

Zalecenia dotyczące uzupełniającego leczenia wczesnego raka piersi. Sprawozdanie z XXII Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Recommendations regarding adjuvant treatment of early breast cancer. A report from the 22nd International Conference in St. Gallen

XXII Międzynarodowa Konferencja dotycząca uzupełniającego leczenia raka piersi odbywała się jak zawsze w St. Gallen w Szwajcarii, w dniach od 16 do 19 marca 2011 r. Program naukowy konferencji obejmował 10 sesji naukowych dotyczących: biologii raka piersi, diagnostyki, badań przesiewowych, prawidłowej oceny histopatologicznej, leczenia miejscowego i systemowego. Wykładom towarzyszyły dwie sesje plakatowe i sześć sesji satelitarnych.

Konferencja, na stałe już wpisana do kalendarza najważniejszych wydarzeń naukowych dotyczących leczenia wczesnego raka piersi, zgromadziła 4 300 uczestników z 96 krajów świata. Najbardziej oczekiwanym wydarzeniem była publiczna debata 51 światowych ekspertów, reprezentujących wszystkie najważniejsze dyscypliny nauki związane z szeroko pojętą tematyką raka piersi. Podobnie jak w ubiegłych latach, przedstawicielem Polski w tym gronie był prof. Jacek Jassem. Eksperci poprzez głosowanie (3 możliwości: tak, nie, wstrzymuję się) odpowiadali na ponad 100 jednoznacznie sformułowanych pytań, odnoszących się do kluczowych i jednocześnie nierozstrzygniętych klinicznych zagadnień.

Molekularna klasyfikacja raków piersi

Najważniejszym przesłaniem ostatniej konferencji było zaadoptowanie dla celów klinicznych molekularnej klasyfikacji raka piersi, tak, aby na podstawie dostępnych, rutynowo wykonywanych badań (np. immunohistochemicznych, IHC) można było wiarygodnie wyróżnić uwarunkowane genetycznie podtypy raka (Tab. I) [1]. Podkreślono, że o wyborze systemowego leczenia uzupełniającego powinny decydować przede wszystkim cechy biologiczne nowotworu, a nie jego rozległość. Wychodząc z tego zało-

żenia uznano, że dla celów klinicznych wystarczająca jest ocena receptorów hormonalnych ER i PgR, HER2 oraz Ki-67. Alternatywą dla tego ostatniego markera (jeśli nie ma możliwości jego oznaczenia) może być ocena stopnia zróżnicowania G. Co ważne, dla celów klinicznych ocena Ki-67 jest istotna wyłącznie w różnicowaniu po-

Tab. I. Charakterystyka uwarunkowanych genetycznie podtypów raka piersi

Swoiste podtypy raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER i/lub PgR (+) HER2 (-) Ki-67 niskie (<14%)
Luminalny B	ER i/lub PgR (+) HER2 (-) Ki-67 wysokie lub ER i/lub PgR (+) HER2 (+) Ki-67 każda wartość
HER2 (+), Nieluminalny	ER i/lub PgR (+) HER2 (+)
Bazalny „basal-like”	Potrójnie ujemny ER(-) i PgR (-) HER2 (-)

ER – receptor estrogenowy;

PgR – receptor progesteronowy

HER2 – receptor dla naskórkowego ludzkiego czynnika wzrostu typu 2

między typem luminalnym A i B/HER2 (-). Oczywiście, przed podjęciem ostatecznej decyzji terapeutycznej należy, poza oceną podtypów raka, uwzględnić także zasięg choroby, tzw. czynniki związane z chorem (np. choroby współistniejące), jego preferencje, a także czynniki socjoekonomiczne.

Leczenie chirurgiczne

W odniesieniu do leczenia chirurgicznego najwięcej uwagi poświęcono zagadnieniu limfadenektomii pachowej po biopsji węzła wartowniczego, w świetle ostatnich opublikowanych badań ACOSOG-011 [2]. Te i inne wyniki badań, które ukazały się w ostatnich latach, wskazują, że nie ma uzasadnienia dla rutynowego usuwania pachowych węzłów chłonnych, nie tylko u chorych z ujemnym wynikiem badania węzła wartowniczego, ale także u chorych z przerzutem do jednego lub dwóch wartowniczych węzłów chłonnych [3]. Dotyczy to jednak wyłącznie chorych, u których w ocenie klinicznej nie stwierdza się powiększonych pachowych węzłów chłonnych, a w węzle wartowniczym znaleziono izolowane komórki nowotworowe lub mikroprzerzuty w pojedynczym węzle, nieprzekraczające 2,0 mm, a także chorych po leczeniu oszczędzającym, z makroprzerzutami nawet do dwóch węzłów wartowniczych, jeżeli planowana jest radioterapia z pól tangencjalnych [4]. To wskazanie nie dotyczy chorych po amputacji piersi i chorych otrzymujących systemowe leczenie przedoperacyjne.

