

Törekvések az emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének individualizálására - ASCO, 2004

A korai emlőrákos betegek adjuváns terápiájában nagyfokú túlkezelés figyelhető meg: az esetek 50-70%-át feleslegesen kezeljük, hiszen kezelés nélkül is meggyógyulna, az esetek 10-30%-át hiába kezeljük, hiszen a kezelés ellenére is visszaesik. A mammoográfias emlőszűrővel megnőtt a viszonylag kedvező prognózisú korai esetek száma, ebben a betegpopulációban különösen nagy igény volna arra, hogy csak azokat a betegeket kezeljük (de azokat kezeljük!) adjuváns kezelésekkal, akik profitálnak az adott kezeléssel. A 2004. június 5-8. között, New Orleans-ban megrendezett 40. ASCO kongresszuson bőven találtunk a jó betegkiválasztást és célzott kezelést szolgáló tudományos vizsgálatot emlőrák témában.

Kit kezeljük? Az adjuváns kezelés indikációja függ a daganatsajátosságoktól, de ugyanígy a kemoterápia, hormonterápia lehetséges használatól, a mellékhatásoktól, és a beteg preferenciáitól is. Az „Adjuvant!” az interneten (www.adjuvantonline.com) is elérhető software a SEER és a San Antonio-i rákregiszter, továbbá az Oxford Overview-k adatait felhasználva készült, és korai emlőrákos egyedi eseteknél használható a relapsus-rizikó, a túlélés, valamint a szisztémás kezelések mindezekre vonatkozó hatásának becslésére. Olivotto munkacsoportja (abstr. 522) az „Adjuvant!” validálását végezte el a rendelkezésre álló kanadai emlőrákos adatbázisban szereplő 4083 korai, T1-2 N0-1 stádiumú beteg adatait felhasználva. Vizsgálatukban összehasonlították a program által prediktált, és a valóságban észlelt 10 éves összes, emlőrák-specifikus, és eseménymentes túlélést. Tapasztalatuk szerint a program predikciója legtöbbször igen jól egyezik a megfigyelt eredménnyel ($\pm 2\%$), viszont irreálisan mintegy 5%-kal túlértékeli a kemoterápia és a kemoterápia+tamoxifen hatását. Szükség van a program kibővítésére a 35 évnél fiatalabb életkor és a lymphovascularis invázió jelenléte, mint prognosztikus tényezők figyelembevétele céljából.

A „Best of Oncology” szekcióban Paik a proliferációs, ösztrogénhez kötött, inváziós és a HER2-höz kötött gének expressziójának RT-PCR meghatározásáról számolt be. Az így meghatározott génextpressziós profilt a relapsusra alacsony rizikójú esetek azonosítására alkalmazta az NSABP B-14 és az NSABP B-20 vizsgálatba beválasztott betegeknél. Módszerével „recurrence score-t” határozott meg, mely az NCCN és St. Gallen-i ajánlásokkal összevetve pontosabban azonosította az alacsony rizikójú eseteket.

A klasszikus prognosztikus tényezők ismeretében olykor látszólag „egyenértékű” kezelési alternatívákat kínálunk betegünknek. Mégis, ki az,

akinél a kemoterápia, ki az, akinél a hormonterápia ad több előnyt? Harbeck munkacsoportja 8377, különféle adjuváns kezelésekből részesült illetve kezeletlen korai emlőrákos eset összesített uPA és PAI-1 eredményeit analizálta. A kemoterápia haszna a receptorstátustól függetlenül szignifikánsan magasabb volt emelkedett uPA- és PAI-1-szint mellett. A hormonterápia eredményessége viszont nem mutatott összefüggést az uPA és a PAI-1-expresszióval (abstr. 523). Az uPA és PAI-1 kemoterápiára vonatkozó prediktív erejét randomizált klinikai vizsgálatok bizonyították.

Maier és munkatársai olyan DNS-metilációs markereket kerestek tamoxifennel kezelt korai emlőrákos betegeknél, melyek összefüggésben állnak a kezelés ellenére bekövetkező relapsussal. Ezek segítségével lehet azonosítani azokat, akiknél nincs, illetve azokat, akiknél van szükség kiegészítő kemoterápiára adjuváns tamoxifen mellett (abstr. 525).

