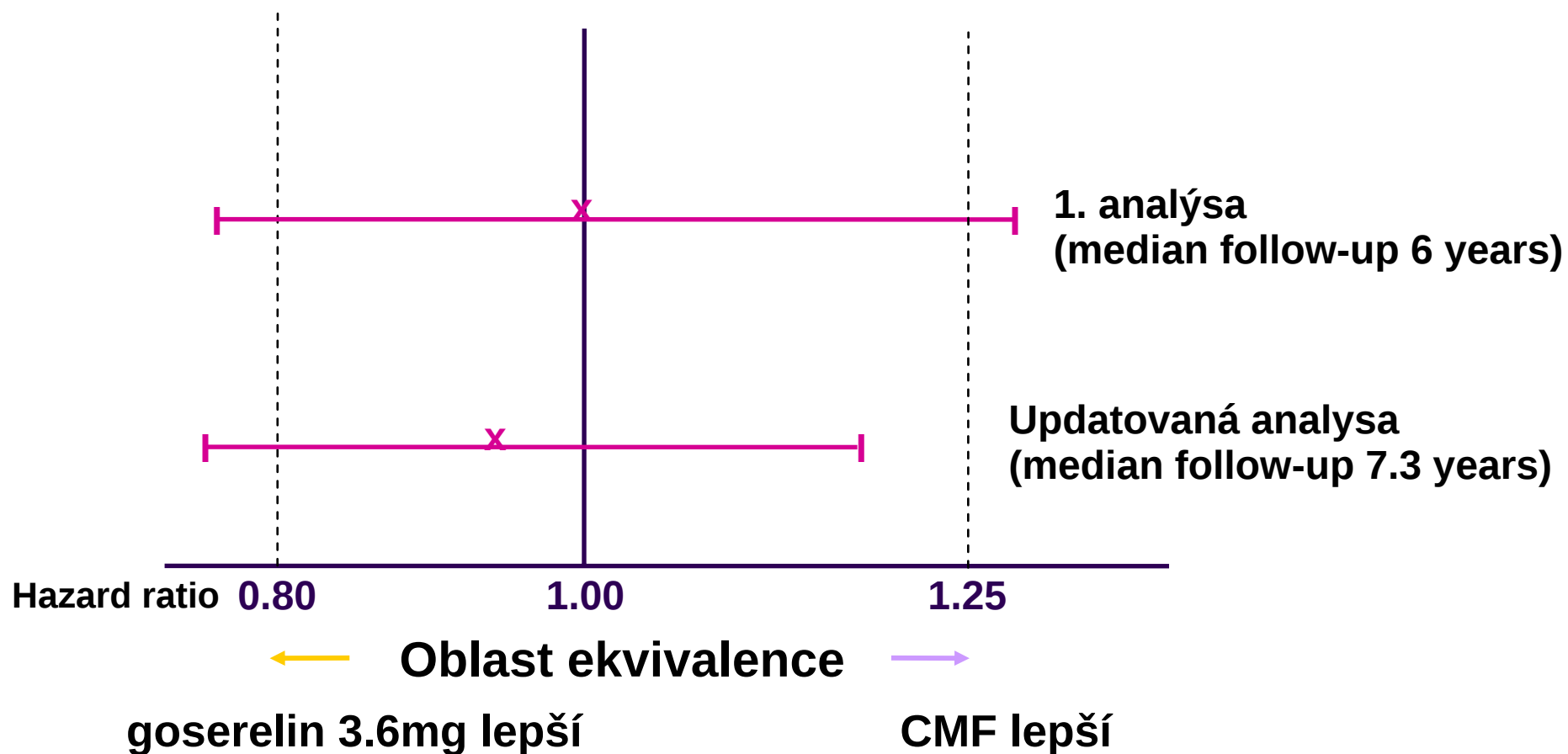
DFS křivka u ER- pac.