Radioterapia

Ekspersi nie mieli wątpliwości, że przyspieszone napromienianie całej piersi w ramach oszczędzającego leczenia jest zaakceptowaną formą radioterapii, ale ich stanowisko było podzielone w odniesieniu do przyspieszonego napromieniania chorych z rozległym naciekaniami naczyń okołoguzowych.

Śródoperacyjne napromienianie części piersi uznano za bezpieczne, w przypadku skojarzenia z radioterapią z pól zewnętrznych [4, 5]. Można je także rozważać u chorych w wieku powyżej 70 lat lub po wcześniejszym napromienianiu klatki piersiowej z innych powodów (np. w przebiegu chłoniaka Hodgkina).

Nie zmieniły się zalecenia odnośnie standardowej radioterapii po amputacji piersi; nadal obowiązującym wskazaniem jest zajęcie przez przerzuty więcej niż 3 pachowych węzłów chłonnych po stronie zmiany. Ekspersi zalecają jednak rozważenie napromieniania u kobiet w wieku poniżej 45 lat, z przerzutami do 1-3 pachowych węzłów chłonnych oraz niezależnie od wieku, w przypadku współistnienia rozległego naciekania naczyń i przerzutów do 1-3 węzłów.

Radioterapia w ramach oszczędzającego leczenia powinna być stosowana w większości przypadków śródprzewodowych raków piersi (DCIS). Wyjątek mogą stanowić chore starsze (>70 r.ż.) i o bardzo korzystnych czynnikach rokowniczych (G1).

Leczenie systemowe

Hormonoterapia przed menopauzą

Ekspersi podtrzymali wskazania do uzupełniającej hormonoterapii, przedstawione podczas poprzedniej konferencji w 2009 r. (jakakolwiek ekspresja receptorów hor-

monalnych) [6]. U kobiet przed menopauzą zalecono 5-letnie leczenie wyłącznie tamoksyfenem, ale dopuszcza się także skojarzenie tamoksyfenu z farmakologiczną supresją funkcji jajników. W przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu zaakceptowaną formą hormonoterapii jest supresja funkcji jajników jako metoda samodzielna lub rzadziej, w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (IA).

Hormonoterapia po menopauzie

Na pytanie, czy IA (jeśli nie ma przeciwwskazań) powinny być stosowane u wszystkich kobiet po menopauzie na jakimś etapie hormonoterapii, głosy ekspertów rozłożyły się dokładnie po połowie, co oznacza, że tamoksyfen jest nadal uznawany za skuteczną opcję dla określonej grupy chorych. Większa jednomyślność dotyczyła zastosowania IA wśród chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, większość ekspertów uznała jednak, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających, że w leczeniu sekwencyjnym, zawierającym tamoksyfen i IA, te ostatnie powinny być stosowane jako pierwsze. Ponownie podkreślono konieczność weryfikacji stanu menopauzalnego przed decyzją o zastosowaniu IA.

Opierając się na porównywalnych wynikach badania oceniającego eksemestan i anastrozol w leczeniu uzupełniającym [7], uznano eksemestan za alternatywę dla niesterydowych IA.

Ekspersi nie znaleźli wskazań do przedłużonego (powyżej 5 lat) stosowania hormonoterapii ani też do posługiwania się oceną polimorfizmu genu CYP2D6 przy wyborze rodzaju hormonoterapii.

Jednocześnie eksperci nie uznali otyłości za przeciwwskazanie do stosowania IA.

Chemioterapia

Według ekspertów czynnikami, które decydują o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii są przede wszystkim: niski stopień zróżnicowania (G3), wysoki stopień proliferacji (Ki67 >14), niska ekspresja receptorów steroidowych, wysoka ekspresja receptora HER2, potrójnie ujemny typ raka oraz więcej niż trzy przerzuty do pachowych węzłów chłonnych. W niejednoznacznych sytuacjach klinicznych w celu oszacowania ewentualnych korzyści z zastosowania chemioterapii oprócz hormonoterapii (np. u chorych z ekspresją receptorów steroidowych i pośrednimi czynnikami rokowniczymi) akceptowane jest wykonanie testów molekularnych; zalecanym jest Oncotype DX [8]. Nadal nie udało się zdefiniować czynników predykcyjnych dla poszczególnych leków cytostaticznych, ani też przypisać określonym sytuacjom klinicznym wybranych schematów chemioterapii.

