

Zalecenia dotyczące uzupełniającego leczenia wczesnego raka piersi. Sprawozdanie z 10. Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Recommendations for the treatment of early breast cancer. Report from the 10th International Conference in St. Gallen

W dniach 14-17 marca 2007 roku odbyła się w St. Gallen, w Szwajcarii 10. Międzynarodowa Konferencja na temat leczenia wczesnego raka piersi. Wyrazem stale wzrastającego zainteresowania tą konferencją był udział w niej aż 4 700 uczestników z 95 krajów ze wszystkich kontynentów. Program spotkania obejmował 10 sesji tematycznych, bardziej niż zazwyczaj rozbudowaną sesję plakatową, sesje satelitarne oraz zamykającą konferencję i najbardziej oczekiwaną sesję plenarną z udziałem 39 światowych ekspertów w dziedzinie raka piersi, w tym prof. Jacka Jassemę, reprezentującego Polskę. Niniejsze sprawozdanie dotyczy głównie tej właśnie części konferencji.

Kategorie określające odpowiedź na leczenie hormonalne

Podstawowym przesłaniem tegorocznej konferencji był dobór chorych do uzupełniającego leczenia na podstawie czynników predykcyjnych. Eksperti raz jeszcze podkreślili znaczenie rzetelnej oceny hormonowrażliwości jako

najistotniejszego czynnika, decydującego o wyborze uzupełniającego leczenia systemowego. Na poprzedniej konferencji w St. Gallen wydzielono trzy kategorie chorych, w zależności od przewidywanej odpowiedzi na leczenie hormonalne, obecnie jedynie doprecyzowano ten podział, podkreślając, że kategorię pierwszą stanowią chore z wysoką ekspresją zarówno receptorów ER, jak i PgR w większości komórek, u których należy spodziewać się wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie hormonalne. Do kategorii drugiej zaliczono chore o niskiej ekspresji ER i/lub PgR, i co za tym idzie – niepewnej odpowiedzi na hormonoterapię. Kategoria trzecia to grupa chorych o ujemnych receptorach ER i PgR, u których istnieje niewielkie prawdopodobieństwo odpowiedzi na tę formę terapii.

Kategorie ryzyka

Do kategorii ryzyka zaproponowanych w 2005 roku zostały wprowadzone jedynie niewielkie zmiany (Tab. I). Stwierdzono, że obecność naciekania naczyń, jako nie-

Tab. I. Kategorie ryzyka

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
N(0) i wszystkie pozostałe cechy: pT ≤ 2 cm, G1, brak rozległego naciekania naczyń, ER(+), PgR(+) HER2(-), wiek ≥ 35 lat	N(0) i co najmniej jedna z cech: pT > 2 cm lub G2-3 lub rozległe naciekanie naczyń lub HER2(+), lub ER i PgR(-), lub wiek < 35 lat	1-3 N(+) i ER i PgR(-), lub HER2(+) lub niezależnie od innych cech 4 lub więcej N(+)
Wyjątek dla małych raków rdzeniastych i apokrynowych – mogą być ER(-)	1-3 N(+) i wszystkie pozostałe: ER i/lub PgR(+), i HER2(-)	

Objaśnienia: N(0) – brak przerzutów do pachowych węzłów chłonnych
HER2(-) – brak ekspresji receptora HER2
HER2(+) – nadekspresja receptora HER2

zależny czynnik podnoszący stopień ryzyka z niskiego na pośredni, należy uwzględnić tylko w przypadku, kiedy cecha ta ma charakter rozległy. Do grupy niskiego ryzyka dołączono również chore o małych, wysoko zróżnicowanych guzach (np. raki rdzeniaste i apokrynowe), nawet wówczas, gdy nie wykazują one ekspresji receptorów steroidowych.

Pomimo bardzo obiecujących wyników badań nad profilem genetycznym raków piersi i ich nowego podziału molekularnego [2, 3], panel ekspertów tymczasem nie zaakceptował jeszcze wyników testów genetycznych (Oncotype, MammaPrint) jako potencjalnego czynnika ryzyka.