Křivka OS u ER+ pacientek, ZEBRA



OS, ER+ pac. srovnání

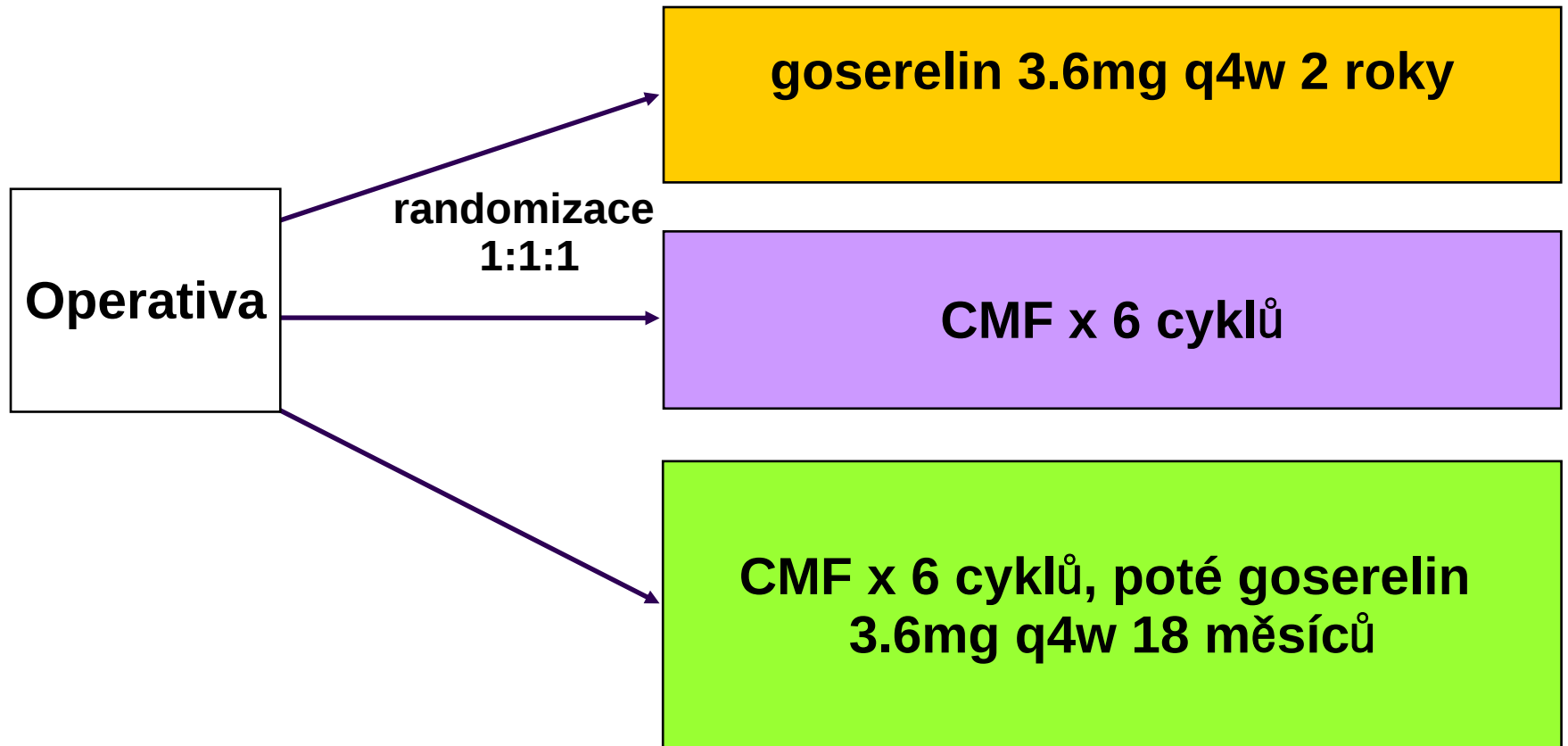


ZEBRA, ER+ pacientky, souhrn

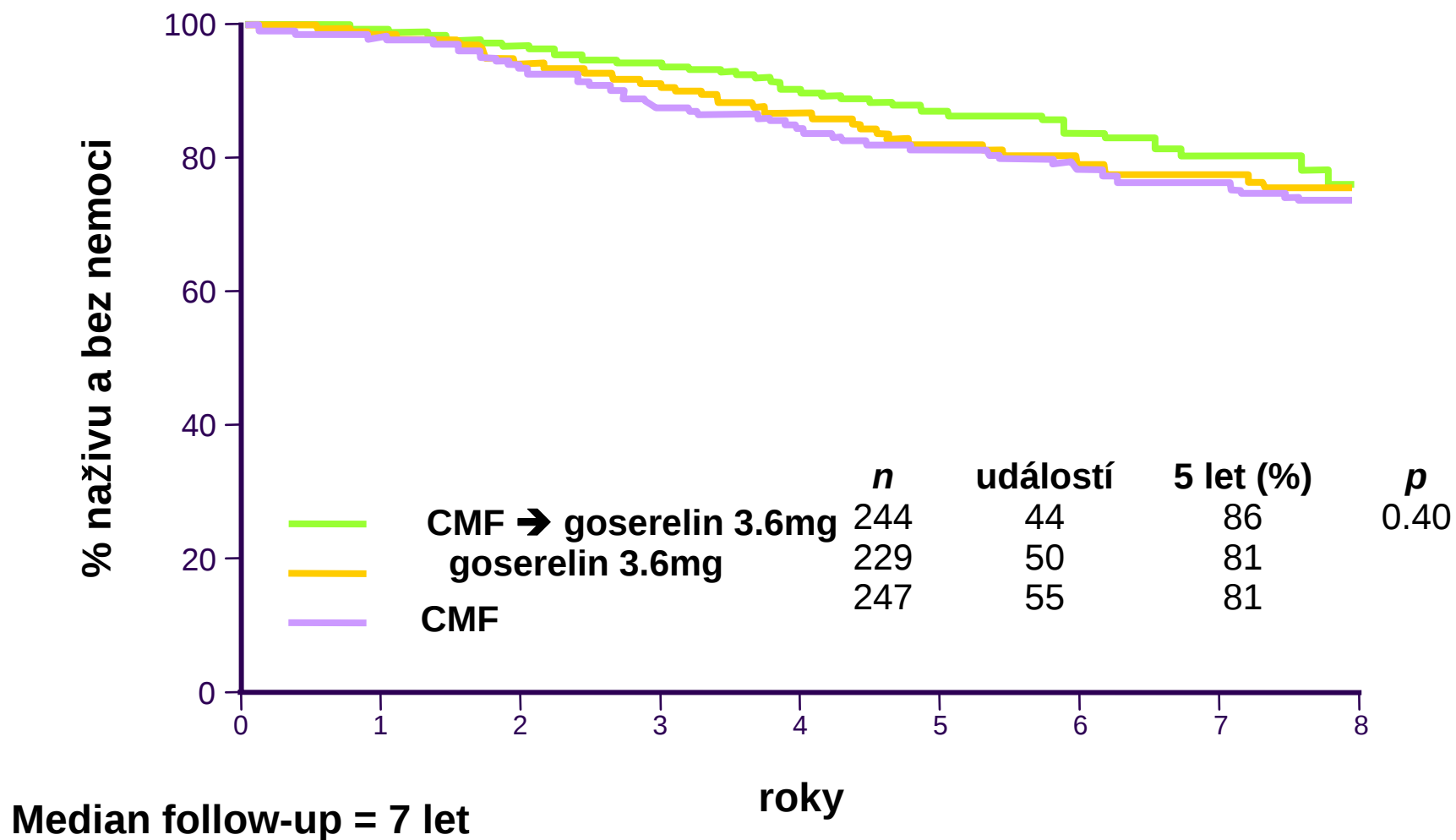
- U ER+ pac. srovnání DFS goserelin 3.6mg vs CMF ekvivalentní
- OS: goserelin 3.6mg non-inferiorní vůči CMF u ER+ pac.
- OS u ER- goserelin inferiorní vůči CMF: HR=1.64; $p=0.009$
- Pokles BMD (bone mineral density) u obou ramen, více v rameni se Zoladexem, po 3 letech léčby však již rozdíl nesignifikantní
- Indukce amenorhey jako důležitý faktor účinnosti v obou ramenech u ER+ pac.

