

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

Maria Litwiniuk

Extended adjuvant endocrine therapy should not be a standard in early breast cancer patients

Wprowadzenie

Poprawa wyników leczenia raka piersi wynika, między innymi, z zastosowania po leczeniu operacyjnym uzupełniającego leczenia systemowego (chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii). Wybór odpowiedniej metody leczenia opiera się na analizie wielu czynników, z których najważniejszym jest biologia nowotworu. O kwalifikacji do leczenia hormonalnego decyduje obecność w komórkach guza receptorów steroidowych, bo tylko w takiej sytuacji leczenie to może być skuteczne. Leczenie antyHER2 stosuje się u chorych z nadekspresją receptora HER2, chemioterapię — w zależności od czynników ryzyka nawrotu choroby i stanu sprawności chorego [1].

Decyzja o zastosowaniu uzupełniającego leczenia systemowego powinna zawsze wynikać z oceny potencjalnych korzyści i analizy możliwych działań niepożądanych. W codziennej praktyce klinicznej pomocne w ocenie korzyści wynikających z leczenia systemowego są komputerowe modele ryzyka nawrotu, dostępne pod internetowymi adresami www.adjuvantonline i www.predict.nhs.uk. Analizując możliwe działania uboczne, należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ze strony chorego, a więc wiek, stan sprawności, współistniejące choroby. Propozycja leczenia powinna być także przedyskutowana z chorym, muszą być uwzględnione jego preferencje. Lekarze stosujący leczenie systemowe zwykle dobrze oceniają możliwe działania uboczne wynikające z zastosowania chemioterapii. Nieco inaczej jest w przypadku leczenia hormonalnego. Działania uboczne tego leczenia rzadko bezpośrednio zagrażają życiu, mogą wystąpić po długim okresie stosowania leku i dlatego nie są

dobrze monitorowane przez lekarzy. Jest to poważny problem, gdyż uzupełniające leczenie hormonalne stosowane jest u większości chorych na raka piersi. Zaleca się je prawie wszystkim chorym z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów steroidowych. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2014 roku z leczenia hormonalnego można zrezygnować tylko u chorych z bardzo małymi guzami (średnica mniejsza niż 0,5 cm) i bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. W hormonalnym leczeniu uzupełniającym stosuje się kilka leków, ich wybór zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej. U kobiet młodych, przed menopauzą, stosuje się przede wszystkim lek z grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych — tamoksyfen, u chorych po menopauzie — tamoksyfen lub leki z grupy inhibitorów aromatazy.

Czas trwania uzupełniającego leczenia hormonalnego

Do niedawna standardowy czas leczenia tamoksyfenem wynosił 5 lat. Zalecenie to było podyktowane wynikami badań klinicznych, które wskazywały, że 5-letni okres stosowania tamoksyfenu przynosi większe korzyści niż stosowanie leku przez 2 lata [2]. Oczywiście zalecenie to było pewnym kompromisem, bo nigdy nie przeprowadzono badań klinicznych, które by porównywały inne okresy stosowania leku — na przykład 4,5 roku i 5 lat. Dla praktykujących klinicytów decyzja o zakończeniu terapii po 5 latach nie zawsze była łatwa, bo wiadomo, że u pacjentek z rakami piersi wykazującymi ekspresję receptorów steroidowych większość nawrotów choroby występuje po 5 latach od

Katedra i Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wystąpienie podczas II Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory* „Deбаты онкологические” 11–12 kwietnia 2014 roku

rozpoznanie, a więc po okresie stosowania uzupełniającego leczenia hormonalnego [3]. W sposób naturalny pojawiało się więc pytanie, czy u pacjentki z dużym ryzykiem nawrotu, która bardzo dobrze toleruje leczenie hormonalne, nie warto prowadzić go dłużej, niż zalecają to standardy. Często też same pacjentki niechętnie rezygnowały z leczenia, które dawało im poczucie bezpieczeństwa. Wiadomo, że zastosowanie tamoksyfenu przez 5 lat znacznie zmniejsza względne ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi (odpowiednio o 39% i 30%). Korzyści z tego leczenia odnoszą chore przed- i po menopauzie, niezależnie od obecności przerzutów do węzłów chłonnych i stosowania chemioterapii [4]. Pewne wątpliwości odnośnie celowości wydłużonej hormonoterapii budziły wczesne badania na modelach zwierzęcych, wskazujące, że przy długotrwałej ekspozycji na tamoksyfen może pojawić się oporność na leczenie lub nawet (rzadko) wzrost guza zależny od obecności leku. Późniejsze badania nie wykazywały, by zjawisko to miało znaczenie w praktyce klinicznej [5].

