

ANASTROZOL V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

ANASTROZOLE IN THE ADJUVANT THERAPY

NOVOTNÝ J, PETRUŽELKA L.

ONKOLOGICKÁ KLINIKA VFN A 1. LF UK PRAHA

Na základě rozhodnutí vydaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv dne 8. ledna 2003 dochází ke změně registrace přípravku Arimidex (anastrozol). Jeho indikace byla rozšířena na léčbu časného stádia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. Kategorizace zdravotními pojišťovnami však dosud neproběhla. Tato změna v registraci byla reakcí na publikaci výsledků studie ATAC, která prokázala aktivitu tohoto preparátu v adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen s karcinomem prsu.

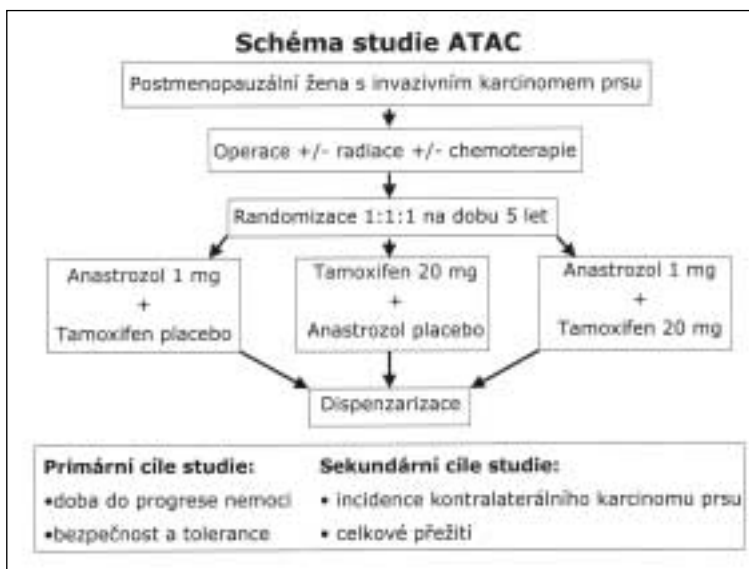
Design studie byl velmi jednoduchý. Postmenopauzální pacientky s karcinomem prsu iniciálního stádia byly randomizovány k pětiletému užívání tamoxifenu (T), anastrozolu (A) nebo obou léků (A+T) současně (obr. 1.). Pozitivní estrogenní receptory mělo 84% patientek, 8% patientek mělo receptory negativní, 8% neznámé (z nich přibližně 2/3 jsou nemocné s ER+). U 34% žen bylo zaznamenáno uzlinové postižení. Primárními cíli studie bylo vyhodnotit dobu do vzniku recidivy a nežádoucí účinky léčby, sekundárními cíli bylo zhodnotit celkové přežití nemocných, incidenci kontralaterálního karcinomu prsu a dobu do vzniku vzdálených metastáz. S mediánem doby sledování patientek 33,3 měsíce bylo zjištěno¹⁾, že anastrozol zvyšuje 3 letý interval bez známek onemocnění o 2% (A vs T, 89,4% vs 87,4%). Výsledky kombinace A+T nejsou významně jiné než výsledky monoterapie tamoxifenem (poměr rizik 1,08; p=0,8). Současně byla popsána statisticky významná redukce vzniku kontralaterálního karcinomu prsu ve skupině léčené A (A vs T, 14 vs 33 karcinomů, p=0,007). Tamoxifen způsoboval významně vyšší incidenci endometriálního karcinomu (A vs T, 0,1% vs 0,5% osob, p=0,02), tromboembolických příhod (A vs T, 2,1% vs 3,5%, p=0,0006) a vazomotorických symptomů (A vs T, 34,3% vs 39,7%, p<0,0001). Naopak pacientky léčené anastrozolem trpěly větším množstvím zlomenin (A vs T, 5,9% vs 3,7%, p<0,0001) a muskuloskeletálními příznaky (A vs T, 27,8% vs 21,3%, p<0,0001).

