

„Chirurg piersi w erze genomu” – sprawozdanie ze stażu naukowego w Instytucie Onkologii w Amsterdamie

W marcu 2010 r. przebywałam na stypendium naukowym Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w Instytucie Onkologii w Amsterdamie. Inspiracją do wyboru tej instytucji był artykuł w *Cancerworld* o Profesorze Emielu Rutgersie – kierowniku Kliniki Chirurgii Piersi, zatytułowany „Chirurg w erze genomu” [1]. Powszechnie wiadomo, że Amsterdam jest wiodącym ośrodkiem w zakresie zastosowania molekularnego podpisu raka piersi w klinicznej praktyce chirurga onkologa. Na bloku operacyjnym AVL-NKI-Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis często dyskutowaliśmy z Profesorem Rutgersem i jego zespołem o kwalifikacji chorych na raka piersi do badania naukowego MINDACT (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy). Jest to wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie III fazy, porównujące 70-genowy podpis ze standardowymi kliniczno-patologicznymi kryteriami w doborze pacjentów do pooperacyjnej chemioterapii w raku piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych N0 (EORTC Protocol 10041-BIG 3-04). Do badania włączane są chore na jednostronnego, operacyjnego raka piersi w stopniu zaawansowania T1-3, N0 M0, w wieku 18-70 lat, po wyrażeniu przez nie pisemnej zgody. Świeże próbki guza (nieutralne) przesyłane są w specjalnym roztworze, chroniącym RNA, do laboratorium w Amsterdamie, w celu identyfikacji dobrego lub złego podpisu molekularnego, zaś w macierzystej instytucji wykonywane są standardowe badania histopatologiczne, z oceną TNM, ER, PR, HER-2. Chore biorące udział w tym badaniu podzielono na trzy główne grupy:

I grupa – niskie ryzyko nawrotu w podpisie molekularnym oraz niskie ryzyko kliniczno-patologiczne, nie kwalifikowane do chemioterapii; jeśli HR(+) randomizacja do leczenia letrozolem przez 7 lat lub przez 2 lata tamoksyfenem, a następnie przez 5 lat letrozolem;

II grupa – wysokie ryzyko nawrotu w podpisie molekularnym oraz wysokie ryzyko kliniczno-patologiczne – randomizacja do schematu chemioterapii: antracykliny lub docetaksel + kapecytabina, a następnie hormonoterapia jeśli HR(+);

III grupa – wysokie ryzyko nawrotu w podpisie molekularnym oraz niskie ryzyko kliniczno-patologiczne lub niskie ryzyko nawrotu w podpisie molekularnym oraz wysokie ryzyko kliniczno-patologiczne – randomizacja do chemioterapii (jak w grupie wysokiego ryzyka) lub bez chemioterapii (jak w grupie niskiego ryzyka), hormonoterapia zgodnie ze stanem receptorów.

Podstawowym celem projektu MINDACT jest zbadanie, czy pacjentki z molekularną prognozą niskiego ryzyka i kliniczną prognozą wysokiego ryzyka nawrotu mogą bezpiecznie uniknąć chemioterapii, bez wpływu na przeżycia wolne od przerzutów odległych (randomizacja w zakresie decyzji terapeutycznych). Dwa inne główne cele badania adresują pytania związane z pooperacyjnym systemowym leczeniem raka piersi, a mianowicie porównanie schematów chemioterapii opartej na antracyklinach ze schematem docetaksel + kapecytabina (randomizacja w zakresie schematu chemioterapii). MINDACT bada również skuteczność i bezpieczeństwo 7-letniej terapii letrozolem, w porównaniu ze strategią sekwencyjną – 2 lata tamoksyfen, a następnie letrozol przez 5 lat (randomizacja w zakresie hormonoterapii). MINDACT koncentruje się ponadto na dodatkowych celach, takich jak identyfikacja i walidacja nowych podpisów ekspresji genetycznej, przewidujących odpowiedź na stosowane leczenie: przed- i pooperacyjną chemioterapię i hormonoterapię. MINDACT analizuje ponadto wpływ chemioterapii i hormonoterapii w zakresie przeżyć wolnych od choroby, przeżyć wolnych od przerzutów odległych, przeżyć całkowitych w dwóch podgrupach, w których rokowania kliniczno-patologiczne i molekularne są niezgodne. Projekt ma również za zadanie stworzenie banku RNA, tkanek guza i surowic dla przyszłych badań genomiki i proteomiki [2].

