

Rekomendacje • Recommendations**Zalecenia dotyczące uzupełniającego leczenia wczesnego raka piersi.
Sprawozdanie z XI Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen**

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

**Recommendations for the treatment of early breast cancer.
Report from the 11th International Conference in St. Gallen**

Już po raz jedenasty onkolodzy z całego świata spotkali się w marcu 2009 r. w starym szwajcarskim miasteczku St. Gallen, aby dyskutować o problemach związanych z rozpoznawaniem i leczeniem wczesnego raka piersi. Interesująca formuła konferencji, tradycyjnie kończącej się publiczną debatą 43 światowych ekspertów w dziedzinie raka piersi (Polskę reprezentował profesor Jacek Jassem) i wypracowaniem wskazówek dotyczących leczenia tego nowotworu, skupiła w tym roku około 5000 uczestników z ponad 100 krajów całego świata.

Na program konferencji składało się 10 sesji naukowych, obejmujących zagadnienia związane z biologią raka piersi, rozpoznawaniem i leczeniem, dwie sesje plakato-we oraz wspomniana wyżej sesja podsumowująca, czyli tzw. panel ekspertów, którego zalecenia zamieszczono poniżej.

Leczenie systemowe**Hormonoterapia**

Uczestnicy dyskusji panelowej skupili się przede wszystkim na próbie znalezienia indywidualnych cech kliniczno-patologicznych, pozwalających wybrać najbardziej skuteczne formy systemowego leczenia uzupełniającego.

Eksperti uznali, że nawet słaba ekspresja receptorów estrogenowych jest wskazaniem do zastosowania uzupełniającej hormonoterapii. Zdecydowanie podkreślono konieczność powtórnej oceny receptorów w sytuacji, w której ekspresja dotyczy wyłącznie receptorów progesteronowych.

Standardowym leczeniem hormonalnym kobiet przed menopauzą pozostaje pięcioletnia kuracja tamoksyfenem w monoterapii lub w skojarzeniu z supresją funkcji jajników [1, 2]. Ze względu na brak danych z piśmiennictwa nie zalecono stosowania w tej grupie chorych inhibitorów aromatazy (IA) w połączeniu z supresją

jajników, z wyłączeniem sytuacji, w których istnieją przeciwwskazania do przyjmowania tamoksyfenu.

W odniesieniu do chorych po menopauzie zdania ekspertów dotyczące wyboru rodzaju hormonoterapii były podzielone. Ostatecznie zdecydowano, że korzyść z zastosowania IA mogą odnieść przede wszystkim te chore, które mają wysokie ryzyko nawrotu choroby [3].

W pozostałych przypadkach należy kierować się indywidualnymi wskazaniami, wynikającymi z różnych cech obu grup hormonalnych preparatów (tamoksyfenu i IA). Uznano również, że nie ma dotychczas podstaw do wydłużenia czasu leczenia IA powyżej pięciu lat [4].

Ważnym klinicznie spostrzeżeniem była, kilkakrotnie podkreślana w trakcie konferencji, uwaga dotycząca konieczności sprawdzania poziomu hormonów płciowych (FSH i estradiolu) u kobiet do 60 r.ż., u których planowane jest leczenie IA (5).

Chemioterapia uzupełniająca i indukcyjna

Wyodrębniono dwie grupy chorych, u których zastosowanie uzupełniającej chemioterapii nie budzi zasadniczych wątpliwości; pierwsza obejmuje chore o potrójnie ujemnych receptorach (tzw. *triple negative*), z wyłączeniem chorych o bardzo niskim stopniu zaawansowania miejscowego (pT1a pN0) i/lub korzystną histologią (np. raki rdzeniaste i apokrynowe). Druga grupa dotyczy chorych z nadekspresją receptora HER2, u których planowane jest leczenie trastuzumabem (brak jest bowiem wyników badań klinicznych, w których trastuzumab w leczeniu uzupełniającym był stosowany bez leków cytotoksycznych).

Większe kontrowersje budzi sposób systemowego leczenia w heterogennej grupie chorych, u których guz charakteryzuje się ekspresją receptorów estrogenowych i brakiem ekspresji receptora HER2. Dołączenie chemioterapii do planowanego leczenia hormonalnego wydaje się uzasadnione w przypadkach współistnienia dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak niski stopień ekspresji receptorów hormonalnych, niski stopień zróżnicowania (G3), wysoki indeks

proliferaacji, przerzuty do co najmniej czterech pachowych węzłów chłonnych, średnica guza powyżej 5 cm czy rozległe naciekanie naczyń, szczególnie u chorych z niską ekspresją receptorów hormonalnych. Należy natomiast spodziewać się, że chore o silnej ekspresji tych receptorów i korzystnych czynnikach rokowniczych nie odniosą zysku z dodatkowej chemioterapii.

