

## Czy wydłużona pooperacyjna hormonoterapia powinna być standardowym postępowaniem u chorych na raka piersi? Głos na TAK

Elżbieta Senkus-Konefka

### Extended adjuvant endocrine therapy should be a standard in early breast cancer patients

Stosowana od lat uzupełniająca hormonoterapia znacząco poprawiła wyniki leczenia wczesnego ER-dodatniego raka piersi. Dzięki zastosowaniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem bezwzględne 10-letnie ryzyko nawrotu zostało obniżone o około 15%, co z kolei przełożyło się na 10-procentowe obniżenie 15-letniego ryzyka zgonu [1]. W przeciwieństwie do raków pozbawionych ekspresji receptorów steroidowych, w których większość nawrotów pojawia się w ciągu pierwszych kilku lat po leczeniu, wznowy raków luminalnych występują jednak często po wielu latach, a roczne ryzyko nawrotu utrzymuje się na prawie stałym poziomie przez wiele lat [2, 3]. U chorych leczonych uzupełniająco przez 5 lat ponad połowa nawrotów pojawia się po upływie pierwszych pięciu lat od rozpoznania raka piersi [4]. Podobnie jak wyjściowo rokowanie u chorych leczonych tamoksyfenem i przeżywających bez nawrotu 5 lat jest zależne m.in. od zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania i jego stopnia złośliwości: podczas gdy chore w pierwszym stopniu zaawansowania mają, niezależnie od stopnia złośliwości, około 95-procentowe prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych 5 lat bez nawrotu, u chorych w stopniu III ryzyko nawrotu w tym okresie wynosi około 20–25% [5].

Historycznie kolejne badania wykazywały poprawę wyników związaną z wydłużaniem uzupełniającego leczenia hormonalnego od jednego do pięciu lat [4]. Wczesne wyniki prób leczenia dłuższego niż 5 lat były jednak zniechęcające. W badaniu NSABP B-14 dłuższe leczenie tamoksyfenem wiązało się nawet z pogorszeniem czasu przeżycia bez progresji [6], a w dwóch małych badaniach przeprowadzonych przez grupę szkocką i ECOG wyniki odległe nie różniły się znacznie pomiędzy grupami leczonymi 5 lat lub dłużej [7, 8].

Pierwszych sugestii, że wydłużona hormonoterapia uzupełniająca może poprawiać wyniki leczenia, dostarczyło badanie MA.17 [9], w którym chore kończące standardowe (około 5-letnie) leczenie tamoksyfenem były losowo przydzielane do 5-letniego leczenia inhibitorem aromatazy (letrozolem) lub placebo. W grupie leczonej letrozolem uzyskano znamienne obniżenie ryzyka nawrotu, a wśród chorych z wyjściowo zajętej węzłami chłonnoymi — również ryzyka zgonu. Podobne obniżenie ryzyka nawrotu uzyskano w kolejnych badaniach oceniających rolę przedłużonej hormonoterapii przy zastosowaniu inhibitora aromatazy: ABCSG 6a (anastrozol) i NSABP B-33 (eksemestan) [10, 11].

W ostatnich latach przedstawione zostały wyniki dwóch dużych badań oceniających rolę 10-letniego leczenia tamoksyfenem: ATLAS i aTTom [12, 13]. W obejmującym prawie 13 tysięcy chorych badaniu ATLAS, w grupie chorych otrzymujących przedłużoną hormonoterapię stwierdzono obniżenie ryzyka nawrotu, zgonu z powodu raka piersi i całkowitej śmiertelności. Zgodnie z oczekiwaniami korzyść ograniczona była do raków z ekspresją receptorów steroidowych [12]. Z kolei w obejmującym prawie 7000 chorych badaniu aTTom zaobserwowano znamienne obniżenie ryzyka nawrotu raka piersi i trend w kierunku wydłużenia całkowitego czasu przeżycia ( $p = 0,06$ ). Interpretując wyniki badania aTTom, należy jednak pamiętać, że u około 60% chorych w tym badaniu nie był znany stan receptorów steroidowych, co mogło w znacznym stopniu przyczynić się do zmniejszenia obserwowanego efektu terapeutycznego [13].

Oczywiście nie można zapominać o negatywnych wynikach poprzednich badań oceniających przedłużone leczenie tamoksyfenem; znaczenie tych obejmujących łącznie nieca-

łe 2000 chorych jest jednak w oczywisty sposób ograniczone w porównaniu z obejmującymi prawie 20.000 chorych badaniami, opublikowanymi w ostatnich latach. Ponadto, w części „wczesnych” badań chore nie były dobierane pod względem ekspresji receptorów steroidowych, co w oczywisty sposób zmniejsza obserwowaną korzyść z leczenia (nawet w badaniach ATLAS i aTTom stan receptorów steroidowych u znacznej części chorych nie był znany). Innym ważnym aspektem jest, że wyniki największego badania NSABP B-14 opublikowano po jedynie 7-letnim okresie obserwacji, podczas gdy korzyść z przedłużonego leczenia była obserwowana przede wszystkim po upływie ponad 10 lat od rozpoznania [12, 13].