Najnowsze doniesienia z lat 2009-2010, z Instytutu Onkologii w Amsterdamie, ukazują wartość predykcyjną 70-genowego podpisu w pooperacyjnej chemioterapii wczesnego raka piersi; znaczącą korzyść obserwowano przy zastosowaniu chemioterapii obok hormonoterapii, w grupie chorych wysokiego ryzyka podpisu molekularnego {przeżycia specyficznie zależne od raka piersi (*breast cancer – specific survival BCSS*) 81% przy zastosowaniu jedynie hormonoterapii, w porównaniu z 94% dla grupy poddanej chemioterapii i hormonoterapii}. W grupie niskiego ryzyka podpisu molekularnego zastosowanie chemioterapii nie wydawało się klinicznie uzasadnione (BCSS 97% dla grupy poddanej hormonoterapii i 99% dla grupy poddanej chemioterapii i hormonoterapii) [3].

70-genowy podpis ma również wartość predykcyjną w zakresie odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną w raku piersi. Przed rozpoczęciem chemioterapii oznaczono 70-genowe profile pacjentek. Patologiczna całkowita remisja (pCR) służyła do oceny chemiowrażliwości. Wśród 144 chorych, 86% charakteryzowało się złym podpisem molekularnym, a 14% dobrym. Żadna

z chorych o dobrym podpisie nie osiągnęła pCR, podczas gdy 20% chorych o złym podpisie osiągnęło pCR. Wszystkie raki potrójnie ujemne wykazywały zły podpis molekularny [4].

70-genowy podpis jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka piersi z pT1, pozwalającym zindywidualizować leczenie uzupełniające. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) i przeżycia specyficznego dla raka piersi (BCSS) wynosiło odpowiednio 87% i 91% dla chorych o dobrym podpisie genetycznym (n=525 chorych) oraz odpowiednio 72% i 72% dla chorych o złym podpisie (n=439) [5].

Ponadto 70-genowy podpis prognostyczny określa rokowanie u chorych na raka piersi nie tylko z N0, ale również z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych, w niezależnym badaniu walidacyjnym. Świeże próbki guzów pobrano od 241 chorych na raka piersi z pT1-3, N1; średni okres obserwacji wyniósł 7,8 lat. Prawdopodobieństwo 10-letniego DMFS i BCSS wynosiło odpowiednio 91% i 96% dla grupy o dobrym podpisie molekularnym oraz odpowiednio 76% i 76% dla grupy o złym podpisie. Według naukowców z Instytutu Onkologii w Amsterdamie 70-genowy podpis może identyfikować pacjentki o korzystnym rokowaniu, nawet w raku piersi z pN1, które potencjalnie mogłyby uniknąć chemioterapii [6].

W podsumowaniu, molekularne wskaźniki rokownicze i predykcyjne rodzą wiele kontrowersji w debatach onkologów. Zapewne zagadnienie to wymaga dalszych, rzetelnych badań. Na okładce jednej z publikacji doty-

czących podpisu molekularnego zobaczyłam krawiecki manekin, centymetr, nitkę i igłę... Myślę, że jest to dobra puenta *armamentarium* nowoczesnego chirurga piersi – nie tylko wycinać i zszywać tkanki, lecz również współuczestniczyć w wyborze terapii skrojonej na miarę – bardzo indywidualnej, dopasowanej do każdej chorej.

