

Velmi malé karcinomy prsu, HER2-pozitivní a léčba trastuzumabem v adjuvanci

Very Small Breast Cancer, HER2 Positive, and Trastuzumab in Adjuvant Treatment

Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Pacientky s karcinomem prsu ≤ 1 cm jsou sice stále vzácné, ale v důsledku fungujícího mamárního screeningu jejich počet roste. Vhodná adjuvantní léčba u těchto pacientek je v dnešní době opakovaně často diskutována s ohledem na riziko relapsu onemocnění. V klinických studiích je zastoupení velmi malých nádorů méně časté a samotná klinická studie na adjuvantní léčbu velmi malých nádorů se neplánuje. Bližší retrospektivní analýza studií, které mají v malém počtu zahrnuty i velmi malé nádory, ukazuje na horší prognózu těchto pacientek v případě přítomnosti pozitivnosti HER2. Nepřímo lze tedy usuzovat na vhodnost adjuvantní léčby s přítomností trastuzumabu i u takto malých nádorů prsu. Rozhodnutí však musí být individuální s ohledem na ostatní rizika onemocnění a rizika samotné léčby pro danou pacientku. Článek je spíše úvahou k vyvolání diskuze na toto provokativní téma.

Klíčová slova

karcinom prsu – velmi malé nádory – trastuzumab – adjuvantní léčba

Summary

Breast cancer patients with a tumor size of ≤ 1 cm are still rare but their number is increasing as a consequence of mammary screening. It is logical that the best adjuvant treatment in such cancers is often discussed with respect to the risk of relapse of the disease. The number of patients in clinical trials with very small breast cancer is quite low, and a specific clinical trial for such patients is not planned. Retrospective analysis of some clinical trials which included patients with breast cancer and with very small size shows the worse prognosis of patients with HER2 positive tumors. Indirectly, we can assume the application of adjuvant treatment with trastuzumab in such very small breast cancer. However, the decision should be individual with regards to further risk factors for the disease and risk of the treatment itself. This article is more a contemplation in order to provoke discussion on this provocative subject.

Key words

breast cancer – very small tumors – trastuzumab – adjuvant treatment

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vyzula@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 12. 2009
Přijato/Accepted: 28. 1. 2010

Přes dosažené pokroky a rozšiřující se portfolio léčebných možností je karcinom prsu v okamžiku, kdy vzniknou vzdálené metastázy, nadále nevléčitelným onemocněním. Je proto důležitá správná indikace adjuvantní léčby, která může vzniku metastáz zabránit, a zvýšit tak šanci nemocných na vyléčení. K nejdůležitějším kritériím při indikaci adjuvantní léčby patří, mimo jiné, stadium nemoci, zahrnující velikost nádoru, přítomnost nebo nepřítomnost infiltrace nádorovým onemocněním lymfatických uzlin, diferenciaci nádorových buněk (G), přítomnost steroidních receptorů a přítomnost růstového receptoru HER2. Se zavedením mamografického screeningu stoupá podíl nemocných s nádory stadia I, tedy s nádory do 2 cm a s negativním postižením lymfatických uzlin. Často jsou zachyceny i nádory menší než 1 cm (T1a, T1b). Navzdory výsledkům četných klinických studií se názor na standardní adjuvantní léčbu u pacientek s takto malými nádory kontinuálně mění. Randomizované klinické studie se většinou zabývají nádory většími než 1 cm a menší nádory jsou zařazovány jen v mizivém procentu. Hanrahan et al [6] v roce 2006 publikovali přehled, který se zabývá prognózou nemocných s nádory T1a,b N0, které neměly systémovou adjuvantní léčbu. Zatímco některé studie uvádějí 90% desetileté přežití bez relapsu, při negativních prognostických faktorech, zejména při nízké diferenciaci (G3) nebo lymfovaskulární invazi, klesá desetileté přežití bez relapsu až na 75 %. Autoři proto doporučují u těchto nemocných podání adjuvantní chemoterapie a její zvážení u ostatních nemocných s ohledem na další prognostické faktory. Rovněž v konsenzu odborníků ze St. Gallen [4] je doporučována adjuvantní léčba u nemocných se středním rizikem. Při negativních uzlinách je střední riziko dáno přítomností alespoň jednoho z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, grade 2–3, přítomnost extenzivní perivaskulární invaze, negativita hormonálních receptorů, pozitivita HER2 a věk pod 35 let.