IBCSG VIII studie

Pre- a perimenopausální pacientky, N0, ER+ v 68%



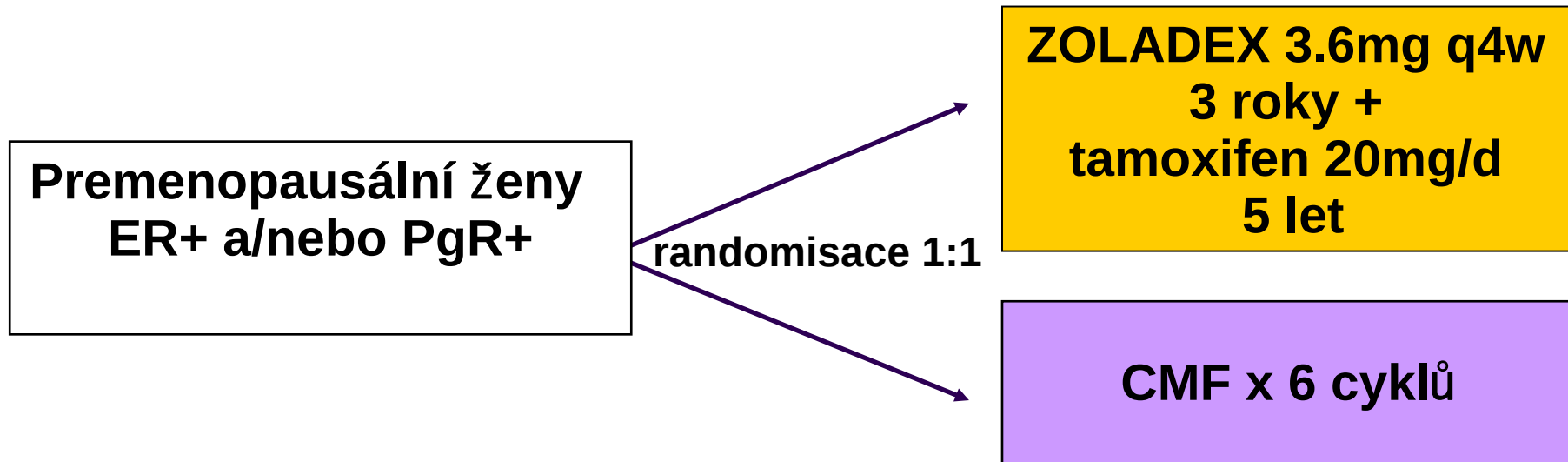
Stejná účinnost, ve skupině ER+, OS stejné ve všech ramenech



