

Katarzyna Pogoda, Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Ewa Szombara

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Sprawozdanie z *Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference*

Report of Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Pogoda
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 24 35
 Faks: +48 (22) 546 32 11
 e-mail: katarzynapogoda@coi.pl

STRESZCZENIE

Podczas *Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference* (ABC2), która odbyła się w dniach 7–9 listopada 2013 r., przedstawiono najnowsze doniesienia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym raku piersi i przerzutowym raku piersi. Celem konferencji jest opracowanie zaleceń na podstawie opinii międzynarodowego panelu ekspertów. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi terapię rozpoczyna się od systemowego leczenia, po którym przeprowadza się leczenie operacyjne (najczęściej radykalną mastektomię) z uzupełniającą radioterapią, również w sytuacji uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej. U chorych na hormonozależnego raka piersi stosuje się uzupełniającą hormonoterapię. Podczas konferencji zwrócono uwagę na zasadność przeprowadzania wczesnej oceny skuteczności terapii (po 2 kursach chemioterapii) i dalszego leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej. Podkreślono rolę terapii skierowanej przeciw HER2 u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wykazującego nadmierną ekspresję tego receptora. Podkreślono znaczenie leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym u chorych z przerzutami raka piersi do wątroby oraz leczenia systemowego u chorych z wysiękiem nowotworowym w jamie opłucnej (przed lub po punkcji lub wykonaniu pleurodezy), po leczeniu miejscowym przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz po leczeniu operacyjnym wznowy miejscowej i regionalnej.

Słowa kluczowe: everolimus, miejscowo zaawansowany rak piersi, pertuzumab, przerzutowy rak piersi, T-DM1

ABSTRACT

The Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference (ABC2) was held on 7th–9th November 2013. The current consensus guidelines for the management of locally advanced and metastatic breast cancer was developed. In patients with locally advanced breast cancer therapy begins with a systemic treatment, followed by surgery (generally radical mastectomy) with adjuvant radiotherapy, even in patients who achieved a complete pathological response. Adjuvant hormonal therapy is used in patients with hormone-dependent breast cancer. The validity of the early assessment of effectiveness of therapy was highlighted. Evaluation of response is recommended after two courses of chemotherapy and further treatment should be guided depending on the response. The role of anti-HER2 targeted therapy in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer was emphasized. Benefits of systemic treatment in patients with liver metastasis before metastasectomy, with pleural effusion before and after thoracocentesis and pleurodesis, with brain metastasis after local treatment and with locoregional recurrence after surgery were stressed.

Key words: everolimus, locally advanced breast cancer, pertuzumab, metastatic breast cancer, T-DM1

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, nr 1, 38–44
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 1: 38–44

Wprowadzenie

W dniach 7–9 listopada 2013 r. w Lizbonie odbyła się druga konferencja dotycząca postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi — *Advanced Breast Cancer Second International Consensus Conference* (ABC2), w której wzięło udział 41 ekspertów oraz około 1000 uczestników z różnych kontynentów. Podczas spotkania przedstawiono zagadnienia dotyczące optymalnego postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, w tym jego postaci zapalnej, oraz przerzutowego raka piersi. Omówiono także postępowanie u chorych z przerzutami raka piersi do poszczególnych narządów, wskazując na rolę systemowej terapii w połączeniu z miejscowym leczeniem nawet u chorych z izolowanym rozsiewem. Konferencję zakończyła sesja, podczas której poprzez głosowanie ekspertów zostanie opracowany konsensus dotyczący postępowania u chorych na zaawansowanego raka piersi.

Postęp w leczeniu chorych od 1. konferencji ABC

Spotkanie rozpoczęło się od sesji poświęconej nowym doniesieniom i zmianom, jakie zaszły w leczeniu chorych na poszczególne biologiczne podtypy raka piersi od 1. edycji konferencji ABC. Największy postęp nastąpił w zakresie leczenia chorych na raka piersi wykazującego nadmierną ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Do leczenia chorych z tej grupy wprowadzono 2 nowe leki: pertuzumab i T-DM1.

