

Korai tripla negatív emlődaganat gyógyszeres kezelése

Rubovszky Gábor

Magyar Szenológiai Társaság Tudományos Ülése

Kecskemét, 2018.április 13-14.

Mi az, amit tudunk?

Prognózisa rossz.

Heterogén.

Általában kemoterápia érzékeny.

Magas pCR arány.

Általános ajánlások (TNBC neoadjuváns)

- A patológiai válasz és a hosszú távú túlélés összefüggése TNBC esetén a legkifejezettebb
- Az egész tervezett kezelést (kemoterápia) a műtét előtt (nem „szendvics kezelés”!)
- A neoadjuváns kezelés – hasonlóan az adjuvánshoz – tartalmazzon anthraciklint, alkiláló szert és taxánt is
- A szekvenciális vagy konkomittáló adás is elfogadott, bár inkább a szekvenciális formát ajánlják (BCIRG-005=, NSABP B-30 >)
- progresszió esetén műtét vagy váltás (esetleg sugárkezelés irrezekabilitás esetén)

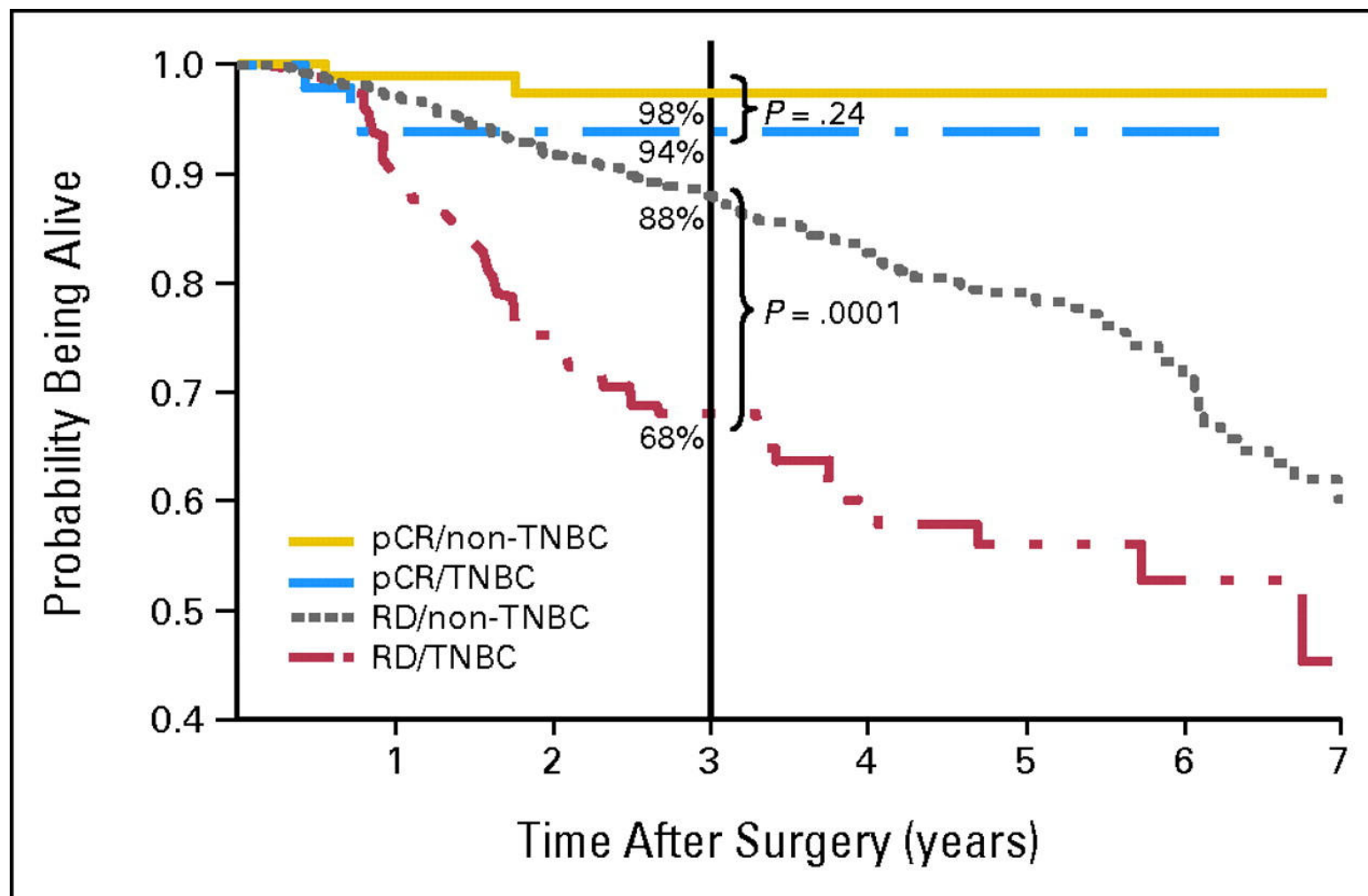


Fig 2. Overall survival as a function of response to chemotherapy (pathologic complete response [pCR] v residual disease [RD]) and triple-negative status (triple-negative breast cancer [TNBC] v non-TNBC).

Főbb tisztázandó kérdések

- neoadjuváns vagy adjuváns
- dózis densz terápia
- anthraciklin – taxán sorrend
- kezelés hossza
- kiegészítő kemoterápia a műtétet követően
- platina szerepe

Neoadjuváns vagy adjuváns

Elméleti cél a mikrometasztázisok eliminálása.

Korábban kezdett kezelést hatásosabbnak tartunk.

Általában neoadjuváns a preferált.

Sebészeti megfontolások.

2 cm!

De: túlélési előny nem igazolt, legutóbbi meta-analízisben több lokális recidíva.