W 2013 roku przedstawiono wyniki 2 dużych randomizowanych badań klinicznych, które jednoznacznie wskazują na korzyści z przedłużonej terapii hormonalnej. W badaniu o akronimie ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*) wzięło udział ponad 12 tysięcy kobiet. Celem badania było porównanie 5- i 10-letniego okresu stosowania tamoksyfenu. Wydłużone leczenie hormonalne spowodowało ograniczenie umieralności związanej z rakiem piersi i całkowitej umieralności w okresie od 5 do 15 lat po operacji. Jednocześnie jednak odnotowano więcej poważnych działań niepożądanych, w tym zatorowości płucnej i raków błony śluzowej macicy. Podobne wnioski przyniosło badanie aTTom (*adjuvant Tamoxifen — To offer more*). Wydłużenie do 10 lat okresu stosowania tamoksyfenu wiązało się ze zmniejszeniem umieralności z powodu raka piersi o 25%, przy jednoczesnym zwiększeniu prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych działań niepożądanych [6, 7]. Wyniki tych badań spowodowały zmianę w zaleceniach ASCO z 2014 roku [8, 9].

Nie lekceważąc poważnych zaleceń, należy jednak zawsze rozważać potencjalne korzyści w kontekście możliwych działań niepożądanych indywidualnie dla każdej pacjentki. Według modelu PREDICT zastosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego może poprawić 5-letnie przeżycie chorej z guzem o średnicy 5 cm i przerzutami do 10 węzłów chłonnych o około 14%. Gdyby nie było przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, a guz był mniejszy niż 1 cm, zysk z tego leczenia nie przekraczałby 1%. [10]. Ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy, choć nie jest duże, byłoby w obu tych przypadkach podobne. Należy więc planować leczenie indywidualnie dla każdej pacjentki, po uwzględnieniu czynników ryzyka nawrotu choroby, ocenie stanu ogólnego i poznaniu preferencji chorej.

Zgodnie z rekomendacjami ASCO (American Society of Clinical Oncology) z 2014 roku wszystkim pacjentkom z raka-

mi piersi wykazującymi ekspresję receptorów steroidowych należy proponować uzupełniające leczenie hormonalne.

Leczenie chorych w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Chorem w wieku przed i okołomenopauzalnym należy zalecać stosowanie tamoksyfenu przez 5 lat. Po tym okresie, jeżeli pacjentka w trakcie leczenia tamoksyfenem definitywnie przeszła menopauzę, można jej zaproponować 2 opcje: zmianę leku na inhibitor aromatazy lub kontynuację leczenia tamoksyfenem. Kobietom, których stan menopauzalny nie jest jednoznacznie określony lub które nie przeszły menopauzy, należy zaproponować kontynuację leczenia tamoksyfenem (łącznie do 10 lat).

W celu określenia stanu czynności jajników trzeba odstawić tamoksyfen na 5–6 tygodni i oznaczyć stężenie hormonu folikulotropowego (FSH — *follicle-stimulating hormone*) i estradiolu [9, 11].

Zastosowanie analogów gonadoliberyny (goserelina, leuproleina) u młodych chorych z wczesnym rakiem piersi zmniejsza ryzyko nawrotu i zgonu w porównaniu z pacjentkami nieleczonymi systemowo, jednak stosowanie analogów gonadoliberyny z tamoksyfenem nie wpływa na wydłużenie czasu wolnego od nawrotu oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z terapią samym tamoksyfenem.

Leczenie pacjentek w wieku pomenopauzalnym

Chore w wieku pomenopauzalnym mają więcej opcji terapeutycznych — mogą być leczone tamoksyfenem przez 10 lat, inhibitorem aromatazy przez 5 lat lub z wykorzystaniem tych 2 leków, zwykle w sekwencji: tamoksyfen, a później inhibitor aromatazy [9, 11].

Niezależnie od wybranego sposobu leczenia inhibitory aromatazy nie powinny być stosowane dłużej niż 5 lat, gdyż nie ma wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność i bezpieczeństwo przy dłuższym stosowaniu.

Działania niepożądane

Tamoksyfen zwiększa ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wywołuje objawy naczynioruchowe, działa estrogenopodobnie na układ rodny, powodując krwawienia, upławy i zwiększone ryzyko raka endometrium. U kobiet przed menopauzą stosujących tamoksyfen mogą wystąpić nieregularne miesiączki lub całkowity brak miesiączkowania. Lek może powodować nudności i wymioty, zawroty i bóle głowy. U chorych leczonych tamoksyfenem obserwowano również zaburzenia widzenia — zmiany w rogówce, retinopatie, zaćmę, neuropatię i zapalenie nerwu wzrokowego (te działania nie zostały potwierdzone w randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą). Rzadko występujące działania niepożądane to: leukopenia i małopłytkowość, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zaburzenia lipidowe [12].