Studie goserelinu s tamoxifenem

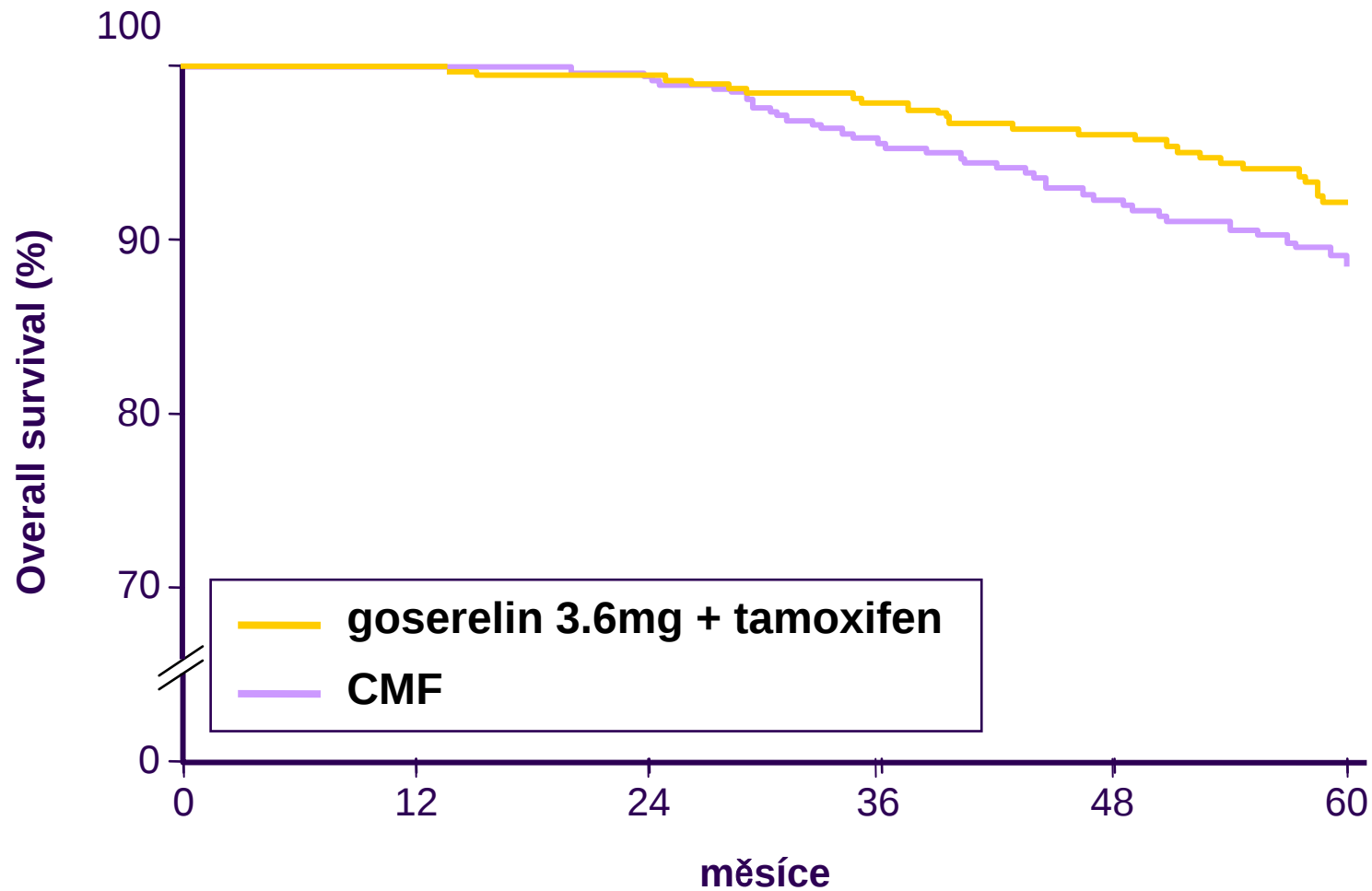
- ABCSG AC05 studie
- GROCTA 02

ABCSG AC05 design



Zařazeno 1099 pacientkek, N+ i N0, st. I a II

ABCSG AC05, zhodnocení OS



ABCSG AC05 výsledky

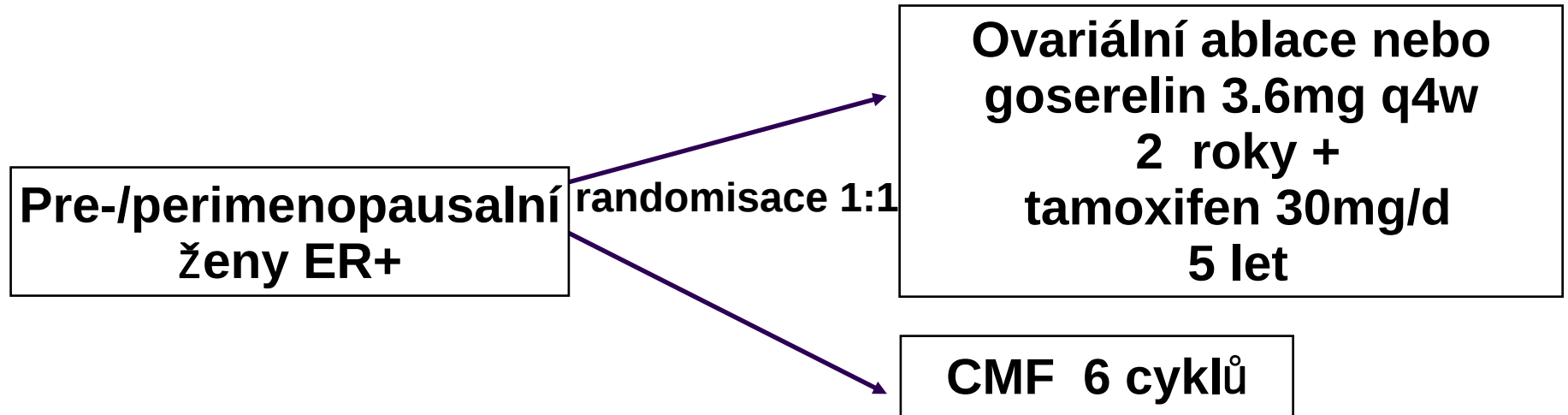
CMF vs goserelin 3.6mg + tamoxifen

Relapse-free survival (RFS)	RR=1.35; 95% CI 1.02–1.79; $p=0.0374$
Local recurrence-free survival	RR=1.86; 95% CI 1.13–3.08; $p=0.0150$
Overall survival	RR=1.32; 95% CI 0.87–1.99; $p=0.1948$

RR > 1 je ve prospěch goserelinu s tamoxifenem

Goserelin s tamoxifenem signifikantně lepší co se týče RFS a local recurrence-free survival
naznačený trend v lepším OS, nicméně statisticky nesignifikanční