Dózis denz terápia

1. Neoadjuváns meta-analízis (Petrelli és mts., 2016)

6 vizsgálat eredményei

pCR	13,5%	9,2%	$p=0,001$
DFS	HR:	0,88	$p=0,06$
OS	HR:	0,89	$p=0,08$

2. Adjuváns meta-analízis (Duarte és mts., 2012)

4 vizsgálat eredményei (3418 beteg)

DFS	HR:	0,83	$p=0,005$
OS	HR:	0,86	$p=0,06$

3. Adjuváns meta-analízis (Petrelli és mts., 2015)

8 vizsgálat eredményei (17188 beteg)

DFS	HR:	0,84	$p<0,0001$
OS	HR:	0,86	$p=0,0001$
ER-:		HR 0.8	$p = 0.002$
ER+:		HR 0.93	$p = 0.25$

Anthraciklin – taxán sorrend

A legerősebb evidencia egy randomizált fázis 3 vizsgálat, a Neo-tAnGo.

N=831, mFU: 47 hónap

Faktoriális 2x2

		pCR
A: pacli +/- gem	4xEC	20%
B: 4xEC	pacli +/- gem	15%

Túlélésben nem volt különbség.

A kezelés hossza

Legalább 18 hét. Anthracyclin és taxán is.

NCCN ajánlás (preferált):

- 4xAC (EC), majd 12x heti paclitaxel
- dd AC, majd 12x heti paclitaxel (80) vagy dd 2 heti paclitaxel (175)
- TC

még ajánlott, pl. bizonyos esetekben:

- CMF
- AC/EC
- TAC

5FU nem alapszer (FAC/FEC?). 3xFEC-3xdoce?

Esetleg 24 hét (4xAC/EC- 4xdoce)?

Kiegészítő kemoterápia a műtétet követően

Fázis 3., 887 HER2-negatív beteg (HR-neg. n=286), reziduális betegség műtétnél, többségében sugárkezelés után

Randomizáció: capecitabin 1250 mg/m² 8x vagy nem-kemo

	5 éves DFS	5 éves OS (TNBC)
capecitabin	74,1%	89,2% (78,8%)
kontroll kar	67,7%	83,9% (70,3%)

Gr $\frac{3}{4}$ neutropenia: 7%/2%, hasmenés: 3%/1%, HFS:11%/?