Dr n. med. Agnieszka Kołacińska

Oddział Chirurgii Onkologicznej

WSS im. M. Kopernika

ul. Paderewskiego 4

93-509 Łódź

e-mail: info@drkolacinska.pl agnkol@gazeta.pl

Piśmiennictwo

1. Beishon M, Emiel Rutgers: a surgeon for the genomic era. *Cancerworld* 2009; 29: 4-11.
2. www.mindact.org
3. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ i wsp. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655-61.
4. Staver M, Glas AM, Hannemann J i wsp. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 1193: 551-8.
5. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM i wsp. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010 Jan 22. Epub ahead of print.
6. Mook S, Schmidt MK, Viale G i wsp. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 1162: 295-302.

Sprawozdanie z VII European Breast Cancer Conference w Barcelonie

W dniach 24-27 marca br. w Barcelonie odbyła się kolejna, już 7. Europejska Konferencja Raka Piersi. Konferencje odbywają się co 2 lata i gromadzą coraz liczniejsze grono lekarzy i badaczy zajmujących się tym zagadnieniem. Określenie „europejska” można uznać obecnie jedynie za symboliczne, w tym roku udział wzięli przedstawiciele 90 krajów.

W zakresie chirurgii raka piersi najszerzej omawiany był temat biopsji węzła wartowniczego (SLNB). W obszernym wystąpieniu Ligi Cataliotti podkreślił, że biopsja węzła wartowniczego stała się w leczeniu raka piersi postępowaniem rutynowym i powinna być stosowana we wszystkich ośrodkach zajmujących się tą problematyką, ale tylko przez przeszkolone zespoły lekarskie.

W pierwszej sesji „Sentinel lymph node biopsy today – state of the art”. Emiel Rutgers oraz Ronato Valdes Olmos przedstawili własne doświadczenia z SLNB, podkreślając, że w uzyskaniu dobrych wyników najbardziej pomocne jest podwójne znakowanie izotopem i błękitem metylenowym oraz doświadczenie wykonującego operację.

W trakcie sesji drugiej „Pathological issues – round table” omawiano problem mikroprzerzutów i izolowanych przerzutów komórkowych (o średnicy poniżej 0,2 mm lub liczbie komórek poniżej 200). Simonetta Bianchi na materiale własnym podkreślała większą czułość śródoperacyjnego badania histologicznego skrawków mrożonych z węzła wartowniczego w przypadku makroprzerzutów niż w przypadku mikroprzerzutów – co jednak wydaje się oczywiste. Bardziej interesujące były dalsze rozważania o konsekwencji wykrycia mikroprzerzutów w węzle chłonnym wartowniczym – coraz szerzej dyskutowana jest możliwość odstąpienia w tych przypadkach od pełnej limfadenektomii na rzecz radioterapii na pole pachowe lub po prostu obserwacji klinicznej i badania ultrasonograficznego węzłów chłonnych po stronie operowanej. W prawidłowo przeprowadzonej procedurze SLNB odszukanie i pobranie węzła wartowniczego występuje obecnie w 95-99%, a możliwość istnienia przerzutów w dalszych węzłach pachy minimalna.

W trakcie trzeciej, chyba najciekawszej sesji „New indications to sentinel node biopsy” zespół z Europejskiego Instytutu Onkologii z Mediolanu przedstawiał własne

doświadczenia z biopsją węzła wartowniczego w przypadku wielośrodkowego raka piersi, raka w ciąży, raka piersi u mężczyzn oraz biopsji w raku przedinwazyjnym. Jeśli chodzi o punkt ostatni to należy z przyjemnością podkreślić, że doświadczenia ośrodka mediolańskiego pokrywają się z obserwacjami poczynionymi w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie, zaprezentowanymi w Barcelonie w formie plakatu pt. „Sentinel node biopsies in „high risk” DCIS patients”.

Wykonywanie biopsji węzła wartowniczego w leczeniu przedinwazyjnego raka przewodowego podyktowane jest możliwością „niedoszacowania” raka inwazyjnego w trakcie przedoperacyjnej diagnostyki. Typowymi wskazaniami do SLNB w CDIS jest występowanie wyczuwalnego guza zweryfikowanego jako rak przedinwazyjny, obszar mikrozwłanień powyżej 3 cm średnicy, wysoki stopień złośliwości jądrowej w biopsji (NG3) oraz oczywiście w każdym przypadku, gdy wykonujemy prostą amputację piersi (na życzenie chorej) – niezależnie od czynników podanych powyżej. Opisano wprawdzie (Viviana Galimberti) próby wykonywania SLNB po mastektomii, w których podawano izotop i błękit metylenowy podskórnie wokół blizny, ale rezultaty były niezadowalające.