Az MA-17 vizsgálat, az öt éves adjuváns tamoxifen kezelés után letrozole-lal folytatott „megnyújtott” adjuváns hormonterápia 2003 őszén megjelent első eredményei alaposan felkavarták a kedélyeket. Abbahagyható-e az adjuváns hormonterápia egyáltalán? Hiszen a viszonylag jó prognózisú hormonreceptor-pozitív menopauzás esetek évente 2 illetve 4%-a kerül relapsusba az 5 éves tamoxifen terápia ellenére. Goss a kongresszuson az MA-17 vizsgálat eddig nem közölt túlélési eredményeit ismertette. Eszerint, bár a betegségmentes és áttétmentes túlélés arányosan jobb mind a nyirokcsomó-negatív, mind a nyirokcsomó-pozitív letrozole-lal kezelt betegeknél, a távoli metasztatizánsmentes, és az összes túlélés szignifikánsan csupán a nyirokcsomó-pozitív esetekben kedvezőbb. Tehát a vizsgálat most megjelent eredményei meggyőznek arról, hogy a magas rizikójú eseteknél lehet igazán (túlélésbeli) haszna az 5 éves tamoxifen terápia utáni kiegészítő letrozole terápiának. Az adjuváns szisztémás kezelés megválasztását szolgálja a mellékhatások, illetve a kezelés melletti életminőség (QOL) ismerete. A kongresszuson három, aromatazsgátlóval (letrozole: MA-17; exemestane: TEAM és EXEM-027) végzett adjuváns vizsgálat mellékhatás- illetve QOL-elemzését ismertették (abstr. 516, 517 és 518). Ezek szerint szignifikánsan gyakoribb a csont/izomfájdalom és a hüvelyi szárazság exemestane, míg a hőhullám és a hüvelyi folyás tamoxifen mellett, bár ezek többsége enyhe vagy közepes. Az EXEM-027 vizsgálatban exemestane mellett valamivel, de nem szignifikánsan gyorsabb volt a csontvesztés, mint placebo mellett. Különösen az eleve osteoporoticusoknál volt jelentős a csontleépülés, míg

a kezelés kezdetén normális csontsűrűség illetve osteopenia mellett nem következett be osteoporosis. Az MA-17 vizsgálatban 3582 (!) beteg vett részt QOL vizsgálatban. Egy, az általános fizikai állapotot, illetve egy, a speciális menopauza-tüneteket regisztráló kérdőívet alkalmaztak. Szignifikánsan gyakrabban jelentkezett, bár csekély mértékű romlás letrozole mellett a fizikai erőnlét, testi fájdalom, vitalitás, hőhullám és szexuális szféra szempontjából, mint placebo mellett.

Végül, adott esetben melyik szisztémás kezelés a legeredményesebb? A neoadjuváns kezelés igen jó modellnek bizonyult ilyenfajta vizsgálatok végzésére. Több előadásban, poszteren számoltak be a műtét előtt vett szövetszövetmintán végzett génexpressziósprofil-vizsgálatról. Ezekben a kemoterápia hatására bekövetkező tumorregressziót különféle géncsoportok kifejeződésével korreláltatták. Yoshimoto és munkatársai 23 gén egyidejű meghatározásával 100%-os pontossággal prediktálják a paclitaxelre adott választ (abstr. 500). Gianni és munkacsoportja három csoport (ösztrogénhez kötött, immun- és proliferációs gének) számos génjének kifejeződését vizsgálta RT-PCR-rel doxorubicin-paclitaxel-CMF preoperatív kemoterápia mellett. A proliferációhoz és immunfunkcióhoz kötött gének expressziója kedvezett, míg az ösztrogénhez kötött gének expressziója kedvezőtlennek bizonyult a kemoterápiára adott válasz szempontjából. Stec az MD

Anderson Cancer Center-ből vékonytű-aspirátumon végzett génprofil-vizsgálatot két kereskedelmi forgalomban kapható DNS-chippel. A két módszer más-más géncsoportot vizsgál, köztük csak részben van átfedés. A neoadjuváns paclitaxel-CAF kemoterápia hatékonysága igen jól korrelált a két módszerrel vizsgált génexpressziós profilokkal.

Buzdar ugyancsak az MD Anderson Cancer Center-ből HER2- (IHC 3+ vagy FISH) pozitív emlőrákos betegek neoadjuváns kezeléséről számolt be. A betegek 4 paclitaxel majd 4 FEC kezelés mellett randomizáltan kaptak, vagy nem kaptak hetente alkalmazott Herceptint. Az elsődleges végpontként vizsgált patológiai komplett remisszió (pCR) a két csoportban rendre 67% illetve 25% volt. Még meglepőbb, hogy annak ellenére, hogy az antraciklin és a Herceptin kezelés egyidejű volt, a két csoport között nem volt különbség a kardiális teljesítmény csökkenésében, és nem figyeltek meg lényeges kardiotoxicitást. A vizsgálat legfontosabb üzenete, hogy a megfelelő prediktív tényező alapján megválasztott célzott terápia nagymértékben javítja a jó prognózist előrevetítő pCR lehetőségét.

Kahán Zsuzsanna
Szegedi Tudományegyetem,
Onkoterápiás Klinika,
Szeged