Capecitabin szerepe

Meta-analízis:

- neoadjuváns + adjuváns
- 8 vizsgálat, 9302 beteg
- általában DFS, OS nem szignifikáns

De:

- a capecitabin hozzáadás a standard kezeléshez ahhoz képest, hogy valami helyett adták (DFS HR: 0,92 vs. 1,62, szign.)
- capecitabin hozzáadás a standard terápiához **TN és nem-TN** betegségben (DFS HR: 0,72 vs. 1,01, szign.)
- az OS szignifikánsan jobb volt olyan vizsgálatokban, ahol a capecitabint a standard terápiához és ahol magasabb volt TN betegségek aránya
- több mellékhatás: hasmenés, HFS, gyakoribb leállás

Carboplatin szerepe TN emlődagában

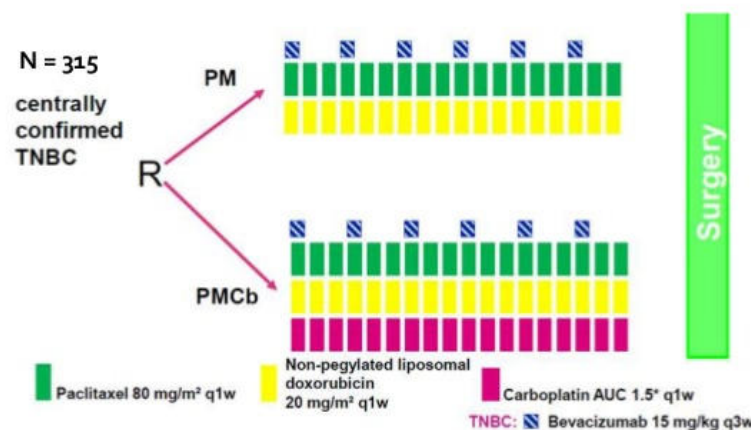
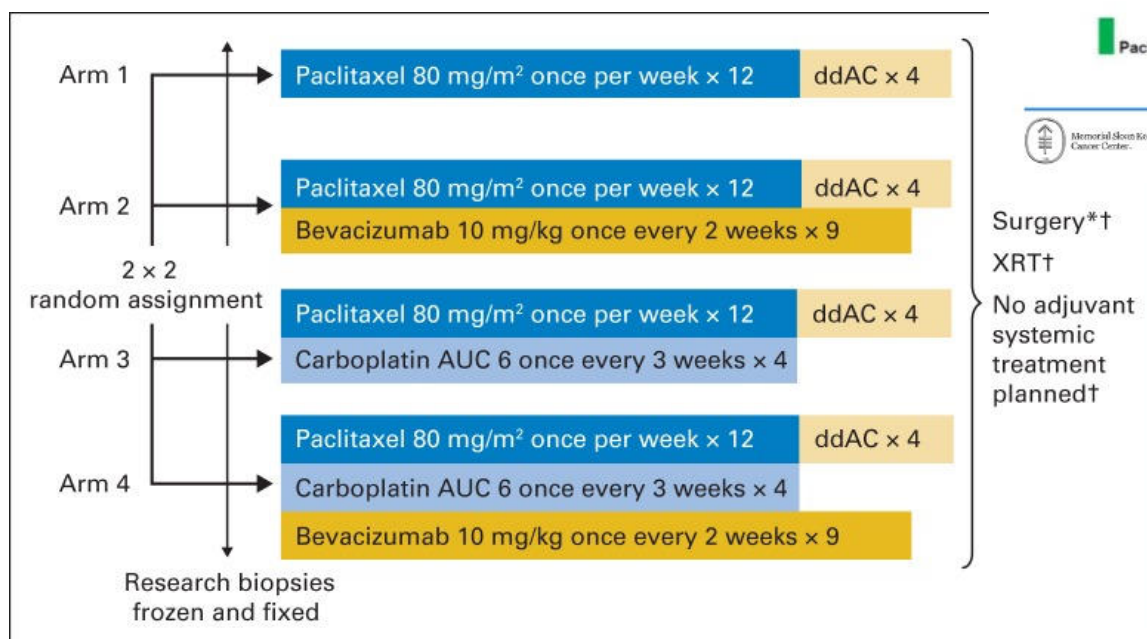
GeparSixto:

Does carboplatin increase response?