Paolo Veronesi zaprezentował wyniki biopsji węzła wartowniczego w przypadkach raka piersi u mężczyzn, w których wykazał, że nie ma istotnych różnic w analogicznych stopniach zaawansowania klinicznego choroby w porównaniu do kobiet.

Podobnie ciekawe było doniesienie o badaniach SLNB w przypadku raka wielośrodkowego – wszystko wskazuje, że spływ chłonki do konkretnego węzła wartowniczego jest stały i niezależny od miejsca położenia guza w piersi i co za tym idzie podania izotopu i barwnika (do guza, wokół guza, pod otoczkę, wokół kilku zmian).

Omówiono problem SLNB po uprzednio wykonanej tumorektomii lub kwadrantektomii – gorsze wyniki najprawdopodobniej spowodowane są techniką podawania izotopu i barwnika wokół blizny. W przypadku podania izotopu do łoży po tumorektomii, wypełnionej często krwiakiem, notuje się czasami całkowity brak wyznaczenia węzłów chłonnych, pomimo ich niezajęcia w badaniu histologicznym po wykonanej limfadenektomii. Podobnie rozległa kwadrantektomia, szczególnie kwadrantu górno-zewnętrzny może powodować zaburzenia spływu chłonki z gruczołu. Wydaje się, że na podstawie omówionych w wystąpieniu problemów należy dążyć do diagnozowania zmian podejrzanych piersi przy pomocy biopsji gruboigłowych, a nie biopsji wycinających.

Ostatnim w tej sesji, do tej pory kontrowersyjnym tematem było wykonywanie biopsji węzła wartowniczego u kobiet z rakiem piersi będących w ciąży. Problem ten ze względu na coraz bardziej rosnący wiek ciężarnych w Europie zachodniej podnoszony był od dłuższego czasu. Dotychczasowe ustalenia zakazywały podawania jakichkolwiek izotopów kobietom będącym w ciąży, okazuje się jednak, że nie jest to pogląd uzasadniony. Podany ^{99m}Tc nie przenika przez łożysko, podany do gruczołu piersiowego praktycznie nie daje istotnego promieniowania

w okolicy miednicy mniejszej. Bardziej kontrowersyjne wydaje się podawanie ciężarnym błękitu metylenowego, który przez łożysko przenika, a jego ewentualne teratogenne oddziaływanie na płód jest nieznane.

W podsumowaniu tej bardzo interesującej sesji stwierdzono, że tak naprawdę obecnie jedynym przeciwwskazaniem do biopsji węzła wartowniczego w leczeniu raka piersi jest udokumentowany przerzut do węzłów chłonnych pachowych.

W trakcie sesji czwartej „Sentinel node biopsies in neoadjuvant chemotherapy” Cornelis Van de Velde przedyskutował problem biopsji węzła wartowniczego u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi i klinicznie oraz radiologicznie niezajętymi węzłami chłonnymi. W opisanym do tej pory materiale skłaniano się do wykonywania u tych chorych SLNB przed rozpoczęciem leczenia systemowego, co pozwalało na precyzyjne określenie zaawansowania i dobranie leczenia. Pozostaje jednak problem możliwości powstania przerzutów do węzłów chłonnych w trakcie podawania chemioterapii, trwającego przecież kilka miesięcy – czy to w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, czy w przypadku bardzo agresywnego nowotworu. Wydaje się, że SLNB w tej grupie pacjentek wymaga jeszcze dalszych badań.