Leczenie miejscowo-regionalne

Leczenie miejscowe (chirurgia, napromienianie) nie było dyskutowane w trakcie sesji panelowej, a jedynie omawiane podczas sesji tematycznych. Ogólne zalecenia dotyczące leczenia miejscowego znalazły się jednak w końcowym dokumencie konferencji. Po raz kolejny podkreślono zasadność wykonywania zabiegów oszczędzających piersi (BCT) i badania węzła wartowniczego. Dyskusję wzbudziła natomiast kwestia usuwania piersi u chorych z uogólnionym nowotworem [4, 5].

Uzupełniającą radioterapię po amputacji piersi zaleca się nadal u chorych z cechą T3-4 lub przerzutami do co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych. Obszar napromieniania powinien obejmować ścianę klatki piersiowej i przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej, z pominięciem regionu pachy. Uważa się bowiem, że przy właściwie wykonanej limfadenektomii pachowej ryzyko nawrotu w tej okolicy jest niewielkie. Pomimo wyników badań EBCTCG, wskazujących na korzyść z uzupełniającego napromieniania u chorych z przerzutami do 1-3 pachowych węzłów chłonnych [6], nadal brak jednoznacznych zaleceń dotyczących pooperacyjnej radioterapii w tej grupie. Obecnie toczy się międzynarodowe badanie, oceniające rolę radioterapii u tych chorych (SUPREMO), które powinno ostatecznie rozstrzygnąć tę kwestię. Podkreślono natomiast brak wskazań do radioterapii u chorych z cechą T1 i T2, bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych.

Leczenie systemowe

Hormonoterapia

Przy podejmowaniu decyzji dotyczących systemowego leczenia uzupełniającego decydujące znaczenie ma przewidywana hormonowrażliwość guza. U chorych o wysokiej i częściowej wrażliwości na leczenie hormonalne jego rodzaj zależy od stanu menopauzalnego. Ma to istotne znaczenie, jeśli rozważane jest leczenie z udziałem inhibitorów aromatazy (IA), szczególnie u kobiet, które, być może przejściowo, przestały miesiączkować w wyniku wcześniejszej chemioterapii. W tej grupie wskazane jest określenie stanu menopauzalnego zarówno przed, jak i w trakcie leczenia IA. Decydując o wyborze leczenia

hormonalnego należy również wziąć pod uwagę takie czynniki, jak przebyte incydenty zakrzepowo-zatorowe, współistniejące choroby, a także wiek chorej.

Dotychczas opublikowane wyniki badań klinicznych potwierdzają wyższą skuteczność IA, w porównaniu z tamoksyfenem, w leczeniu wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, szczególnie w odniesieniu do czasu wolnego od nawrotu choroby (DFS), ale nie czasu całkowitego przeżycia (OS), przy innym profilu toksyczności [7-12]. Pomimo to, część ekspertów uznała, że dla określonej grupy chorych, szczególnie o niskim i pośrednim ryzyku, dopuszczalna jest także 5-letnia kuracja tamoksyfenem, przy uwzględnieniu indywidualnych przeciwwskazań i kosztów terapii. Na ogół jednak zaleca się stosowanie tamoksyfenu przez 2-3 lata, a następnie kontynuowanie do 5 lat IA. Wyłącznie stosowanie IA należy rozważyć przede wszystkim u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, nadekspresją receptorów HER2 i przeciwwskazaniami do tamoksyfenu (w tym u chorych przyjmujących leki przeciwdepresyjne). W trakcie hormonoterapii nie zaleca się równoczesnego stosowania leków cytotoksycznych, a za optymalny czas trwania hormonoterapii uznano przedział od 5 do 10 lat.

W porównaniu z poprzednią konferencją w St. Gallen, propozycje hormonalnego leczenia kobiet przed menopauzą nie uległy zmianie. Za standardowe postępowanie uważa się 5-letnią kurację tamoksyfenem, ewentualnie z supresją jajników (najczęściej farmakologiczną). Optymalny czas trwania supresji nie jest znany, jednak obecnie wydaje się, że powinien on wynosić 5 lat, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem i z ekspresją receptorów HER2 [13].

IA nie powinny być stosowane u chorych przed menopauzą. Natomiast ich skojarzenie z równoczesową supresją jajników stanowi przedmiot badań klinicznych i wydaje się stanowić opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu.

Chemioterapia

Również w odniesieniu do chemioterapii zwrócono uwagę na konieczność indywidualizacji leczenia. Podkreślano, że stopień wrażliwości na hormonoterapię związany jest także ze skutecznością chemioterapii; im wyższy stopień ekspresji receptorów steroidowych, tym mniejsza korzyść z uzupełniającej chemioterapii [14].

Przy podejmowaniu decyzji dotyczącej doboru chorych do uzupełniającej chemioterapii największe wątpliwości budzi grupa chorych o wysokiej i częściowej wrażliwości na leczenie hormonalne, które stanowi podstawową formę leczenia. Wydaje się, że szczególnie u chorych o względnie niskiej ekspresji receptorów i współistniejących niekorzystnych czynnikach rokowniczych, takich jak przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, stopień zróżnicowania G3, silna ekspresja markerów proliferacji, duża średnica guza, czy rozległa inwazja naczyń, wskazane jest dodatkowe zastosowanie chemioterapii. W tej grupie chorych większość ekspertów

proponowała podanie 4 kursów AC lub 6 kursów CMF, szczególnie, jeśli nie stwierdzano nadekspresji receptorów HER2. U pozostałych chorych, w tym z nadekspresją HER2, preferowane były schematy zawierające antracykliny (FAC, FEC, CAF), ewentualnie z sekwencyjnym zastosowaniem taksoidów (AC-T (paklitaksel) lub D (docetaksel)). Najprawdopodobniej już w niedalekiej przyszłości w doborze leczenia uzupełniającego możliwe będzie wykorzystanie badań nad profilem genetycznym [15]. Tymczasem jednak wykorzystanie nowych markerów biologicznych i technologii molekularnych w codziennej praktyce uznano za przedwczesne.

Terapie celowane

W okresie pomiędzy dwiema ostatnimi konferencjami w St. Gallen opublikowano wyniki kilku badań dotyczących skuteczności trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu chorych z nadekspresją HER2 [16-19]. Podjęto więc decyzję, że ta grupa chorych powinna rutynowo otrzymywać leczenie trastuzumabem. Uznano jednak, że ze względu na brak wystarczających dowodów wynikających z badań klinicznych, leczenia tego nie należy stosować w przypadku guzów o średnicy mniejszej niż 1 cm i bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, a także, ze względu na zwiększone ryzyko kardiotoxyczności (20), u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 50\%$. Za optymalny czas leczenia przyjęto jeden rok. Większość ekspertów zaakceptowała zarówno schemat leczenia stosowany w badaniu HERA [16], czyli rozpoczęcie stosowania trastuzumabu po zakończeniu chemioterapii, jak i schemat badań amerykańskich – trastuzumab w skojarzeniu z paklitaksellem po zakończeniu chemioterapii z antracyklinami [17].

Obiecujące wyniki badań nad innymi cząsteczkami molekularnymi w zaawansowanych postaciach raka piersi (lapatinib, bewacyzumab) stanowiły uzasadnienie do podjęcia badań nad ich zastosowaniem w leczeniu uzupełniającym [21, 22]. Na wyniki tych badań należy jednak jeszcze poczekać.

Sytuacje szczególne

DCIS

W ostatnich dwóch latach nie zmieniły się zalecenia dotyczące leczenia śródprzewodowego raka piersi (DCIS). Przypomniano, że w przypadkach leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem piersi zalecana jest uzupełniająca radioterapia i niezależnie od tego – często również tamoksyfen. Wyjątek mogą stanowić starsze chore, o małych guzach z niskim stopniem złośliwości [23].