GROCTA 02 studie



Výsledky: median follow-up 10 let

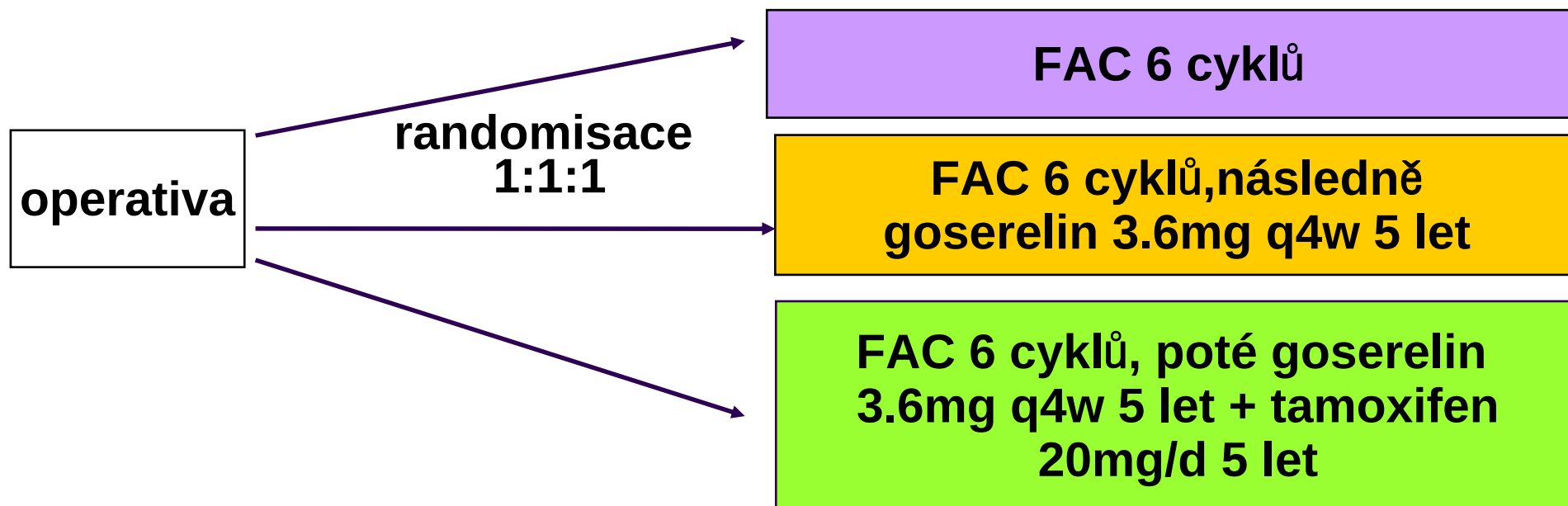
RR rekurence 0.98 (95% CI 0.66–1.47)

RR umrtí 0.99 (95% CI 0.58–1.71)