GEPARSIXTO (n=315, TN)

fázis2

Pacli/Myocet (PM)+Bev (18X)
vs. PM/CBP (AUC1,5-2)+Bev (18X)



Memorial Sloan Kettering Cancer Center

von Minckwitz et al Lancet Oncology 2014 Jun; 15(7)

Surgery*†
XRT†

No adjuvant
systemic
treatment
planned†

CALGB 40603

(n=443)

fázis 2

2x2 faktoriális

Carboplatin TNBC – fázis 2 vizsgálatok eredményei

		pCR	EFS/DFS 3 év
GeparSixto	kontroll	37%	76%
	+CBP	53%	86%
CALGB 40603	kontroll	41%	71,5%
	+CBP	54%	76,5%
		S	csak GeparSixto-ban <u>szignifikáns</u>

GeparSixto	kontroll	+CBP	<i>p</i>
gBRCA wt (n=241)	33%	51%	0,005
gBRCA mut (n=50)	50%	61,5%	0,413

GeparSixto hosszú távú eredmények

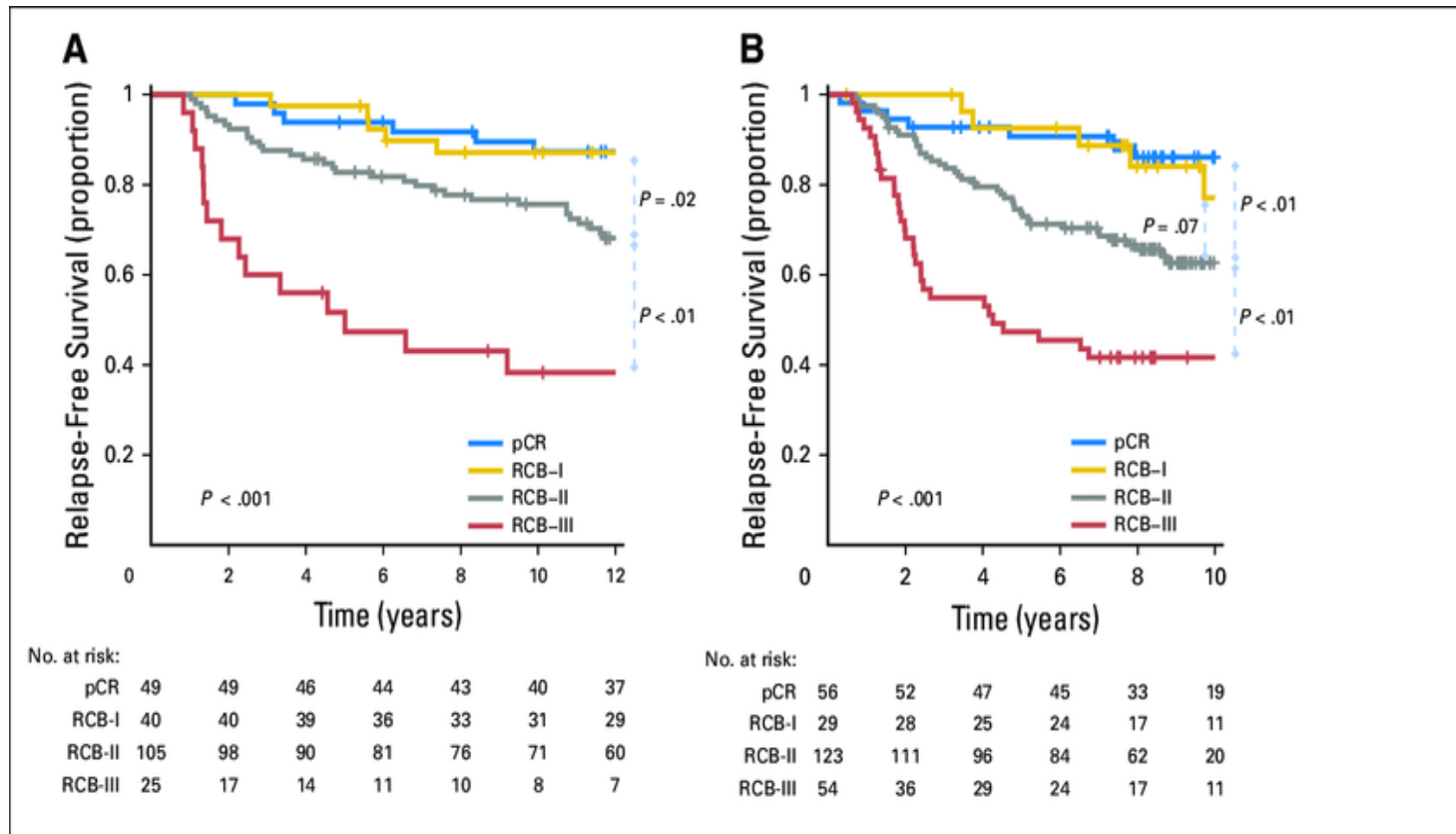
N=585 (TN és Her2+ is) PM +/- CBP (AUC 2-1,5) + Bev/Tras
medián FU 47.3 hónap (range 1.7-62.8)