Decyzja o zakończeniu lub kontynuacji hormonoterapii uzupełniającej powyżej 5 lat, podobnie jak każda decyzja terapeutyczna, musi brać pod uwagę nie tylko „suche” fakty z badań klinicznych, ale również aspekty psychologiczne, społeczne i finansowe takiego wyboru. Chore na raka piersi w naturalny sposób boją się nawrotu choroby i często chcą podjąć wszelkie możliwe działania, aby zwiększyć swą szansę wyleczenia. W badaniach ankietowych przeprowadzanych wśród chorych poddanych uzupełniającej chemioterapii ponad połowa ankietowanych zgodziłaby się na uzupełniającą chemioterapię nawet dla spodziewanego wydłużenia czasu przeżycia o 1 dzień lub zwiększenia szansy przeżycia 5 lat o 0,1% [14]. Jednocześnie w odniesieniu do decyzji co do przedłużonej hormonoterapii (podejmowanej po 5 latach takiego samego lub podobnego leczenia) można się spodziewać, że pacjentki, które „dotarły” do takiego etapu, w większości dobrze tolerowały dotychczasową terapię i/lub są silnie zmotywowane do leczenia, co sprawia, że ich skłonność do kontynuowania leczenia może być większa niż w przypadku niewyselekcjonowanej populacji na początku hormonoterapii. Wykazano, że spośród chorych rozpoczynających przedłużoną hormonoterapię, po 30 miesiącach rezygnuje z niej około 20% chorych, co oznacza, że 80% kontynuuje leczenie. Jednocześnie częstość zaprzestawania leczenia jest o połowę niższa u chorych z grupy najwyższego ryzyka (z zajęciem  $\geq 4$  węzłów), a więc w tej populacji, która odnosi największą korzyść z leczenia [15].

Przedłużona hormonoterapia jest leczeniem tanim (szczególnie w porównaniu z coraz powszechniej stosowanymi lekami ukierunkowanymi molekularnie) — roczne leczenie (wg cen z kwietnia 2014) kosztuje od niecałych 200 do nieco ponad 900 zł. Terapia ta jest też obciążona niewielkim ryzykiem poważnej toksyczności: przy 3-procentowym obniżeniu ryzyka zgonu z powodu raka piersi prowadzi ona do zwiększenia umieralności z powodu raka endometrium i zatorowości płucnej jedynie o 0,2% [12]. Jednocześnie obniżenie ryzyka zgonu dzięki zastosowaniu przedłużonej hormonoterapii jest numerycznie identyczne do uzyskiwanego dzięki dodatkowi taksanów do chemioterapii — przy znacznie mniejszej toksyczności [16].

Rozwój badań molekularnych pozwolił na coraz lepszą identyfikację chorych o podwyższonym ryzyku nawrotu (a więc tych, które najbardziej potrzebują kolejnych terapii potencjalnie poprawiających ich wyniki leczenia) i możliwe jest obecnie wyodrębnienie chorych o ryzyku nawrotu na tyle niskim, że korzyść z ewentualnej przedłużonej hormonoterapii nie zrównoważy związanego z nią ryzyka i wpływu na jakość życia chorych [17]. W polskiej rzeczywistości istnieje jednak bariera finansowa uniemożliwiająca powszechne stosowanie testów molekularnych — ich koszt wynosi od około 2000 do ponad 4000 dolarów amerykańskich.

Przedłużona hormonoterapia to kolejny, być może niewielki, ale istotny postęp w leczeniu hormonozależnego raka piersi. Między innymi dzięki takim kolejnym niewielkim krokom umieralność z powodu raka piersi w wielu krajach (niestety nie w Polsce) obniżyła się o ponad 1/3 [18] — nie ma więc powodu, aby rezygnować z korzyści niesionych przez wszystkie dostępne metody leczenia.

#### **Dr n. med. Elżbieta Senkus-Konefka**

*Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii*

*Gdański Uniwersytet Medyczny*

*ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk*

*e-mail: elsenkus@gumed.edu.pl*

#### **Piśmiennictwo**

1. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2011; 378: 771–784.
2. Ribelles N, Perez-Villa L, Jerez JM i wsp. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R98.
3. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R i wsp. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3271–3277.
4. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
5. Lohrisch C, Speers C, Chia S i wsp. Risk of recurrence following 5 years of adjuvant hormone therapy for hormone receptor positive early breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73 (24 Supl.): P1-13-01.
6. Fisher B, Dignam J, Bryant J i wsp. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684–690.
7. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456–462.
8. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1828–1833.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
10. Jakesz R, Greil R, Gnant M i wsp. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845–1853.
11. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL i wsp. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1965–1971.
12. Davies C, Pan H, Godwin J i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of

- oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 38: 805–816.
13. Gray RG, Rea D, Handley K i wsp. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl); abstr 5.
  14. Duric VM, Stockler MR, Heritier S i wsp. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol* 2005; 16: 1786–1794.
  15. Fontein DB, Nortier JW, Liefers GJ i wsp. High non-compliance in the use of letrozole after 2.5 years of extended adjuvant endocrine therapy. Results from the IDEAL randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 110–117.
  16. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2012; 379: 432–444.
  17. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R i wsp. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959–2964.
  18. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/mortality/#trends>.