Jak je uvedeno výše, je střední riziko, při kterém je doporučována systémová adjuvantní léčba, dáno již sa-

motnou HER2-pozitivitou nádoru. Má být součástí této léčby i blokáda HER2? Do studií hodnotících adjuvantní léčbu trastuzumabem byly zařazovány i nemocné s negativními uzlinami a nádory většími než 1 cm a adjuvantní léčba trastuzumabem se u těchto nemocných obecně doporučuje. Jiná je ovšem situace u nemocných s nádory menšími než 1 cm. Tyto nemocné do studií zařazovány nebyly, data o účinnosti trastuzumabu u této podskupiny nemocných tedy nejsou k dispozici.

V odborné literatuře se objevují práce [2,3,5,7,8,11], které retrospektivně hodnotí výsledky léčby u žen s malými nádory a negativním postižením uzlin. Výsledky těchto analýz shrnuje tabulka. HER2-pozitivita je i v případě nádorů menších než 1 cm spojena s dvou- až pětinasobně vyšším rizikem relapsu ve srovnání s nádory HER2-negativními. Trastuzumab v těchto klinických studiích, nebyl aplikován. Pouze Rodrigues et al [10] retrospektivně hodnotili výsledky léčby 75 nemocných s nádory menšími než 1 cm. 31 nemocných bylo léčeno adjuvantní chemoterapií a trastuzumabem a při střední době sledování 25 měsíců nebyl zaznamenán žádný případ relapsu, avšak u 44 nemocných bez adjuvantní léčby byly 3 případy relapsu, z toho jeden případ fatální.

Tato data hodnotí ve svém editoriu Burstein a Winer [1]. Konstatují, že v současné době neexistují přímé důkazy, že trastuzumab povede ke snížení četností relapsů u skupiny nemocných s velmi malými nádory a HER2-pozitivitou, je však k dispozici řada nepřímých dat týkajících se prognózy pacientek, a tím vyvolávají otázku oprávněnosti jeho podání. Bližší analýza dat klíčových studií z tabulky ukazuje, že snížení rizika relapsu při podání trastuzumabu je reálně možné. Proto se stále častěji setkáváme s názory vedoucími ke zvážení podání chemoterapie + *trastuzumab* i u velmi malých nádorů karcinomu prsu, ale po vyhodnocení dalších rizikových faktorů. Výskyt nádorů o velikosti 5 mm a méně je nadále nízký, hodnocení rizika relapsu je sice obtížné, lze však předpokládat, že bude nižší než u větších nádorů – s ohledem na rizika spojená s podáním adjuvantní chemo-

terapie nelze její podání u tak malých nádorů doporučit. Tyto závěry se odrážejí i v současných doporučeních NCCN, kdy pro nádory o velikosti 0,6–1 cm a pro nádory menší s pN1mi doporučují zvážení adjuvantní chemoterapie a trastuzumab, ale u nádorů ≤ 5 mm a negativním postižením uzlin se o jeho podání neuvažuje.

Burstein s Winerem [1] rovněž diskutují o možnosti použití režimů méně náročných, než jsou běžně užívané režimy pro adjuvantní léčbu pokročilejších nádorů. Protože provedení velké randomizované studie u nemocných s malými nádory je nereálné, zahájili prospektivní studii hodnotící režim s paklitaxelem + trastuzumabem podávaným po dobu 12 týdnů s následnou monoterapií trastuzumabem. Výsledky budou porovnány s historickými kontrolami.

Závěrem této krátké úvahy lze konstatovat, že s možnostmi časného zachytu nádoru se zvyšuje podíl nemocných s nádory stadia I. V randomizovaných studiích adjuvantní léčby jsou však tyto nemocné zastoupeny v menšině a nemocné s nádory do 1 cm byly do studií zařazovány jen výjimečně. Dostupné analýzy ukazují, že i u těchto nemocných dochází k relapsu onemocnění a riziko relapsu úměrně stoupá s přítomností rizikových faktorů. Jedním z rizikových faktorů je i HER2-pozitivita. Ačkoli nejsou k dispozici žádná data, která by jednoznačně ukazovala na prospěšnost adjuvantní léčby nemocných s malými HER2-pozitivními nádory, je vhodné i u těchto nemocných zvážit také další rizikové faktory, jako jsou histopatologický stupeň, stav hormonálních receptorů, vaskulární invaze na straně jedné a rizika vyplývající z podání léčby na straně druhé, a i těmto nemocným individuálně adjuvantní léčbu včetně léčby trastuzumabem nabídnout. Je jasné, že toto téma vyžaduje další bližší studium, ale již dnes je určité vhodné navodit diskuzi o možnostech léčby i pro tyto pacientky.

Literatura

1. Burstein HJ, Winer EP. Refining therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: T stands for trastuzumab, tumor size, and treatment strategy. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5671–5673.