Nové vyhodnocení studie ATAC s mediánem sledování 48 měsíců bylo publikováno loni na Symposiu o karcinomu prsu v San Antoniu²⁾. Základní změnou výsledků bylo:

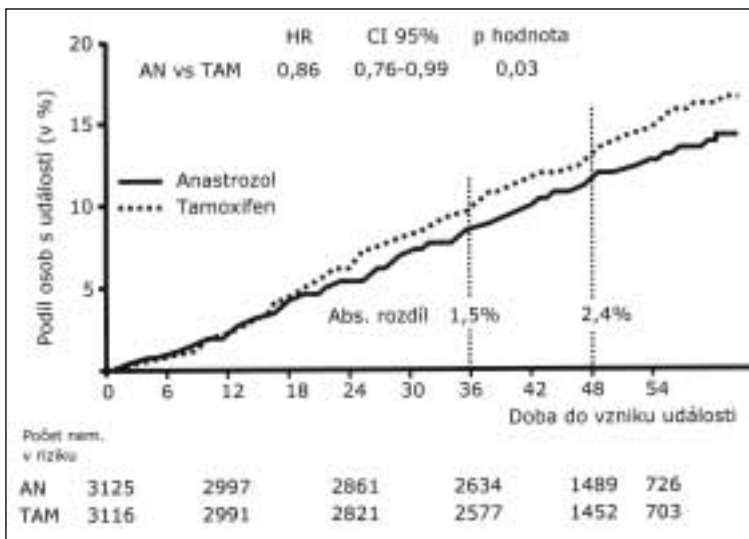
– zvětšení absolutního rozdílu v době do vzniku sledované události na 2,4% (A vs T, 86,9% vs 84,5%) ve prospěch anastrozolu u všech žen bez ohledu na stav ER v nádoru (obr. 2.)

– zvětšení absolutního rozdílu v čase do progresu ve skupině patientek s ER+ na 2,6% ve prospěch anastrozolu

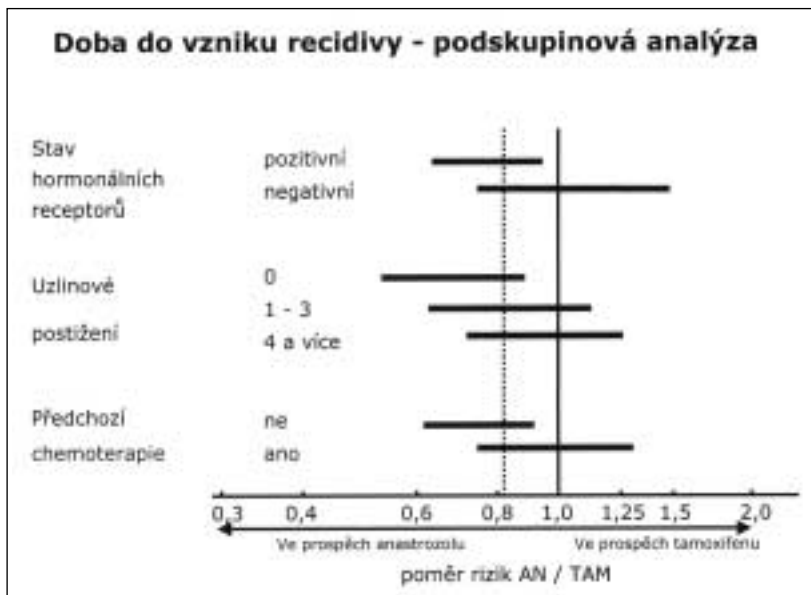
Obrázek 1.: Design studie ATAC.



Obrázek 2.: Čas do vzniku recidivy a / nebo kontralaterálního karcinomu prsu a / nebo úmrtí z jakékoliv příčiny u žen léčených adjuvantně anastrozolem (A) nebo tamoxifenem (T).



Obrázek 3.: Podskupinová analýza účinnosti anastrozolu a tamoxifenu.



– snížení statistické významnosti redukce vzniku kontralaterálního karcinomu prsu ve skupině léčené anastrozolem (A vs T, 25 vs 40, $p=0,062$) s přetrváváním trendu ve prospěch A. Rozdíl ve skupině pacientek s pozitivními receptory (A vs T, 20 vs 35, $p=0,042$) zůstává statisticky signifikantní.

Jak posuzovat výše uvedené výsledky studie v kontextu běžné klinické praxe?

Stanovisko Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) bylo publikováno loni na jaře³. V článku panel odborníků ASCO upozorňuje na velice slibné výsledky studie ATAC, které však stále nepovažuje za zralá k tomu, aby změnila současnou klinickou praxi.