Inhibitory aromatazy powodują utratę masy kostnej i zwiększają ryzyko złamań. U części chorych wywołują bóle i sztywność stawów, które mogą skłonić pacjentkę do odstąpienia leku. Do rzadkich, poważnych działań niepożądanych inhibitorów aromatazy należą objawy ze strony układu krążenia (choroba niedokrwienna serca, zawał). Podobnie jak tamoksyfen, mogą powodować objawy naczynioruchowe i suchość pochwy. U pacjentów stosujących inhibitory aromatazy mogą także wystąpić bóle głowy, zaburzenia łaknienia, zmęczenie, obniżenie nastroju. Często następuje ścieńczenie i wypadanie włosów [13–15].

W związku z coraz częściej opisywanymi zaburzeniami poznawczymi, które towarzyszą chemioterapii, powstała obawa o możliwość indukowania tych zmian również przez leczenie hormonalne. Są badania wskazujące na taką zależność i inne, które nie potwierdzają tych obaw [16, 17]. Pojawiają się jednak doniesienia o nieopisywanych wcześniej działaniach niepożądanych — na przykład o zwiększonym ryzyku cukrzycy u kobiet stosujących tamoksyfen [18].

Przestrzeżenie zaleceń lekarskich

Poważny problem to brak stosowania się do zaleceń. Przeprowadzone badania wskazują, że znaczny odsetek chorych nie przyjmuje regularnie zaleconych leków. W jednym z badań stwierdzono, iż w pierwszym roku leczenia nie przyjmuje leku aż 20% chorych, w trzecim roku hormonoterapii odsetek ten wzrastał do 30%. Należy się więc spodziewać, że część chorych nie zastosuje się do zalecenia wydłużenia czasu stosowania leczenia hormonalnego [19].

Ciąża po leczeniu raka piersi a wydłużona hormonoterapia

Dłuższe leczenie hormonalne zmniejsza szansę na posiadanie potomstwa, gdyż u kobiet leczonych wcześniej cytostatykami, u których powróciła miesiączka, należy się spodziewać wcześniejszej menopauzy. Trwa badanie kliniczne, które ma ocenić bezpieczeństwo przerwania leczenia tamoksyfenem na okres ciąży i ponowne zastosowanie leczenia hormonalnego po urodzeniu dziecka.

W przyszłości najprawdopodobniej pomocne okażą się testy genetyczne, które na podstawie oceny ryzyka późnego nawrotu choroby pozwolą na wyodrębnienie grup pacjentów z rakiem piersi, odnoszących największe korzyści z przedłużonej terapii hormonalnej [20].

Podsumowanie

Pacjentkom z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych należy zalecać uzupełniające leczenie hormonalne. Chorym leczonym przez 5 lat tamoksyfenem należy proponować (w zależności od stanu menopauzalnego) kontynuację leczenia tym lekiem lub zastosowanie leku z grupy inhibitorów aromatazy. W każdym przypadku decyzja o przedłużonej hormonoterapii powinna być podejmowana

indywidualnie, po ponownym przeanalizowaniu czynników ryzyka, ocenie tolerancji dotychczasowego leczenia i omówieniu z chorą możliwych działań ubocznych.

Wydłużona hormonoterapia nie powinna więc być standardowym postępowaniem, tylko możliwą opcją terapeutyczną, którą należy rozważyć u każdej chorej na raka piersi.

Prof. dr hab. n. med. Maria Litwiniuk

Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61–866 Poznań
e-mail: maria@litwiniuk.net

Piśmiennictwo

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i wsp. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.
2. Sacco M, Valentini M, Belfiglio M i wsp. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group for Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2276–2281.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R i wsp. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.
5. Jordan VC. Long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 125–136.
6. 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; 381: 805–816.
7. Gray R: Tamoxifen for 10 Years has benefits — says aTTom. 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 5.
8. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796.
9. Burstein HJ, Temin S, Anderson H i wsp. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255–2269.
10. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E i wsp. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer includes HER2. *Br J Cancer* 2012; 107: 800–807.
11. Mehta A, Carpenter JT. How do I recommend extended adjuvant hormonal therapy? *Curt Treat Options Oncol* 2014; 15: 55–62.
12. Love RR, Cameron L, Connell BL i wsp. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1842–1847.
13. Amir E, Seruga B, Niraula S i wsp. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1299–1309.
14. Dowsett M, Cuzik J, Ingle J i wsp. Meta-analysis of breast cancer outcome in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–518.
15. Ingle JN. Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: balancing benefit and toxicity from aromatase inhibitors. *The Breast* 2013; 22 (Suppl. 2): S180–183.
16. Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 165–176.
17. Killick S, Hayran M, Cakir B i wsp. Effect of endocrine therapy on quality of life and cognitive functions in patients with breast cancer. *Breast Care* 2013; 8: 128–132.
18. Sun LM, Chen HJ, Liang JA i wsp. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 1836–1842.
19. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E i wsp. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556–562.
20. Sestac J, Dowsett M, Zaboglo L i wsp. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1504–1511.