Większość ekspertów była zdania, że chore o cechach raka luminalnego A odnoszą bardzo niewielką dodatkową korzyść z zastosowania chemioterapii, natomiast w przypadku raka luminalnego B i z nadekspresją receptorów HER2 powinny otrzymać chemioterapię zawierającą zarówno taksoidy, jak i antracykliny. Doty-

Tab. II. Propozycje uzupełniającego leczenia w zależności od swoistego podtypu raka piersi

Podtyp raka piersi	Rodzaj terapii	Uwagi
Luminalny A	Wyłącznie HRT	Tylko niewielka część chorych wymaga CHTH (np. duża liczba przerzutowych węzłów)
Luminalny B, HER2 (-)	HRTH +/- CHTH antracykliny, taksoidy	Rodzaj CHTH zależy od stopnia ryzyka, ekspresji ER i preferencji chorej
Luminalny B, HER2 (+)	CHTH + anti-HER2 + HRTH	Brak dowodów pozwalających na odstępianie od CHTH
HER2 (+), Nieluminalny	CHTH + anti-HER2 antracykliny, taksoidy	
Bazalny (potrójnie ujemny)	CHTH antracykliny, taksoidy, leki alkilujące	Do rozważenia terapia uszkadzająca DNA
Specjalne typy histologiczne ER (+) ER (-)	HRTH CHTH	Typ rdzeniasty i gruczołowo-torbielowaty z reguły nie wymaga uzupełniającego leczenia

ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy;
HER2 – receptor dla naskórkowego ludzkiego czynnika wzrostu typu 2;
CHTH – chemioterapia; HRTH – hormonoterapia

czy to także chorych o podtypie bazalnym (potrójnie ujemnym), u których dodatkowo zaleca się zastosowanie związków alkilujących (np. cyklofosfamidu). Eksperci uważają, że nie ma jeszcze wystarczających dowodów na rutynowe zastosowanie pochodnych platyny w tej ostatniej grupie chorych.

Trastuzumab

Eksperci uznali za zasadne rozszerzenie wskazań do uzupełniającego leczenia trastuzumabem o chore w stopniu T1b. Uzgodniono również, że w krajach z ograniczonymi możliwościami finansowania standardowego rocznego leczenia trastuzumabem możliwe jest skrócenie terapii do kilku miesięcy jako alternatywa do całkowitego zaniechania leczenia.

Preferowaną metodą podawania trastuzumabu jest jednoczesne skojarzenie z chemioterapią, choć dopuszcza się także sekwencyjne leczenie [9]. Przy jednoznacznych przeciwwskazaniach do chemioterapii można od niego odstąpić.

Pomimo braku badań klinicznych odnoszących się do kojarzenia trastuzumabu wyłącznie z hormonoterapią wydaje się, że podobnie jak w uogólnionej chorobie, można rozważyć taką formę leczenia [10].

Leczenie przedoperacyjne

Celem przedoperacyjnego leczenia systemowego jest nie tylko zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających piersi, ale także poprawienie odległych wyników leczenia. U chorych otrzymujących tę formę leczenia brak osiągnięcia pCR, szczególnie w guzach szybko proliferujących, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [11]. Dobór schematu chemioterapii powinien być dokonywany na tych samych zasadach, co w leczeniu uzupełniającym. Opierając się na wynikach badania NOAH, odnoszących się do chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2, eksperci znaczną większością głosów uznali, że

ta grupa chorych powinna w leczeniu przedoperacyjnym otrzymywać także trastuzumab [12]. Nie powinno się natomiast stosować przedoperacyjnej chemioterapii w guzach cechujących się wysokim indeksem proliferacji lub o wysokiej hormonowrażliwości. Ta ostatnia grupa chorych powinna przed zabiegiem otrzymywać hormonoterapię, do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi, ale nie krócej niż 4-8 miesięcy.

Podsumowanie

Eksperci Konferencji w St. Gallen 2011 przedstawili zalecenia dotyczące leczenia wczesnego raka piersi, które w większości przypadków znajdują oparcie w dowodach naukowych z ostatnich dwóch lat i są możliwe do zrealizowania w większości krajów świata.

Wiodącym hasłem konferencji było zdefiniowanie różnych strategii postępowania dla poszczególnych podtypów raka piersi, które zbiorczo przedstawiono w Tabeli II. Przystosowanie i uproszczenie klasyfikacji molekularnej dla celów klinicznych powinno znacznie ułatwić racjonalne podejmowanie decyzji terapeutycznych, przy jednoczesnym wskazaniu czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Następna konferencja w St. Gallen odbędzie się w dniach 13-16 marca 2013 r.

Prof. dr hab. n. med. Marzena Welnicka-Jaskiewicz
Klinika Onkologii i Radioterapii
Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

1. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D i wsp. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-750.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2011; 305: 569-575.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB i wsp. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933.
4. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91-102.
5. Veronesi U, Orecchia R, Luini A i wsp. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study of 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:141-151.
6. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Experts Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
7. Goss P. Final analysis of NCIC CTG MA.27: a randomized phase III trial of Exemestane versus Anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. Prezentowane na Konferencji w San Antonio, Texas, 2010; Abstr S 1-1.
8. Paik S, Tang G, Shak S i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734.
9. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE i wsp. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER 2-positive adjuvant breast cancer trial. Prezentowane na Konferencji w San Antonio, Texas, 2010; Abstr 80.
10. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-5537.
11. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR i wsp. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281.
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-384.