A pomineme-li toto stanovisko, musíme vyřešit odpověď na otázku, kterým ženám tedy adjuvantní anastrozol nabídnout. Všem postmenopauzálním s hormonálně dependentními nádory?

Odpověď je poměrně jednoduchá: Nikoliv. Podskupinovou analýzou totiž bylo zjištěno, že anastrozolem není dosaženo lepších výsledků než tamoxifenem ve skupinách žen léčených chemoterapií, s postižením mízních uzlin a u žen s negativitou hormonálních receptorů (obr. 3.).

A jak by se mohl výsledek studie ATAC promítnout do klinické praxe v České republice v případě kategorizace anastrozolu v této indikaci? Vyjděme z dostupných dat Národního onkologického registru za rok 2000.

V roce 2000 bylo v ČR nově diagnostikováno 4871 invazivních

karcinomů prsu. U 757 záznamů není uvedeno stádium, ale předpokládáme-li poměrné zastoupení stádií v této skupině shodné s proporčním rozdělením zbývajících záznamů, lze odhadnout, že 478 onemocněných bylo diagnostikovaných ve IV. klinickém stádiu, tedy neindikovaných k adjuvantní léčbě.

K adjuvantní hormonální terapii budou indikovány pouze ženy s pozitivitou hormonálních receptorů (HR) ve stádiu I-III. Přítomnost hormonálních receptorů není systematicky NOR sledována, ale z EBCTCG overview vyplývá⁴, že polovina premenopauzálních a dvě třetiny postmenopauzálních žen mají nádory HR pozitivní. O anastrozolu tedy můžeme potenciálně uvažovat u 3357 žen.

Ovšem víme-li, že pacientky léčené chemoterapií nemají žádný prospěch z nasazení anastrozolu ve srovnání s tamoxifenem, musíme dále zúžit kandidáty nasazení anastrozolu na ženy chemoterapií neléčenné. A protože adjuvantní chemoterapie je indikována u všech žen s postižením axi-

lárních uzlin, nelze tedy za adepty anastrozolu považovat téměř žádnou ženu klinického stádia II a III. Výjimku by snad mohly tvořit ženy velmi staré, ženy se závažnými komorbiditami a ženy s onemocněním T2N0M0. Diskutujeme tedy dále terapii 835 žen I. klinického stádia s HR+ nádory.

Z tohoto souboru bude 283 ženám bez přítomnosti rizikových faktorů nabídnuta pouze dispenzarizace. To bude skupina žen nízkého rizika dle konsensu St. Gallen⁵.

Proto vlastní skupinu, u které lze předpokládat přednost anastrozolu před tamoxifenem, tvoří 552 žen. V případě, že bychom všem těmto ženám nasadili v roce 2000 anastrozol, lze očekávat, že za 4 roky by vzniklo o 16 recidiv nebo kontralaterálních karcinomů méně. Více než polovina těchto recidiv by byla vzdáleným relapsem, který by po určité době hormonální senzitivity a chemosenzitivity nevyhnutelně vedl ke smrti nemocné.

V tuto chvíli jsme tedy schopni definovat místo anastrozolu v adjuvantní léčbě, ve které má jednoznačnou přednost před tamoxifenem. Léčbou 34 pacientek anastrozolem zabráníme v horizontu 4 let jedné recidivě a při léčbě dvojnásobného množství žen předejdeme jednomu úmrtí. Kromě této vybrané skupiny žen má samozřejmě z anastrozolu take přednost skupina nemocných, které jsou z interních důvodů kontraindikovány k podání tamoxifenu.

V případě adjuvantní aplikace anastrozolu bude samozřejmě čím dál častěji potřeba diskutovat otázku relapsu vzniklého při léčby inhibitorem aromatáz. Jako efektivní se z dosud provedených studií jeví podání tamoxifenu nebo fulvestrantu.

Literatura

1. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of ATAC randomised trial. *The Lancet* 2002, 359, 2131-2139
2. Buzdar A., The ATAC („Arimidex“, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial in postmenopausal women with early breast cancer – updated efficacy results based on a median follow up of 47 months. *Breast Cancer Res Treat.* 2003, 295, 77.

3. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J.: American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2002 *J Clin Oncol* 2002, 20, 3317-3327
4. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Tamoxifen for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
5. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3817-3827