	PMCb vs. PM
DFS	HR = 0.83 [95%CI 0.58-1.20]; p = 0.327)
TNBC:	
DFS	HR = 0.56 [95%CI 0.34-0.93]; p = 0.024
DDFS	HR = 0.50 [95%CI 0.29-0.86]; p = 0.013
OS	HR = 0.60 [95%CI 0.32-1.12]; p = 0.110

„Conclusions: Long-term survival analysis supports the neoadjuvant use of Cb in TNBC.”

Adjuváns platina?

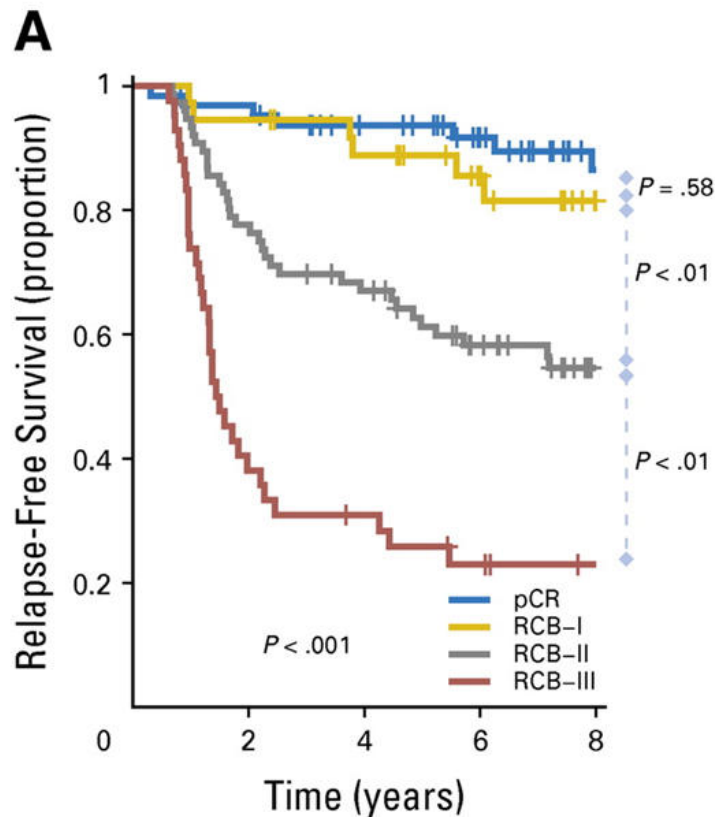
Maradék tumor és túlélés összefüggése



RCB és túlélés összefüggése T/FAC kezelés után. Eredeti (n=219) és validáló (n=262) kohorszban.

RCB-I esetén a túlélés a pCR utánihoz hasonló.

Maradék tumor és túlélés összefüggése



No. at risk:

pCR	64	61	53	43	29
RCB-I	37	35	31	23	13
RCB-II	76	59	49	36	23
RCB-III	42	16	12	8	5

RCB-I esetén a túlélés a pCR utánihoz hasonló.

TN subtípus szerepe neoadjuváns kezelésben

4 altípus beosztás :

BL(basal-like)1, BL2, M(esenchimal), LAR (luminal androgene receptor)

ER+ 7,4%

NAT: 6x doce(75) + CBP(AUC6)

94 értékelhető beteg, N+:69,1%, St II: 52%, St III: 46,8%

pCR: 44,7% RCB 0/1: 56,4% mFU: 35 hónap

	BL1 (34%)	BL2 (20,2%)	M (23,4%)	LAR (14,9%)
<i>pCR</i>	65,6%	47,4%	36,4%	21,4%
<i>RCB0/1</i>	75%	57,9%	50%	35,7%