W badaniu CLEOPATRA, w którym udział wzięło 806 chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, oceniono skuteczność dołączenia pertuzumabu do 1. linii leczenia złożonej z trastuzumabu i docetakselu [1]. Wykazano znamienne dłuższy czas bez progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych poddanych terapii pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z grupą, w której stosowano jedynie trastuzumab z docetakselem (PFS odpowiednio 18,7 mies. i 12,4 mies., $p < 0,001$; nie osiągnięto mediany OS w ramieniu eksperymentalnym, OS w ramieniu kontrolnym 37,6 mies., $p = 0,0008$). Korzyść z trójlekowej terapii odniosły chore niezależnie od wieku, stanu receptorów steroidowych, wcześniejszego systemowego leczenia, w tym terapii trastuzumabem. Lepsze wyniki z tej terapii odnotowano u chorych z przerzutami do narządów miękkich. Na podstawie wyników badania CLEOPATRA *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) zarejestrowały pertuzumab w 1. linii leczenia chorych na HER2-dodatniego rozsianego raka piersi.

U chorych na ten biologiczny podtyp raka piersi oceniono również skuteczność T-DM1 (trastuzumab emtanzyny — koniugat przeciwciała kowalencyjnie związanego z DM1). Do badania EMILIA włączono 991 chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, które wcześniej leczono taksoidami i trastuzumabem [2]. Mediana PFS w ramieniu eksperymentalnym, w którym stosowano T-DM1, wyniosła 9,6 mies. w porównaniu z 6,4 mies. w grupie leczonej lapatynibem z kapecytabiną ($p < 0,0001$); odnotowano również istotną korzyść w OS (30,9 mies. vs. 25,1 mies., $p < 0,001$). Skuteczność terapii T-DM1 w kolejnych liniach leczenia pod względem istotnie dłuższego PFS wykazano również u chorych, u których wcześniej stosowano trastuzumab i lapatynib (badanie TH3RESA) [3]. T-DM1 został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, a ostatnio również w krajach Unii Europejskiej w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi w stadium rozsiewu po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem.

Postęp nastąpił również w zakresie leczenia chorych na przerzutowego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych. W badaniu BOLERO-2, w którym udział wzięły 724 chore z nawrotem choroby lub progresją w trakcie leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej lub z powodu choroby przerzutowej, wykazano skuteczność ewerolimusu (inhibitora szlaku mTOR) w połączeniu z egzamstanem [4]. Mediana PFS w ramieniu z dwulekową terapią wyniosła 10,6 mies. w porównaniu z 4,1 mies. w przypadku monoterapii eksemstanem ($p < 0,001$). Wyniki dotyczące analizy OS w badanych grupach nie są jeszcze dostępne, podobnie jak nie określono predykcyjnych czynników odpowiedzi na to leczenie. Korzyść z terapii ewerolimusem wykazano również w badaniu TAMRAD, w którym lek ten stosowano w połączeniu z tamoksyfem u chorych na uogólnionego raka piersi, które wcześniej poddano leczeniu inhibitorem aromatazy (PFS 8,6 mies. vs. 4,5 mies. w ramieniu, w którym stosowano tamoksyfem w monoterapii, $p = 0,0021$) [5]. Wyniki tych 2 badań wskazują na skuteczność ewerolimusu w przełamywaniu wtórnej hormonooporności. Ewerolimus został zarejestrowany przez FDA i EMA w leczeniu chorych na zaawansowanego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi. Z kolei w badaniu HORIZON, w którym ocenie poddano terapię złożoną z temsirolimusu (innego inhibitora szlaku mTOR) i letrozolu u chorych na przerzutowego raka piersi, nie stwierdzono korzyści pod względem PFS z takiego leczenia w porównaniu z monoterapią letrozolem [6]. W badaniu tym u większości chorych nie stosowano wcześniej inhibitorów aromatazy, a letrozol z/bez temsirolimusem stanowiły 1. linię leczenia z powodu rozsiewu.

