

Ve studii fáze 3 MonarchE bylo 5637 pacientů s HR+, HER2 negativním karcinomem prsu a nejméně 4 pozitivními lymfatickými uzlinami (ALN) nebo 1 až 3 ALN a nádorem velikosti ≥ 5 cm, grade 3 nebo Ki-67 nejméně 20 % randomizováno k podávání 150 mg abemaciclibu dvakrát denně perorálně po dobu až 2 let plus 5 až 10 let endokrinní léčby nebo k samotné endokrinní léčbě. Pacienti byli rozděleni do 2 kohort. Do kohorty 1 byli zařazeni pacienti s nejméně 4 ALN nebo 1 až 3 ALN a G3 nebo nádorem o velikosti nejméně 5 cm a do kohorty 2 pacienti s 1 až 3 ALN, nádorem < 5 cm, grade < 3 , ale s hodnotou Ki-67 nejméně 20 %. Studiová léčba byla zahájena po ukončení adjuvantní chemoterapie a radioterapie a hormonální léčbu bylo možno užívat maximálně 12 týdnů před randomizací. 5 120 pacientů bylo zařazeno do kohorty 1, což představovalo 91 % ITT populace. Primárním cílem bylo přežití bez invazivního onemocnění (IDFS) a sekundární cíle zahrnovaly přežití bez vzdáleného relapsu, celkové přežití a bezpečnost. Primární cíl studie byl splněn při předem plánované interim analýze v březnu 2020. Výsledky studie ukázaly, že přidání abemaciclibu vedlo ke snížení rizika IDFS nebo úmrtí o 25 % (HR, 0,75; 95 % CI, 0,60–0,93; $p = 0,01$). U pacientů v ITT populaci, kteří užívali abemaciclib a endokrinní terapii, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení IDFS v porovnání s pacienty, kteří měli endokrinní terapii samotnou. V další analýze v dubnu 2021 již ukončilo 2leté období léčby ve studii 91 % pacientů kohorty 1 a medián trvání následného sledování byl 27,7 měsíce. Dvouletá a tříletá míra IDFS byla 92,7 % a 89,2 % u abemaciclibu oproti 89,9 % a 84,4 % u samotné endokrinní léčby; absolutní rozdíl

v míře IDFS po 3 letech byl 4,8 %. Přírůstek byl navíc pozorován ve všech podskupinách pacientů. Z randomizovaných pacientek bylo 2451 (43,5 %) premenopauzálních a 3 181 (56,4 %) postmenopauzálních. Přírůstek léčby byl konzistentní napříč menopauzálním stavem, s numericky vyšší účinností u premenopauzálních pacientek. U premenopauzálních pacientek vedl abemaciclib s HRT ke snížení rizika vzniku příhod IDFS o 42,2 % a DRFS o 40,3 %. Absolutní zlepšení po 3 letech činilo 5,7 % pro výskyt IDFS a 4,4 % pro výskyt DRFS. Bezpečnostní profil u premenopauzálních pacientek byl konzistentní s celkovou bezpečností populace. Poslední publikovaná data po 4letém sledování ukazují přetrvávající a prohlubující se benefit (přesahující do období po ukončení léčby abemaciclibem) jak v parametru IDFS, tak v parametru DRFS, kdy při pokračující separaci Kaplan-Meierových křivek absolutní snížení výskytu příhod IDFS v ITT populaci po 4 letech činilo již 6,4 % a v parametru DRFS již 5,9 % (6). Adjuvantní aplikace abemaciclibu jednoznačně snižuje riziko recidivy a je tedy významným milníkem v léčbě časných stadií, kde jsme až dosud měli k dispozici pouze endokrinní léčbu. Na základě aktuálních ASCO a ESMO guidelines lze nabídnout pacientům s HR+, HER2 negativním karcinomem, pozitivními uzlinami a vysokým rizikem recidivy (definováno jako nádor s nejméně 4 pozitivními ALN nebo s 1–3 pozitivními ALN a alespoň jedním z následujících kritérií: G3, velikost nádoru ≥ 5 cm) dvouletou léčbu abemaciclibem společně s hormonální léčbou. Od 1. 4. 2023 je hrazen zdravotními pojišťovnami z prostředků veřejného zdravotnictví ve všech Komplexních onkologických centrech.

Závěr

Doporučení pro adjuvantní hormonální terapii u pacientů s hormonálně dependentním karcinomem prsu by mělo vycházet z určení individuálního rizika relapsu onemocnění (velikost nádoru, grade, počet postižených lymfatických uzlin, proliferační index), věku, komorbidit a rizika nežádoucích účinků léčby. Adjuvantní hormonální terapie je standardem u všech pacientek hormonálně dependentních, otázkou však nadále zůstává, v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem adjuvantní léčby je eskalace terapie u pacientek s vyšším rizikem – prodloužení délky podávání hormonální terapie nebo kombinace inhibitorů aromatázy a ovariální ablace u premenopauzálních pacientek. Multigenové testy (Mammprint, OncotypeDX) by měly být běžně využívány ve snaze individualizovat léčbu a jejich pomocí můžeme eskalovat nebo deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky s nízkým rizikem recidivy a vyhnout se podání chemoterapie včetně pacientek s vysokým rizikem, kde je intenzivní kombinovaná léčba nezbytná. U pacientek s extrémně vysokým rizikem je doporučeno adjuvantní podání inhibitoru cyklin-dependentních kináz – abemaciclibu v kombinaci s endokrinní léčbou po dobu dvou let. Naopak deeskalaci v podobě zkrácení či vynechání hormonální léčby lze zvažovat u pacientek s ultra nízkým genomickým rizikem podle testu Mammprint. Optimální terapeutický postup by měl být v každém případě stanoven na jednání multidisciplinárního týmu každého Komplexního onkologického centra.

LITERATURA

1. Prudence AF, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT DOI: 10.1200/JCO.22.01065. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1370-1375.
2. Padano O, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials DOI: 10.1200/JCO.22.01064. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1376-1382.

3. Cardoso F, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer N Engl J Med. 2016;375:717-729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
4. Kalinsky K, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;385:2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
5. Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by

- a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379:111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
6. Johnston S, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a pre-planned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. doi: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5.