Na podstawie analizy standardowo oznaczanych czynników rokowniczych nie można wskazać, które chore z grupy tzw. pośredniego ryzyka (G2, pośredni stopień proliferacji, liczba zajętych węzłów chłonnych nie przekraczająca trzech, średnica guza >2–5 cm) odniosą korzyść z chemioterapii. W tej sytuacji uznano, że jeśli istnieje możliwość wykonania testów genetycznych o potwierdzonej wartości (Oncotype, MammaPrint), mogą one pomóc w wyodrębnieniu chorych wymagających zastosowania chemioterapii [6, 7]. Kathy Albain podała, że wyniki badań profilu genetycznego prowadzą do zmiany decyzji terapeutycznych u około 30% chorych i najczęściej prowadzą do uniknięcia chemioterapii [8].

Eksperci podkreślili również, że u chorych na raka piersi w stopniu pT1a pN0, ER(+) uzupełniające leczenie systemowe powinno obejmować wyłącznie hormonoterapię.

Nie potwierdzono predykcyjnej roli żadnych markerów w odniesieniu do poszczególnych schematów chemioterapii, zaznaczono jednak, że w leczeniu guzów „potrójnie ujemnych” skuteczne mogą okazać się związki uszkadzające DNA (pochodne platyny, antracykliny) i inhibitory PARP (polimeraza poli-ADP-rybozy) [9].

Chemioterapia indukcyjna jest wskazana przede wszystkim u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oraz w grupie kobiet, u których zmniejszenie rozmiarów guza umożliwi wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś (*BCT*). U kobiet po menopauzie z silnie dodatnimi receptorami estrogenowymi możliwe jest również zastosowanie wyłącznej hormonoterapii; wówczas leczenie powinno trwać około 5-8 miesięcy lub do czasu osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi [10]. Eksperci uważają również, że u chorych z nadekspresją *HER2* indukcyjnej chemioterapii powinno towarzyszyć podawanie trastuzumabu.

Leczenie trastuzumabem

W czasie konferencji zaprezentowano uaktualnione wyniki badań HERA i FINHER [11, 12]. Potwierdziły one wcześniejsze doniesienia dotyczące korzyści związanej z uzupełniającym leczeniem trastuzumabem chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Ze względu na niewielką liczbę chorych w badaniu fińskim, w którym stosowano zaledwie 9-tygodniową kurację, do czasu potwierdzenia uzyskanych wyników, standardem pozostaje leczenie trwające rok. Z kolei wyniki 2-letniego leczenia trastuzumabem w badaniu HERA są spodziewane dopiero w roku 2011.

Ze względu na brak ostatecznych dowodów, wskazujących na zysk z uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych o korzystnych czynnikach rokowniczych, w tym

bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i równocześnie z guzem o średnicy mniejszej niż 1 cm, podawanie trastuzumabu w tej grupie chorych nie jest zalecane.

W opinii większości ekspertów, pomimo braku dowodów naukowych, u chorych z silną ekspresją receptorów steroidowych i nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2* powinno się rozważyć skojarzenie trastuzumabu z leczeniem hormonalnym, bez chemioterapii.

Leczenie miejscowe

W odniesieniu do leczenia miejscowego najszerszej dyskutowanym tematem był problem zachowania odpowiednich marginesów chirurgicznych u chorych leczonych metodą oszczędzającą pierś. Przede wszystkim dotychczas nie zostało zdefiniowane pojęcie „odpowiednich” marginesów, o czym mówiła w swoim wykładzie M. Morrow [13]. Przypomniała ona stanowisko Międzynarodowej Konferencji na temat Leczenia Miejscowego (*International Conference on Local Therapy*) z 2008 r., według którego w rakach naciekających nie ma potrzeby rutynowego poszerzania marginesów chirurgicznych, jeżeli nie stwierdza się obecności nowotworu w oznaczonym tuszem marginesie resekcji. W śródprzewodowych rakach piersi (DCIS) wystarczający wydaje się być margines 2 mm, natomiast w rakach śródprzewodowych (LCIS) nie ma potrzeby zachowywania klasycznych marginesów [13].

Nie zmieniło się stanowisko ekspertów dotyczące badania węzła wartowniczego (SLNB, *Sentinel Lymph Node Biopsy*). Dodatkowo uznano, że pomimo braku ostatecznych wyników z badań klinicznych, nie ma konieczności rutynowego usuwania pachowych węzłów chłonnych, jeśli w węzle wartowniczym stwierdzono wyłącznie mikroprzerzuty raka lub izolowane komórki nowotworowe.

Dotychczas opublikowane wyniki badań potwierdzają, że metoda badania węzła wartowniczego jest metodą godną zaufania również w grupie chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię, ale nie jest określony czas, w którym zabieg powinien być wykonywany. Niektórzy uważają, że SLNB należy wykonać przed rozpoczęciem chemioterapii, w celu właściwej wyjściowej oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych [14, 15]. Bardzo interesujące są także doniesienia dotyczące ograniczonej wartości indukcyjnej chemioterapii wśród chorych o silnej ekspresji receptorów estrogenowych [10] – w tej grupie należy rozważyć indukcyjne leczenie hormonalne.