Podczas konferencji przedstawiono również wyniki badania CONFIRM, w którym wykazano większą ko-

rzyść terapeutyczną ze stosowania fulwestrantu w dawce 500 mg w porównaniu z terapią tym lekiem w dawce 250 mg (OS wyniósł odpowiednio 26,4 mies. i 22,3 mies., $p = 0,016$) [7]. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności polihormonoterapii w 1. linii leczenia rozsiewu są sprzeczne. W badaniu SWOG 226 wykazano korzyść z terapii złożonej z anastrozolu i fulwestrantu, zwłaszcza w zakresie dłuższego OS [8]. Z kolei wyniki 2 badań SoFEA i FACT nie potwierdziły tej obserwacji [9, 10].

Od czasu 1. konferencji ABC możliwości leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi nie zmieniły się i nadal wymagają intensywnych badań. W 2011 r. opracowano klasyfikację molekularną tego biologicznego podtypu raka piersi [11], niemniej osiągnięcie to nie ma przełożenia na wybór ani skuteczność leczenia. Wyniki badania III fazy z iniparibem nie potwierdziły wcześniej wykazanej korzyści w zakresie dłuższego PFS i OS [12]. Pewną szansę może stanowić leczenie erybuliną, której skuteczność oceniono w badaniu EMBRACE [13]. Do 2 grup przydzielono 762 chore, z których 19% stanowiły pacjentki chore na potrójnie ujemnego raka piersi. W jednej z nich stosowano erybulinę, a w drugiej terapię zgodną z wyborem lekarza prowadzącego. Wcześniej chore poddano leczeniu przynajmniej 2 liniami chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi. Stwierdzono dłuższą medianę OS o 2,5 mies. u chorych leczonych erybuliną (odpowiednio 13,2 mies. vs. 10,6 mies., $p = 0,041$). Często omawianym tematem u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi jest skuteczność pochodnych platyny. W 2013 r. opublikowano metaanalizę badań z zastosowaniem cisplatyny u chorych na ten podtyp raka piersi, w której nie wykazano korzyści z takiej terapii [14]. W tym samym roku przeprowadzono również metaanalizę 3 badań, w ramach których stosowano bewacyzumab (badania E2100, AVADO, RIBBON-1) [15]. Chore na potrójnie ujemnego raka piersi odniosły korzyść z tej terapii w odniesieniu do PFS, ale bez wpływu na OS. Biorąc pod uwagę przedstawione doniesienia, należy stwierdzić, że leczenie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi wymaga optymalizacji i istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany rak piersi

Kolejnym omawianym tematem podczas konferencji ABC2 było leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, w tym również jego rzadkiej i bardziej agresywnej postaci, jaką stanowi rak zapalny. W porównaniu z innymi miejscowo zaawansowanymi rakami piersi rak zapalny częściej występuje u kobiet, które pierwsze dziecko urodziły w młodym wieku,

karmiły piersią, mają zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i mieszkają na wsi. W chwili rozpoznania stwierdza się szybki wzrost guza z rumieniem obejmującym ponad 1/3 piersi, jej obrzękiem, zwiększonym uciepleniem i powiększeniem, któremu towarzyszy objaw skórki pomarańczy. Odsetek chorych przeżywających 5 lat wynosi około 40%. W 2011 r. opracowano konsensus dotyczący postępowania u chorych na zapalny raka piersi [16]. Zgodnie z tymi wytycznymi obecność zatorów w naczyniach limfatycznych skóry, stwierdzona w biopsji (*skin punch biopsy*), jest objawem patognomonicznym, ale nie jest warunkiem koniecznym do rozpoznania zapalnego raka piersi. U 60–85% tych chorych występują przerzuty do regionalnych węzłach chłonnych, a w komórkach nowotworowych częściej stwierdza się brak ekspresji receptorów hormonalnych przy nadmiernej ekspresji HER2.

Leczenie systemowe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi należy przeprowadzić przed zabiegiem operacyjnym. Wykazano skuteczność schematów chemioterapii zawierających antracykliny i taksoidy. Takie leczenie pozwala na uzyskanie całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR, *pathological complete response*) u części chorych, zwłaszcza w przypadku raków bez ekspresji receptorów steroidowych oraz potrójnie ujemnych. Zalecane jest stosowanie 6 cykli TAC (docetaksel + dokсорubicyna + cyklofosfamid) lub terapii sekwencyjnej złożonej z antracyklin i taksoidów. Ciekawą opcję terapeutyczną stanowi postępowanie, którego skuteczność oceniono w badaniu *GeparTrio* [17]. Po 2 kursach chemioterapii według schematu TAC oceniano skuteczność leczenia. W przypadku dobrej odpowiedzi klinicznej (zmniejszenia guza) kontynuowano terapię do łącznej liczby 6 lub 8 kursów TAC. W przypadku braku odpowiedzi zmieniano schemat chemioterapii na kapecytabinę z winorelbiną lub kontynuowano terapię TAC do 6 kursów. Wykazano, że postępowanie uwzględniające odpowiedź na leczenie jest bardziej skuteczne pod względem czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) i OS. Terapia przedoperacyjna powinna trwać 18–24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. W przypadku uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi po 2 kursach chemioterapii u chorych na hormonozależnego raka piersi terapię należy kontynuować do 8 kursów. Jeżeli natomiast nie obserwuje się po tym czasie zmniejszenia wielkości guza, należy podjąć inne leczenie — jeśli stosowano antracykliny, wykorzystać taksoidy, a jeśli leczono schematem TAC, zmienić terapię na kapecytabinę z winorelbiną, ewentualnie rozważyć zakończenie chemioterapii i konsultację chirurgiczną. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych, u których dochodzi do progresji w trakcie przedoperacyjnej terapii. Należy wtedy, podobnie jak w przypadku braku odpowiedzi,

zmienić leczenie systemowe, rozważyć radioterapię lub skierować chorą na konsultację chirurgiczną.

Z kolei w badaniu *GeparQuattro* wykazano, że dołączenie kapecytabiny do terapii złożonej z antracyklin i taksoidów nie zwiększa odsetka pCR, który ma znaczenie prognostyczne [18]. Podobny wynik uzyskano w badaniu *GeparSixto*, z wyjątkiem chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których dołączenie karboplatyny do terapii złożonej z pegylowanej dokсорubicyny i paklitakselu zwiększyło odsetek pCR [19]. Natomiast wyniki badań z użyciem schematów opartych na cisplatynie u chorych na miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi są sprzeczne, korzyść z takiej terapii mogą odnieść nosicielki mutacji *BRCA1* [20]. Z kolei w przypadku HER2-dodatnich raków piersi szansę na uzyskanie pCR i poprawę wyników leczenia zwiększa dołączenie do chemioterapii terapii skierowanej przeciw temu receptorowi (co wykazano w badaniach *NOAH*, *NeoSphere* i *Neo-ALTTO*) [21–23]. Drugim zarejestrowanym przez FDA lekiem celowanym do stosowania w ramach terapii przedoperacyjnej poza trastuzumabem jest pertuzumab. Natomiast u części chorych na hormonozależnego raka piersi należy rozważyć stosowanie hormonoterapii, zwłaszcza inhibitorów aromatazy.

Radioterapia po operacyjnym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stanowi standard postępowania, gdyż zmniejsza ryzyko miejscowej wznowy, jak również wydłuża OS. Jej przeprowadzanie zaleca się nawet u chorych, u których uzyskano pCR, gdyż takie postępowanie przekłada się na istotną korzyść w zmniejszeniu ryzyka miejscowej wznowy. Wykazano, że najczęstszą lokalizacją miejscowej wznowy po mastektomii jest ściana klatki piersiowej. Wznowę często obserwuje się również w okolicy nadobojczykowej, zwłaszcza w przypadku obecności przerzutów w 4 lub więcej pachowych węzłach chłonnych. Jeśli natomiast usunięto wystarczającą liczbę węzłów chłonnych (przynajmniej 10), do nawrotu w obrębie pachy dochodzi rzadko. Podczas konferencji przedstawiono również doniesienia dotyczące przedoperacyjnej chemioradioterapii. Wykazano, że takie postępowanie prowadzi do poprawy wyników pod względem odsetka pCR, DFS i OS [24].

Podstawową metodą leczenia operacyjnego po wstępnym systemowym leczeniu jest radykalna zmodyfikowana mastektomia, którą należy przeprowadzić w przypadku zapalnego raka piersi, utrzymywania się obrzęku skóry, guza o wielkości powyżej 5 cm po systemowym leczeniu lub obecności rozległych mikrozwłaznień. Nie zaleca się natomiast wykonywania jednoczesowej rekonstrukcji piersi, gdyż u prawie wszystkich chorych będzie przeprowadzana uzupełniająca radioterapia. Wyniki dostępnych badań nie pozwalają na wyodrębnienie grupy chorych, które nie odnoszą korzyści z limfadenektomii, dlatego jej wykonywanie

zaleca się u wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi.

Postępowanie u chorych w zależności od lokalizacji przerzutów

W osobnej sesji przedstawiono metody leczenia chorych w zależności od poszczególnych lokalizacji przerzutów raka piersi.

Nawroty miejscowe i regionalne

W badaniu *Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer (CALOR)* wykazano wartość chemioterapii u chorych z izolowaną, resekcyjną wznową miejscową po radykalnym leczeniu raka piersi [25]. Do 2 grup losowo przydzielono 162 pacjentki po operacyjnym usunięciu wznowy miejscowej: chore poddano chemioterapii lub pozostawiono w obserwacji. U chorych na hormonozależnego raka piersi w obu grupach stosowano hormonoterapię. Odsetek chorych bez nawrotu choroby po 5 latach był znamienne większy w grupie, w której stosowano chemioterapię (69% vs. 57% w grupie kontrolnej, $p = 0,0455$). Największą korzyść z chemioterapii odniosły chore na raka piersi, w którego komórkach nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowych (DFS po 5 latach wyniósł 67%, jeśli stosowano chemioterapię, w porównaniu z 35% w grupie kontrolnej, $p = 0,007$). Nie obserwowano różnicy w DFS u chorych na hormonozależnego raka piersi, jednak autorzy badania podkreślają, że w analizowanym 5-letnim okresie chore te poddano hormonoterapii i potrzebna jest dłuższa obserwacja, aby wiarygodnie ocenić wpływ chemioterapii w tej grupie. Natomiast poprawę wyników w zakresie OS stwierdzono niezależnie od stanu receptorów steroidowych (odsetek OS po 5 latach w grupie, w której stosowano chemioterapię, wyniósł 88% vs. 76% w grupie kontrolnej, $p = 0,02$).

Rozsiew do wątroby

Przerzuty do wątroby stwierdza się u około 40–50% chorych na rozsianego raka piersi. Tylko u około 5–10% pacjentek mają one charakter pojedynczych lub kilku zmian i w takich sytuacjach należy rozważyć ich leczenie miejscowe (operacyjne lub za pomocą technik mało inwazyjnych, takich jak ablacja falami o długości radiowej lub chemiembolizacja). Doniesienia na temat terapii miejscowej mają wyłącznie retrospektywny charakter, pochodzą z pojedynczych ośrodków i dotyczą wyselekcjonowanych grup chorych. Korzyść z leczenia miejscowego mogą odnieść chore z długim DFS, 1–2 przerzutami, ekspresją receptorów steroidowych, dobrą odpowiedzią na przedoperacyjną chemioterapię i po doszczętnej resekcji przerzutów [26].