W ostatniej piątej sesji „New methods” zajęto się nowymi metodami, pomocnymi w biopsji węzłów wartowniczych. Szczególnie zachęcająco wyglądają prace nad zastosowaniem technologii molekularnych, pozwalających oznaczyć obecność komórek raka w pobranym węzle chłonnym – zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym (co pozwala odróżnić makroprzerzuty od mikroprzerzutów lub izolowanych grup komórek rakowych). Metody te to OSNA – polegająca na amplifikacji kwasów nukleinowych oraz Gene Search Assay wykorzystująca odwrotną transkrypcję (RT-PCR). Pozwalają one w szybki i pewny sposób w warunkach sali operacyjnej uzyskać odpowiedź o stanie węzła wartowniczego, co pozwala podjąć decyzję dotyczącą losów chorej i oszczędzić jej kolejnej operacji. W trakcie rozmów z wystawcami prezentującymi te urządzenia w trakcie zjazdu oszacowano koszt jego wykorzystanie w pojedynczym zabiegu na sumę około 200-300 euro.

Oprócz tematyki węzła wartowniczego poruszano także wiele innych tematów związanych z leczeniem chirurgicznym. G. Viale w wykładzie dotyczącym marginesów wycięcia podkreśla rolę *cavity shaving*, czyli pobierania dodatkowych wycinków z łoży po usunięciu guza. Objętość dodatkowych wycinków jest swoistym kompromisem pomiędzy radykalizmem onkologicznym, a efektem kosmetycznym. Niemniej autor podkreśla, że tego typu postępowanie obniża ryzyko nawrotu miejscowego, jak również ilość wykonywanych docięć marginesów. Podkreśla także, że stwierdzenie w marginesie przedinwazyjnego raka zrazikowego nie jest wskazaniem do poszerzania marginesów, poza stwierdzeniem postaci pleomorficznej LCIS (LIN3), którą to postać należy traktować jako prekursora raka inwazyjnego.

W trakcie Kongresu poruszano również tematykę zabiegów onkoplastycznych. Krishna B. Clough w swo-

jej prezentacji przedstawił zasady postępowania onkoplastycznego w leczeniu oszczędzającym. Wprowadził podział na dwie grupy pacjentów w zależności od objętości usuwanych tkanek, cięcia skórno i konieczności usunięcia fragmentu skóry oraz gęstości tkanki gruczołowej. W grupie drugiej, wymagającej większych zabiegów onkoplastycznych, przedstawił wskazania odnośnie typu zabiegu plastycznego w zależności od lokalizacji guza. Podkreślił także konieczność standaryzacji postępowania przy tego typu zabiegach. W kolejnych sesjach przedstawione były wskazania i bezpieczeństwo amputacji piersi z zachowaniem brodawki sutkowej (*nipple sparing mastectomy*), jednoczasowej rekonstrukcji przy użyciu płata z mięśnia najszerzego grzbietu, czy też wstępne doniesienia z zastosowaniem autologicznego przeszczepu tłuszczu po leczeniu oszczędzającym.

Poruszana była także dość nowa koncepcja leczenia operacyjnego piersi u chorych z rozsianą chorobą nowotworową. Podkreślano, że część chorych odnosi korzyść z operacji pierwotnego guza i należy wdrożyć badania

kliniczne celem ustalenia grupy pacjentów odnoszących korzyść z tego postępowania.

Odbyła się także pod przewodnictwem Alberto Costy sesja poświęcona zaletom i konieczności tworzenia wielodyscyplinarnych ośrodków, zajmujących się leczeniem raka piersi (*breast units*). Podkreślano nie tylko rolę lekarzy o różnych specjalizacjach, ale także konieczność uczestnictwa w takim zespole kwalifikowanych pielęgniarek czy psychoterapeutów.

W podsumowaniu należy podkreślić dobrą organizację Konferencji, choć organizatorzy nie ustrzegli się przed paroma błędami – np. na kilka wykładów nie można się było dostać ze względu na zbyt małe sale i wpuszczanie tylko tylu uczestników, ile było miejsc siedzących. Doniesień o charakterze przełomowym nie było.

Dr n. med. Robert Chmielewski

Dr n. med. Zbigniew Mentrak

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie