

Sprawozdanie z Siódmej Międzynarodowej Konferencji "Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer" w St. Gallen

VII Międzynarodowa Konferencja „Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer” odbyła się w dniach 21-24 lutego 2001 roku, zgodnie z tradycją, w szwajcarskiej miejscowości St. Gallen. Zgromadziła ona około 2400 uczestników z całego świata: chirurgów, radio- i chemioterapeutów oraz przedstawicieli nauk podstawowych.

Obrady składały się przede wszystkim z szeregu wykładów, wygłaszanych przez znanych specjalistów, a dotyczących najważniejszych zagadnień, związanych z uzupełniającym leczeniem wczesnego raka piersi. Wszystkim tym prezentacjom towarzyszyła żywa dyskusja z udziałem słuchaczy. Podczas sesji nie prezentowano prac oryginalnych, zgłoszonych na konferencję (wyjątkiem było dotychczas nie przedstawiane badanie randomizowane, przeprowadzone przez *International Breast Cancer Study Group*, dotyczące roli uzupełniającej chemioterapii w uzupełnieniu hormonoterapii u chorych z dodatnimi receptorami steroidowymi i cechą N(+)). Stosunkowo nieliczne prace, zgłoszone na konferencję, zostały zaprezentowane w formie plakatów. Konferencji towarzyszyło także pięć sympozjów satelitarnych, organizowanych przez firmy farmaceutyczne.

Omawiane zagadnienia dotyczyły wszystkich aspektów uzupełniającego leczenia raka piersi, począwszy od metod standardowych, mających codzienne zastosowanie, aż do strategii całkowicie eksperymentalnych, stanowiących nadzieję na przyszłość. Przedstawiono również niektóre zagadnienia związane z biologią raka piersi, zapobieganiem oraz leczeniem chirurgicznym tego nowotworu.

W sesji zatytułowanej „Problemy związane z DCIS” pierwszy wykład, poświęcony leczeniu chirurgicznemu i ocenie stopnia zaawansowania przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS), wygłosił W.C. Wood ze Stanów Zjednoczonych. Przede wszystkim zwrócił on uwagę na znaczną częstość występowania tej formy nowotworu; w 110 badaniach autopsyjnych kobiet w wieku od 20 do 54 lat, które zmarły z przyczyn innych niż rak piersi, u 15% stwierdzono ogniska DCIS, a badanie autopsyjne „zdrowej” piersi w grupie chorych na raka ujawniło obecność DCIS aż u 48% badanych. Uważa się, że wśród chorych na inwazyjnego raka piersi ryzyko wystąpienia raka wewnątrzprzewodowego drugiej piersi w dwudziestoletnim okresie obserwacji wynosi 12,5%. M.J. Silverstein z Los Angeles podkreślił, że w przeciwieństwie do raka inwazyjnego, podstawowym celem leczenia raka przedinwazyjnego jest uniknięcie wznowy miejscowej, której najczęst-

szą przyczyną jest nieodpowiednie postępowanie chirurgiczne. Ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych, u których, między innymi dzięki coraz liczniejszym badaniom przesiewowym, wykrywa się DCIS, problem wyboru odpowiedniego leczenia jest bardzo istotny. Zgodnie z zaleceniami poprzedniej konferencji w St. Gallen z 1998 r., o wyborze leczenia decydowała wartość Indeksu Progностycznego Van Nuys, obliczanego z uwzględnieniem trzech czynników prognostycznych: zasięgu choroby, wielkości marginesu chirurgicznego i typu histologicznego. Wyniki przeprowadzonego niedawno badania NSABP B-17 wskazują ponadto, że ryzyko wznowy wzrasta odwrotnie proporcjonalnie do wieku chorej, który zatem powinien być uwzględniany na równi z wyżej wymienionymi czynnikami rokowniczymi (Tab. I).

Tab. I. Oznaczenie wartości zmodyfikowanego Indeksu Progностycznego Van Nuys (VNPI) u chorych na przewodowego raka przedinwazyjnego piersi (DCIS)

czynnik rokowniczy	VNPI=1	VNPI=2	VNPI=3
zasięg choroby	≤15mm	16-40mm	>40mm
margines	≥10mm	1-9mm	<1mm
st. zróżnicowania	I	II	III
wiek	>60	40-60	<40

Uważa się, że przy wartościach VNPI, wynoszących 4-6, leczeniem wystarczającym jest wycięcie zmiany. Wartości zawarte w przedziale od 7 do 9 punktów wskazują na konieczność zastosowania uzupełniającego napromieniania samej piersi, natomiast przy wartościach wyższych zalecana jest prosta amputacja. W trakcie dyskusji panelowej, mającej na celu ustalenie ostatecznego konsensusu dotyczącego postępowania w DCIS, nie sformułowano jednoznacznej opinii w odniesieniu do udziału leczenia systemowego w tej grupie chorych. Wyniki badania NSABP wykazały, że w grupie chorych, u których po zakończeniu leczenia miejscowego, niezależnie od stanu receptorów steroidowych, stosowano tamoksyfen, ryzyko wystąpienia raka inwazyjnego i przedinwazyjnego w obu piersiach było znamienne niższe. Na tej podstawie, mimo braku potwierdzenia tych wyników w badaniu brytyjskim NHSBSP, zalecono stosowanie tamoksyfenu jako leczenia uzupełniającego u wszystkich chorych na DCIS, niezależnie od wieku i stanu receptorów steroidowych.

Bardzo duże zainteresowanie wzbudziły, przedstawione przez W. Jonata z Kilonii i M. Kaufmanna z Frankfurtu, podsumowania dotychczas opublikowanych prospektywnych badań randomizowanych, dotyczących zastosowania analogów LHRH w uzupełniającym leczeniu raka piersi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Badania te objęły łącznie ponad 8000 chorych i dotyczyły porównania analogu LHRH z chemioterapią (badanie *Zoladex® Early Breast Cancer Research Association – ZEBRA*), porównania leczenia skojarzonego analogiem LHRH i tamoksyfenem z chemioterapią (badania *Austrian Breast Cancer Study Group – ABCSG AC05* i *Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group – GROCTA 02*), jednoczesnego porównania analogu LHRH w monoterapii, w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz chemioterapii (badanie *International Breast Cancer Study Group – IBCSG VIII*) oraz oceny wartości stosowania analogu LHRH w monoterapii lub w skojarzeniu z tamoksyfenem w uzupełnieniu standardowego leczenia chemicznego (badania *Zoladex® in Premenopausal Patients – ZIPP* i *ECOG/SWOG/CALGB INT-0101*). We wszystkich tych badaniach stwierdzono, że u chorych, z guzami zawierającymi receptory estrogenowe, leczenie hormonalne z udziałem analogów LHRH ma skuteczność co najmniej porównywalną z chemioterapią, a dodanie leczenia hormonalnego do chemioterapii pozwala na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wznowy. Jednocześnie zwraca się uwagę, że toksyczność leczenia hormonalnego jest zdecydowanie niższa od chemioterapii. Podkreśla się, że u większości kobiet poddanych kastracji farmakologicznej, po zakończeniu leczenia (trwającego od 2 do 5 lat), następował powrót funkcji hormonalnej jajników i częściowe ustąpienie niekorzystnych efektów ubocznych niedoboru estrogenów (takich jak np. obniżenie gęstości mineralnej kości). Wyniki tych badań przyczyniły się do zaakceptowania „kastracji farmakologicznej”, stosowanej w skojarzeniu z tamoksyfenem, jako jednej ze standardowych metod uzupełniającego leczenia raka piersi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Według M. Colleoni, biorącej udział w sesji poświęconej uzupełniającej chemioterapii, prawidłowy wybór metody leczenia powinien być dokonywany na podstawie cech guza (np. obecności receptorów steroidowych) oraz charakterystyki chorej (np. stanu menopauzalnego). Te cechy mogą także warunkować czas trwania leczenia i czas jego rozpoczęcia w odniesieniu do zabiegu operacyjnego. Wyniki badania IBCSG wskazują na wyraźną zależność pomiędzy wczesnym podjęciem chemioterapii, a ekspresją receptorów estrogenowych. Chore przed menopauzą, z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i z ujemnymi receptorami estrogenowymi, odnoszą wyraźną korzyść z wcześniej rozpoczętej chemioterapii, w przeciwieństwie do grupy chorych z dodatnimi receptorami. Podobnie, w badaniu EORTC, zastosowanie jednego cyklu chemioterapii okołoperacyjnej poprawiło wyniki jedynie wśród kobiet w wieku pomenopauzalnym, z cechą N(-) i ujemnymi receptorami steroidowymi. Niestety, w odróżnieniu od leczenia hormonalnego, w odniesieniu do chemioterapii nie ma jeszcze wystarczających dowodów, aby uznać predykcyjną rolę jakiegokolwiek markera, związanego z gu-

zem. Pewne nadzieje wiąże się z nadekspresją HER-2, która najprawdopodobniej związana jest z gorszym rokowaniem i być może względną opornością na chemioterapię CMF. Wielkie zainteresowanie towarzyszy prowadzonym obecnie badaniom, oceniającym predykcyjną rolę mutacji p53 (EORTC – BIG) i nadekspresji HER-2 (German-Biomed) w indukcyjnym leczeniu chemicznym.

W pierwszym wykładzie, otwierającym sesję nt. uzupełniającego leczenia systemowego, M. Piccart przedstawiła wyniki badań, porównujących schemat CMF z innymi schematami zawierającymi antracykliny oraz porównania różnych schematów z udziałem antracyklin i taksanów, stosowanych w różnych sekwencjach. Przeprowadzona w roku 2000 metaanaliza potwierdziła wyniki badań z 1995 r., wskazujące, że schematy chemioterapii uzupełniającej, zawierające antracykliny, poprawiają odsetki przeżyć 5-letnich o 3,5% i 10-letnich o 4,6% w porównaniu do chorych leczonych CMF. Różnica ta dotyczy szczególnie chorych z dodatnimi węzłami chłonnymi. Ze względu jednak na późne, niepożądane, objawy, związane ze stosowaniem antracyklin (kardiotoksyczność, wtórne białaczki), CMF nadal pozostaje dobrą alternatywą dla chorych ze zwiększonym ryzykiem kardiotoksyczności, jak również u kobiet o względnie korzystnych czynnikach rokowniczych. Po opublikowaniu wyników badania NSABP-B15, które wykazało, że cztery kursy AC odpowiadają sześciu kursom CMF, schemat AC zaczął być standardowo stosowany w Stanach Zjednoczonych. Biorąc jednak pod uwagę wyniki innych badań randomizowanych, w których przeżycia całkowite (OS) i czas wolny od wznowy (DFS) były znamienne dłuższe w grupach chorych, otrzymujących schematy zawierające wyższe dawki antracyklin lub więcej niż cztery kursy schematów zawierających antracykliny w porównaniu do CMF, istnieje wątpliwość, czy cztery kursy AC stanowią optymalne leczenie. Dr Piccart uważa, że do czasu uzyskania wiarygodnych wyników, leczeniem z wyboru w grupie chorych wysokiego ryzyka powinno być sześć kursów CAF, FAC lub FEC. Nadzieje, związane z możliwością poprawy wyników leczenia dzięki zastosowaniu taksanów w leczeniu uzupełniającym (bad. CALGB 9344), nie zostały potwierdzone, ani w badaniach Szpitala Andersona w Houston, ani NSABP-B28. Obecnie toczy się na świecie wiele badań, obejmujących łącznie ponad 17.000 kobiet i być może ich wyniki pozwolą wyjaśnić rolę taksanów w leczeniu uzupełniającym raka piersi.

W sesji poświęconej radioterapii M. Overgaard z Aarhus przypomniała wyniki najważniejszych badań randomizowanych, oceniających wartość tej metody w postępowaniu uzupełniającym. Omówione zostały odległe wyniki „klasycznych” badań, porównujących leczenie oszczędzające (z udziałem radioterapii) z amputacją (nadal potwierdzające podobną skuteczność obu metod), badania oceniające rolę napromieniania w leczeniu oszczędzającym (potwierdzające rolę radioterapii jako integralnej części leczenia oszczędzającego), jak i badania dotyczące roli napromieniania po amputacji piersi. Autorka przypomniała wyniki własnych badań, potwierdzających korzystny wpływ radioterapii na całkowity czas przeżycia (przy jednoczesnym braku wzrostu umieralności,

Tab. II. Wskazania do uzupełniającego leczenia chorych z cechą N(-)

Grupa ryzyka	Obecność receptorów steroidowych			
	(+) (+)		(-) (-)	
	Przed menopauzą	Po menopauzie	Przed menopauzą	Po menopauzie
Niskie	TAM lub nic	TAM lub nic	nic	nic
Każde inne	Kastracja ^x + TAM lub CHT + TAM	TAM lub CHT + TAM	CHT	CHT

^x kastracja (ze wskazaniem na kastrację farmakologiczną) przez okres 2 lat

Tab. III. Wskazania do uzupełniającego leczenia chorych z cechą N(+)

	Obecność receptorów steroidowych			
	(+) (+)		(-) (-)	
	Przed menopauzą	Po menopauzie	Przed menopauzą	Po menopauzie
	Kastracja ^x +/lub TAM lub CHT + TAM	CHT + TAM	CHT	CHT

związanej z sercowo-naczyniowymi powikłaniami leczenia) u chorych leczonych z udziałem metod systemowych. W dyskusji podkreślano, że szczególnie dużą korzyść (mierzoną całkowitym czasem przeżycia) można uzyskać u chorych z grupy pośredniego ryzyka, gdyż właśnie w tej grupie największe jest prawdopodobieństwo istnienia przetrwałej choroby w obrębie blizny i okolicznych węzłów chłonnych, bez jednoczesnych mikroprzerzutów odległych. Przypomniane zostały ponadto wyniki badania EORTC, oceniającego rolę boostu w napromienianiu chorych, po zabiegach oszczędzających. Wykazało ono korzystny efekt podwyższenia dawki napromieniania w odniesieniu do ryzyka wznowy miejscowej u ogółu chorych. Stwierdzono jednak, że wielkość tego efektu jest zależna od wieku chorych i być może u wybranych pacjentek, w późniejszym wieku, można bezpiecznie odstąpić od stosowania boostu.

Szczególnie duże zainteresowanie wzbudziły, dotychczas nie opublikowane, wyniki najnowszej, przeprowadzonej w 2000 r. metaanalizy *Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group*, przedstawione przez Sir Richarda Peto z Oxfordu. Podsumowuje ona 300 badań randomizowanych, obejmujących łącznie 200.000 chorych i 70.000 zgonów. Jej wyniki potwierdziły zaobserwowany w poprzednich metaanalizach korzystny wpływ systemowego leczenia uzupełniającego na wieloletnie przeżycie. Wykazano ponadto nie tylko korzystny wpływ chemioterapii wielolekowej (poprawa odsetka odległych przeżyć o około 4,5%), ale także dalszą poprawę wyników przy zastąpieniu schematu CMF chemioterapią z udziałem antracyklin (poprawa przeżyć 10-letnich o kolejne 4,5%). W odniesieniu do tamoksyfenu podkreślono, że efekt jego stosowania jest niezależny od wieku chorych, zajęcia węzłów chłonnych, czy stosowania chemioterapii uzupełniającej, a znaczenie predykcyjne ma jedynie zawartość receptorów estrogenowych w guzie nowotworowym. Nadal niewyjaśniony pozostaje optymalny czas stosowania tamoksyfenu i miejsce innych preparatów hormonalnych w postępowaniu uzupełniającym. W odniesieniu do radioterapii potwierdzono, że pozwala ona na obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego

o około 20%, a odsetka zgonów spowodowanych rakiem piersi o około 5%. Podkreślono ponadto sumowanie się korzyści wynikających ze stosowania poszczególnych metod leczenia uzupełniającego.

Wiele emocji towarzyszyło ostatniemu dniu konferencji, w którym tradycyjnie podjęto próbę opracowania międzynarodowego konsensusu, dotyczącego leczenia uzupełniającego raka piersi. Dyskusji przewodniczyli A. Goldhirsch i J. Glick, a udział wzięli światowej sławy naukowcy i klinicyści: J. Abrams, M. Baum, J. Bergh, M. Castiglione-Gertsch, A. Coates, B. Fisher, J. Forbes, R.D. Gelber, A. Howell, R. Jakesh, M. Kaufmann, H. Mouridsen, M. Morrow, M. Namer, M. Piccart, A. Wallgren i W. Wood. Pierwsza zmiana, w porównaniu z poprzednim konsensem, dotyczyła podziału chorych na grupy ryzyka. Dotychczas obowiązywał trójstopniowy podział na chore: o niskim, pośrednim i wysokim ryzyku. Obecnie, ustalając wytyczne leczenia w zależności od stopnia ryzyka, uznano, że powinno się wyróżniać tylko dwie kategorie chorych: o niskim i każdym innym ryzyku (*any risk*), przy czym każda chora z cechą N(+) zostaje zaszeregowana do tej drugiej grupy chorych. Tegoroczny konsensus powstawał z dużym trudem; wiele badań jest nadal w toku i wyraźnie było widać, że autorzy tego dokumentu odczuwają wagę swoich decyzji. Zabrakło również czasu na ogólną dyskusję i rozwiązanie wątpliwości. Ostateczne propozycje przedstawiono w Tabelach II i III.

Organizatorzy konferencji uważają, że wiele interesujących badań przyniesie w najbliższym czasie odpowiedź na liczne, nierozwiązane w tym roku, problemy, zatem następną konferencją w St. Gallen odbędzie się już za dwa lata, w marcu 2003 r.

Dr med. Marzena Welnicka-Jaskiewicz
Dr med. Elżbieta Senkus-Konefka
 Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
 Akademia Medyczna w Gdańsku

Dr med. Hanna Karnicka-Młodkowska
 Oddział Chemioterapii Szpitala Morskiego PCK
 w Gdyni