Goserelin +/- tamoxifen po CHT

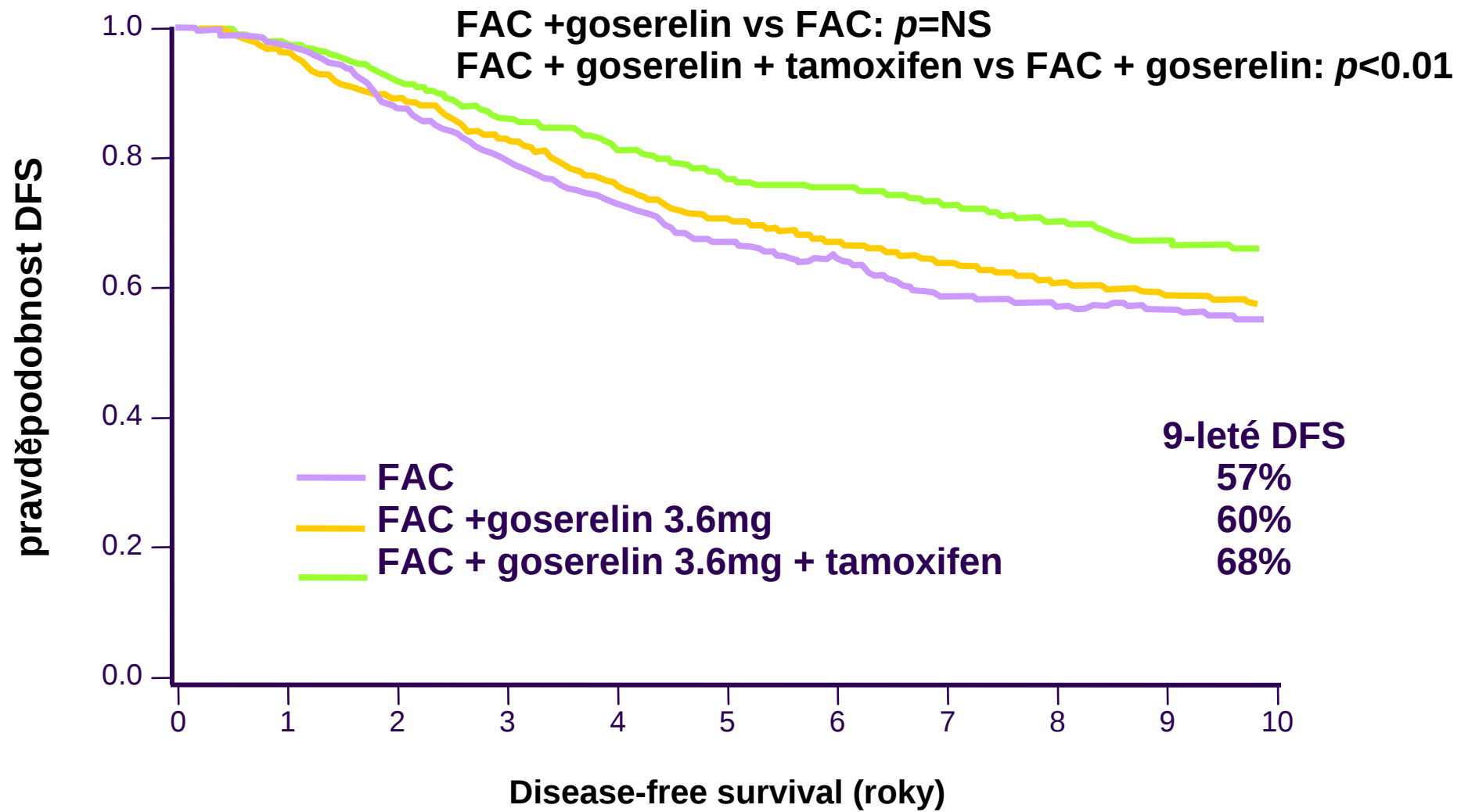
- INT 101
- IBCSG trial VIII

INT 101

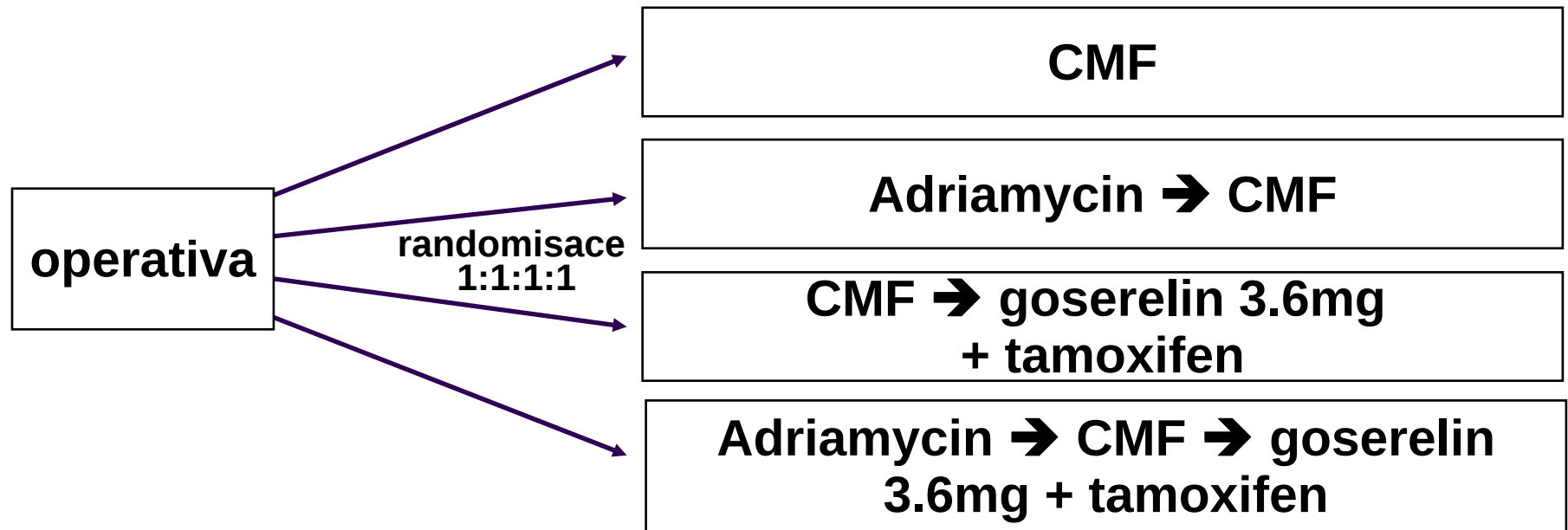


Cíle: porovnání: RFS, DFS, OS , u premenopausálních N+, ER + pac.
zařazeno 1504 pac.
Median follow-up 9.6 let