Leczenie chorych starszych

Ostatnia metaanaliza EBCTCG wykazała, że niezależnie od wieku, chore o niskiej ekspresji receptorów estrogenowych odnoszą podobną korzyść z uzupełniającej chemioterapii [24]. Wydaje się, że istotne znaczenie odgrywa szybkie rozpoczęcie uzupełniającej chemioterapii, szczególnie u chorych o ujemnych receptorach estrogenowych. Do rozważenia jest krótszy czas leczenia (12-16 tyg.).

Propozycje leczenia uzupełniającego

Najistotniejszym czynnikiem decydującym o wyborze leczenia uzupełniającego jest stopień hormonowrażliwości raka piersi. Receptory estrogenowe stanowią obok receptorów HER2 podstawowy cel tzw. terapii celowanych i stopień ich ekspresji stanowi o strategii postępowania (Tab. II). Eksperci uznali także za uzasadnione stosowanie trastuzumabu w leczeniu indukcyjnym u chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*.

Podsumowanie

Przesłanie tegorocznej konferencji w St. Gallen stanowi konsekwentną kontynuację przewodniej myśli poprzedniej konferencji – doboru leczenia uzupełniającego bardziej na podstawie czynników predykcyjnych (ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych) niż rokowniczych. Niezależnie od tego ocena stopni ryzyka jest nadal konieczna, szczególnie przy kwalifikowaniu chorych z ekspresją ER do chemioterapii. Chore o potrójnie

Tab. II. Propozycje leczenia uzupełniającego

	Wysoka wrażliwość na HT	Częściowa wrażliwość na HT	Brak wrażliwości na HT
HER2(-)	HT + CHT CHT do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku	HT + CHT CHT do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku	CHT
HER2(+)	+ trastuzumab trastuzumab niewskazany, jeśli guz ≤ 1 cm i N(-) + CHT CHT do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku lub otrzymujących trastuzumab	+ trastuzumab trastuzumab niewskazany, jeśli guz ≤ 1 cm i N(-) + CHT CHT do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku lub otrzymujących trastuzumab	trastuzumab trastuzumab niewskazany, jeśli guz ≤ 1 cm i N(-) + CHT

Objaśnienia: HT - hormonoterapia
CHT - chemioterapia

ujemnych receptorach (tzw. *triple negative*) są kandydatkami do wyłącznej chemioterapii. Wydaje się, że wyniki badań najbliższych lat pozwolą w sposób jeszcze bardziej indywidualny kwalifikować chore do leczenia i ustalać jego rodzaj.

Następna konferencja dotycząca leczenia wczesnego raka piersi odbędzie się jak zwykle w St. Gallen, w dniach 11-14 marca 2009 r.

Dr hab. med. Marzena Welnicka-Jaśkiewicz
Klinika Onkologii i Radioterapii AM
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i wsp. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
- Paik S, Shak S, Tang G i wsp. A multigene assay to predict recurrence of Tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R i wsp. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.
- Wood WC. Local control in the presence of metastases. St. Gallen 2007. *Breast* 2007; 16 (Suppl) – w druku.
- Babiera GV, Rao R, Feng L i wsp. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 776-82.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EGCCG). *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
- Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B i wsp. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF i wsp. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *JNCI Cancer Spectrum* 2005; 97: 1262-71.
- Howell A, Cuzick J, Baum M i wsp. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M i wsp. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366: 455-462, 2005
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i wsp. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29.
- Mauriac L, Keshaviah A, Debled M i wsp. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* epub Feb 2007; 14.
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC i wsp. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658-67.
- James CR, Quinn JE, Mullan PB i wsp. BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 142-50.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
- Slamon D, BCIRG 006 II interim analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006. <http://www.bcirg.org/Internet/BCIRG+at+SABCS+2006/default.htm>
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P i wsp. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
- Perez EA, Rodeheffer R. Clinical Cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2783-5.
- Piccart-Gebhart M. The evolution of treatment strategies. Aiming at the target. St. Gallen 2007. *Breast* 2007; 16 (Suppl) – w druku.
- EORTC. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7.
- Pritchard K, Piccart M. For the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (Rękopis, w przygotowaniu), 2007.

Przyjęto do druku: 17 września 2007 r.