Po raz kolejny powrócono w czasie konferencji do tematu częściowego napromieniania piersi. Uznano, że jedynym wskazaniem do takiego postępowania może być przebyta radioterapia, częściowo obejmująca pierś w przebiegu wcześniejszego leczenia z innych powodów (np. chłoniaka).

Nie zmieniły się zalecenia dotyczące konieczności napromieniania piersi po miejscowym wycięciu raka śródprzewodowego (DCIS); odstąpić od tej procedury można jedynie u chorych w podeszłym wieku lub w przypadkach cechy G1 i usunięcia guza z jednoznacznie ujemnymi marginesami.

Wskazaniem do radioterapii uzupełniającej radykalną amputację, wykonaną z powodu raka naciekającego, są przede wszystkim przerzuty do co najmniej czterech węzłów chłonnych; napromienianie należy także rozważyć u chorych z mniejszą liczbą zajętych węzłów chłonnych, jeśli towarzyszą temu inne niekorzystne czynniki rokownicze, szczególnie u młodych kobiet.

U chorych w wieku powyżej 60 lat po zabiegach oszczędzających i korzystnym rokowaniu możliwa jest przyspieszona radioterapia, natomiast u starszych chorych, z guzem o niewielkiej średnicy, dodatnimi receptorami estrogenowymi i bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, możliwe jest zaniechanie uzupełniającej radioterapii.

Kliniczne wykorzystanie nowych wyników badań naukowych

Korzyść z zastosowania preparatów hamujących angiogenezę w raku piersi jest umiarkowana, co być może wynika z braku możliwości wyselekcjonowania grupy chorych, która odniosłaby największe korzyści z tego leczenia [16, 17]. Istnieje również wiele hipotez próbujących wyjaśnić niepokojące zjawisko pojawiającej się gwałtownie oporności na bewacyzumab w trakcie podawania tego leku równocześnie z chemioterapią; zjawisko to nie występuje w odniesieniu do chemioterapii metronomicznej [16]. Zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu uzupełniającym nie jest na razie zalecane.

Markery proliferacji, w tym przede wszystkim wysoki indeks Ki-67, uznano za czynnik rokowniczy, ale nie predykcyjny, dla leczenia IA [18]. Wiele mówiono również na temat niekorzystnego znaczenia rokowniczego krążących komórek guza (*Circulating tumor cells, CTC*), jednak za wcześnie jest jeszcze na wykorzystanie tej metody w praktyce klinicznej [19].

Podsumowanie

W trakcie konferencji przedstawiono najnowsze wyniki badań dotyczących zarówno metod leczenia uzupełniającego, jak również wykorzystania nowych zdobyczy genetyki, biologii i nowoczesnych technologii w praktyce klinicznej. Ze względu na heterogenność raka piersi, największy nacisk położono na indywidualizację leczenia, właściwy wybór terapii dla poszczególnych chorych i zidentyfikowanie czynników umożliwiających podejmowanie najbardziej racjonalnych decyzji terapeutycznych.

Jak zawsze, z dużą nadzieją na dalszy postęp w leczeniu wczesnego raka piersi, będziemy czekać na następną konferencję w St. Gallen, która odbędzie się w dniach 15-19 marca 2011 r.

Dr hab. med. Marzena Welnicka-Jaśkiewicz
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dąbinki 7
80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

- Higgins MJ, Davidson NE. What is the current status of ovarian suppression/ablation in woman with premenopausal early-stage breast cancer? *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 45-50.
- Davidson NE. Adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine-responsive disease. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S15 (Abstr. S35).
- Seruga B, Tannock IF. Up-front use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: the emperor has no clothes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 840-2.
- Winer E. Treatment of postmenopausal women with hormone responsive breast cancer. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S16 (Abstr. S39).
- Smith I, Dowsett M, Yap Y-S i wsp. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer after chemotherapy-induced amenorrhea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2444-7.
- Paik S, Tang G, Shnk S i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 3726-34.
- Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S i wsp. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R65.
- Albain KS. Should genomic profiles be used to determine who should receive adjuvant chemotherapy? *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S17 (Abstr. S40).
- Perez EA. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S17 (Abstr. S42).
- Colleoni M, Viale G, Zahrieh D i wsp. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19: 465-72.
- Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD i wsp. Update of the HERA trial and the role of 1 year Trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S11 (Abstr. S25).
- Joensuu H, Bono P, Kataja V i wsp. Update of the FINHER trial based on 5 years of follow-up. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S10 (Abstr. S24).
- Morrow M, Wu S. Breast conservation and clear margins: Invasive or in situ involvement. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S12 (Abstr. S28).
- Xing Y, Foy M, Cox DD i wsp. Meta-analysis of sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 539-46.
- Veronesi P, Rordiguez L. Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S11 (Abstr. S27).
- Kerbel RS. Modulation of angiogenesis: Clinical impact (in breast cancer). *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S6 (Abstr. S14).
- Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G i wsp. The last(?) word about biomarkers for angiogenesis. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S6 (Abstr. S15).
- Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8019-26.
- Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. *The Breast* 2009; (Suppl. 1), 18: S6 (Abstr. S13).

Otrzymano i przyjęto do druku: 16 czerwca 2009 r.