DFS

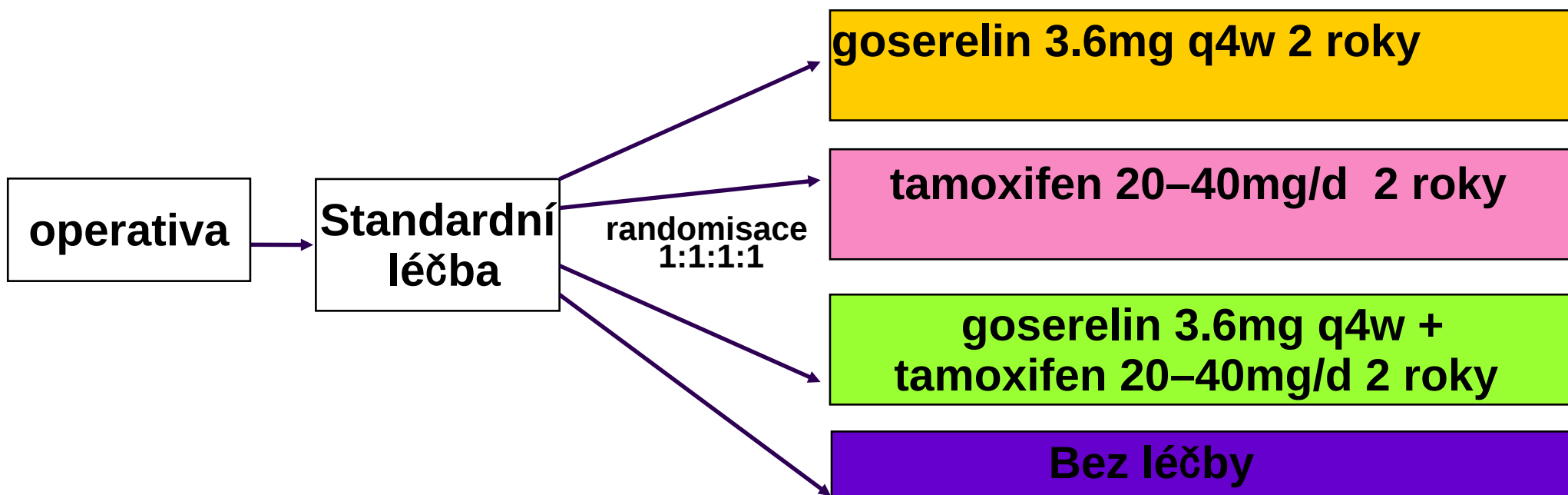


Mam-1 GOGSI studie



- Multicentrická, randomizovaná studie, 4 ramena
- 466 pts.
- N+, St. I a II
- HR pro relaps 0.63 p=0.01, HR pro OS 0.86 p=0.52

ZIPPP studie design



Randomizovaná, multicentrická studie, 2710 pac.,
St. I či II
N- i N+, ER- i ER+ pac.

Standardní léčba = CHT +/- RT

ZIPP, výsledky

Ve prospěch goserelinu:

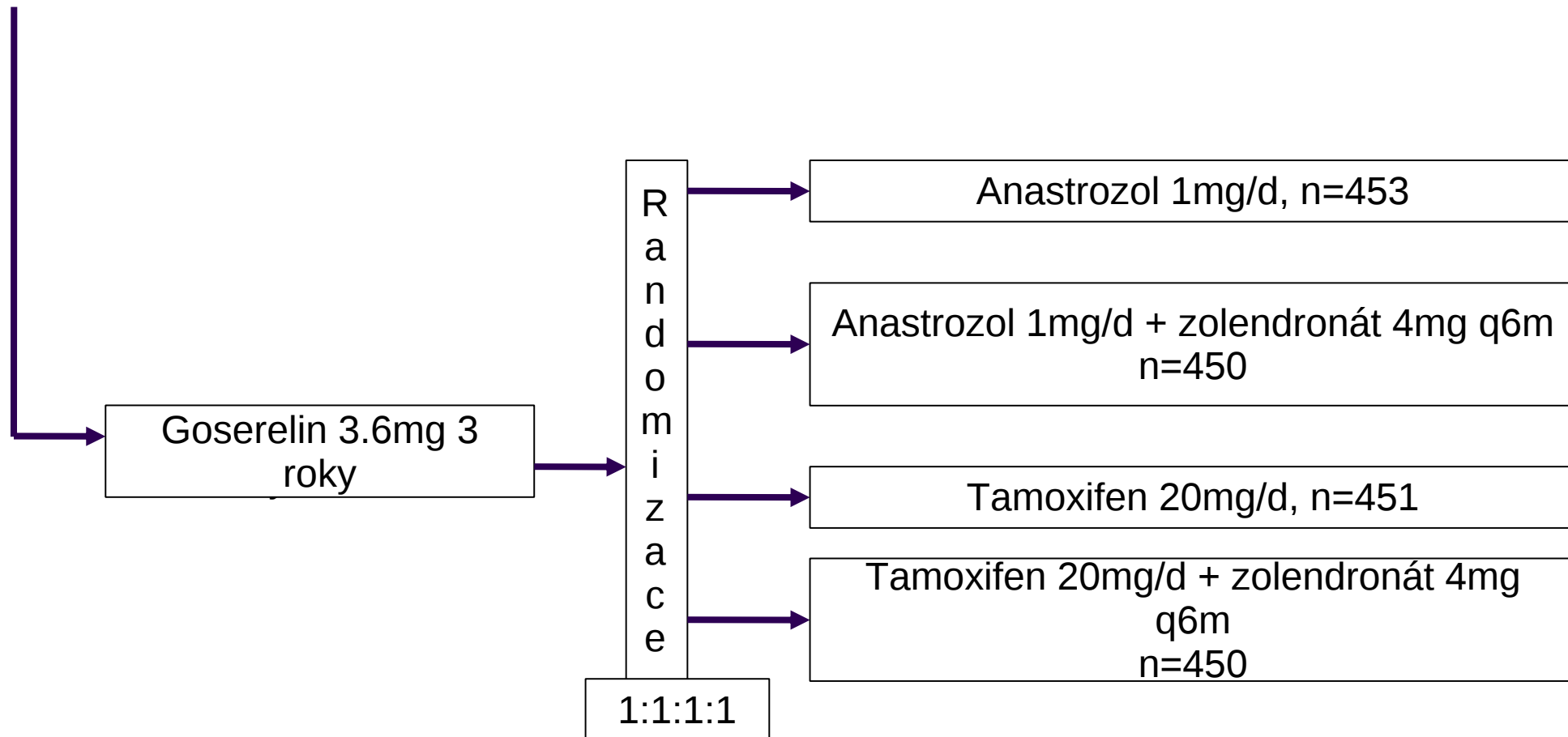
- RFS (HR=0.80; 95% CI 0.70, 0.92; $p=0.002$)
- OS (HR=0.81; 95% CI 0.67, 0.99; $p=0.038$)