Tab. 1.

Citace	Hodnocené nemocné	Podskupina	Hodnocený parametr	n	Hodnota	Poznámky
Gonzales-Angulo 2009	T1a,b, N0	HER2-pozitivní	přežití 5 let bez relapsu (RFS)	98	77,1 %	Data z M. D. Adnerson Cancer Center: Žádná nemocná neměla adjuvantní chemoterapii nebo trastuzumab, 55 % nemocných mělo adjuvantní hormonální léčbu.
		HER2-negativní		867	93,7 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		742	95,2 %	
		• triple negativní		125	85,2 %	
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez vzdáleného relapsu (DRFS)	98	86,4 %	
		HER2-negativní		867	97,2 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		742	97,5 %	
		• triple negativní		125	95,6 %	
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez relapsu (RFS)	21	87,4 %	kontrolní skupina nemocných z jiných pracovišť
		HER2-negativní		329	97,0 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní			99,3 %	
		• triple negativní			94,7 %	
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez vzdáleného relapsu (DRFS)	21	92,3 %	
		HER2-negativní		329	97,0 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní			99,3 %	
		• triple negativní			94,7 %	
Tovey 2009	T1, T2, N0, grade 1–2	HER2-pozitivní HER2-negativní	5leté přežití	22 340	68,0 % 96,0 %	10 % nemocných mělo adjuvantní chemoterapii, 91 % adjuvantní tamoxifen.
Joensuu 2003	T1a, b, N0, grade 2–3	HER2-pozitivní (amplifikace)	přežití 9 let bez vzdáleného relapsu (DDFS)	12	67,0 %	Ve studii bylo hodnoceno celkem 852 nemocných s nádorem stadia I zjištěných v letech 1991–1992, jakákoli adjuvantní léčba byla použita u 5 %. V tabulce jsou uvedena data nemocných se známým stavem HER2.
		HER2-negativní		56	92,0 %	
		HER2-pozitivní (exprese)		12	67,0 %	
		HER2-negativní		60	95,0 %	
Chia 2008	T1b, N0	HER2-pozitivní HER2-negativní	přežití 10 let bez relapsu (RFS)	13 212	68,4 % 81,8 %	Studie hodnotí všechny nemocné stadia I, v tabulce jsou uvedeny nemocné s nádory T1b bez adjuvantní léčby.
Gurigliano 2009	T1a, b, N0	HER2-pozitivní/ /HR-pozitivní	přežití 5 let bez nemoci (DFS)	79	91,0 %	Mezi 2130 nádory bylo 150 nádorů (7 %) HER2 pozitivních. Pro hodnocení byly vybrány HER2-negativních s odpovídajícími charakteristikami (1 : 1 při HR negativitě a 1 : 2 při HR pozitivitě).
		HER2-negativní/ /HR-pozitivní		158	99,0 %	
		HER2-pozitivní/ /HR-negativní		71	91,0 %	
		HER2-negativní/ /HR-negativní		71	92,0 %	
Pagani 2008	T1a, b, N0	HER2-pozitivní HER2-negativní	riziko relapsu při střední době sledování 38 měsíců	31 309	12,9 % 3,2 %	21/31 nemocných s HER2-pozitivním nádorem mělo adjuvantní léčbu – 15 hormonální, 6 chemoterapii.

Pozn.: HR (hormone receptor), RFS (recurrence free survival), DRFS (distant recurrence free survival), DDFS (distant disease-free survival), DFS (disease free survival)

2. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression as a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5697–5704.
3. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5693–5699.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gerber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133–1144.
5. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High Risk of Recurrence for Patients with Breast Cancer who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5700–5706.
6. Hanrahan EO, Valero V, Gonzales-Angulo AM et al. Prognosis and Management of Patients with Node-Negative Invasive Breast Carcinoma That Is 1 cm or Smaller in Size (stage 1; T1a,bN0M0): A Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113–2122.
7. Joensuu H, Idoly J, Lundin M et al. Amplification of erbB2 and erbB2 Expression Are Superior to Estrogen Receptor Status As Risk Factors for Distant Recurrence in pT1N0M0 Breast Cancer: A Nationwide Population-based Study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 923–930.
8. Pagni A, Milani A, Freoni V et al. Clinical outcome of very small (<1 cm) HER2 positive breast cancer and the role of trastuzumab as adjuvant treatment. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 9): ix87–ix102. L2.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
10. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges-Sauvin L et al. Treatment of node-negative infra-centimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMAGUS study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl; Abstr 517).
11. Tovey SM, Brown S, Doughty JC et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer* 2009; 100: 680–683.