Studie s inhibitory aromatazy

- ABCSG 12 studie, délka podávání 3 roky
- SOFT, TEXT studie, délka podávání 5 let

ABCSG 12 studie design

**Premenopausální ženy, ER+, St. I a II,
méně než 10 +LU**



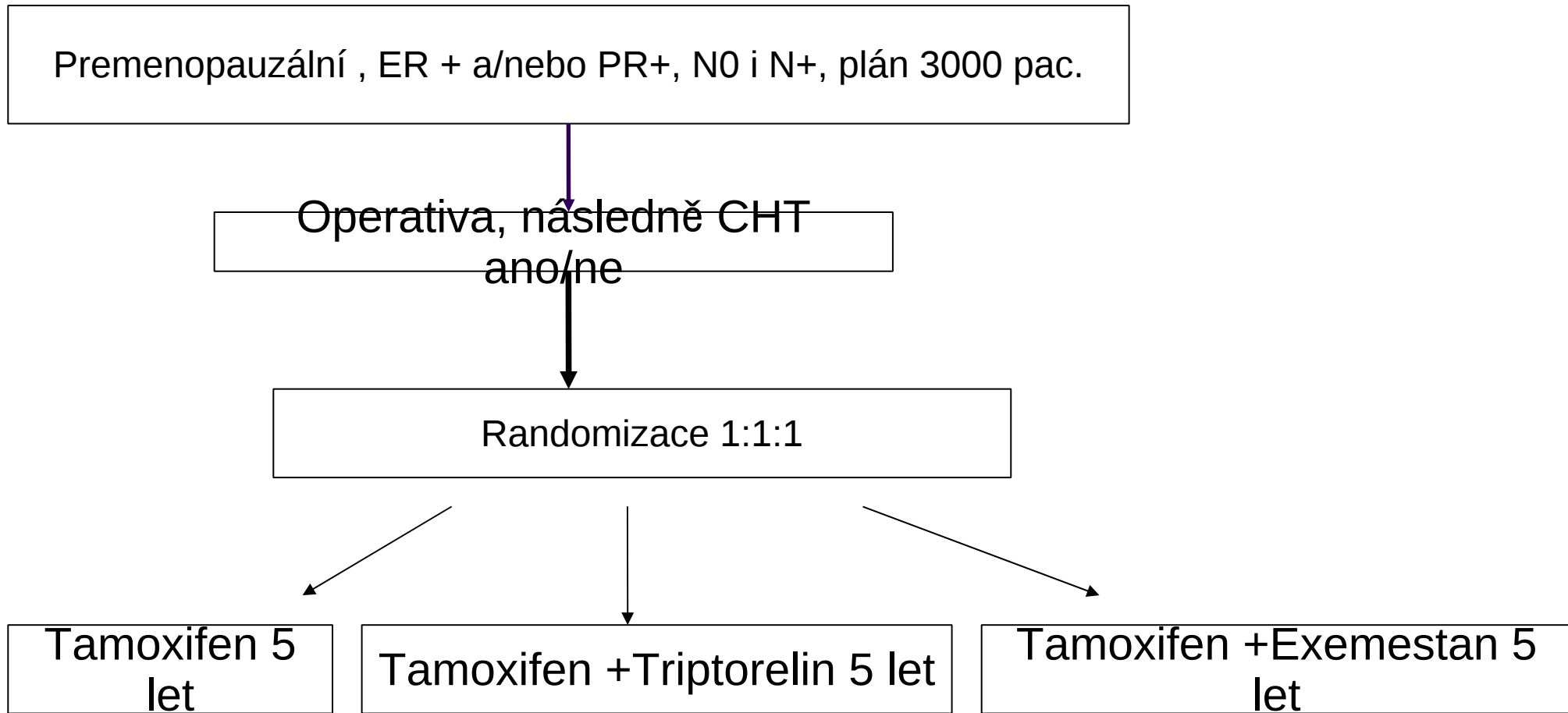
ABCSG 12 studie

- Primární cíl: DFS
- Sekundární cíle: OS, RFS, bone mineral density

VÝSLEDKY

- Anastrozol vs Tamofixen rozdíl nesignif.
HR = 1.10 [95% CI = 0.79, 1.54]; P = 0.59)
- Zolendronát vs Placebo v prospěch Zolendronátu
 - DFS (HR = 0.64 [0.46, 0.91]; P = 0.01)
 - RFS (HR = 0.65 [0.46, 0.92]; P = 0.015)
 - OS nesignifikantní (HR = 0.60 [0.32, 1.11]; P = 0.10).

SOFT studie, design



Výsledky nejsou prozatím k dispozici

TEXT trial, design

Premenopausální pac., ER + a/nebo PR+,
cílový nábor 1845 pac.



Randomizace CHT ano/ne,
Triptorelin začíná konkomitantně s CHT v obou ramenech
délka podávání 5 let

Tamoxifen 5 let

Exemestan 5 let

Výsledky nejsou zatím k dispozici

Shrnutí

- Evropské guideliney (ESMO, EUSOMA) uvádí minimální délku podávání 2 roky, optimální délku podávání nikoliv
 - Americké guideliney: NCCN uvádí 2-3 roky
-

- Léčba LHRH analogy by tedy měla trvat minimálně 2 roky, existují data na 3 a 5ti leté podávání (ABCSG AC05, INT 101), kde v kombinaci s Tamoxifenem.
- Data na 5leté podávání s AI +LHRH analog nejsou k dispozici