Nowotworowy wysięk opłucnowy

U około 40% chorych z rozsianym rakiem piersi dochodzi do nowotworowego wysięku opłucnowego, który często ma charakter nawracający i istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych. U większości chorych obserwuje się narastanie płynu po punkcjach odbarczających w ciągu 30 dni. Jedną z zalecanych metod postępowania w przypadku obecności objawów jest punkcja jamy opłucnej. Torakocentezę można powtarzać, jeżeli wysięk opłucnowy nawraca powoli, obserwuje się odpowiedź na terapię systemową, u chorej występują przeciwwskazania do innego leczenia miejscowego, a oczekiwany czas przeżycia jest krótki. Kolejną metodą postępowania w przypadku nawracającego wysięku jest drenaż jamy opłucnej, po którym najlepiej przeprowadzić zabieg pleurodezy opłucnej z podaniem środka obliterującego, najczęściej talku. Zabieg pleurodezy należy przeprowadzać na możliwie wczesnym etapie leczenia, ponieważ obecność wysięku w jamie opłucnej zmniejsza możliwość powrotu upowietrzenia płuc.

Przerzuty do mózgu

Kolejnym ważnym zagadnieniem, które poruszono podczas konferencji, były przerzuty raka piersi do mózgu. Występują one częściej u chorych na HER2-dodatniego lub potrójnie ujemnego raka piersi. Nie wykazano, że wykonywanie badań obrazowych mózgu pod kątem obecności przerzutów u HER2-dodatnich chorych bez objawów wpływa na OS [27]. Nie dysponujemy także metodami skutecznej prewencji wystąpienia przerzutów do mózgu. Obecnie u chorych z pojedynczymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zalecanym postępowaniem jest operacja neurochirurgiczna lub wykonanie stereotaksji z następową radioterapią całego mózgu (WBRT, *whole brain radiotherapy*). Takie postępowanie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, nie wpływając na OS. Długość czasu przeżycia po wystąpieniu przerzutów do OUN zależy od różnych czynników, w tym od biologicznego podtypu raka piersi i rodzaju dalszego leczenia systemowego. Na podstawie retrospektywnych doniesień zaleca się kontynuację terapii skierowanej przeciw HER2 u chorych na raka wykazującego nadmierną ekspresję tego receptora.

Sesja uzgodnieniowa konsensusu

Konferencja ABC2 zakończyła się przeprowadzeniem głosowania nad pytaniami zadanymi ekspertom. Wśród 41 członków panelu zdecydowaną większość stanowili lekarze (onkolodzy, radioterapeuci, chirurdzy), w skład delegatów wchodził również naukowiec, pielęgniarka i przedstawicielka chorych. Zagadnienia

poddane głosowaniu nie budziły kontrowersji. Wyniki głosowań w wielu przypadkach były jednomyślne lub prawie jednomyślne, a dyskusja niezbyt burzliwa.

Ustalono, że u chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka piersi przed rozpoczęciem systemowej terapii należy wykonać biopsję gruboigłową w celu oceny histologicznej raka piersi i oznaczenia ekspresji receptorów (ER, PgR, HER2) oraz indeksu proliferacji (Ki67). U każdej chorej należy wykonać badania obrazowe oceniające zasięg choroby. Pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) można wykonać, jeśli ośrodek ma dostęp do takiego badania, ale nie jest to badanie zalecane w rutynowej praktyce. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi zaleca się rozpoczynanie terapii od leczenia systemowego. W przypadku braku uzyskania operacyjności raka piersi po wstępnym leczeniu systemowym i radioterapii nie należy wykonywać mastektomii paliatywnej, z wyjątkiem chorych, u których przeprowadzenie takiego leczenia poprawi jakość ich życia. Chemioterapia u chorych na potrójnie ujemnego miejscowo zaawansowanego raka piersi powinna składać się z antracyklin i taksoidów. Natomiast u chorych na HER2-dodatniego raka piersi zaleca się terapię sekwencyjną złożoną z antracyklin, a następnie jednoczasowego leczenia taksoidem z trastuzumabem. Część ekspertów uznała również, że leczenie antracyklinami można prowadzić jednocześnie z terapią skierowaną przeciw HER-2, mimo że takie postępowanie zwiększa ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności i nie wpływa na odsetek pCR, jeśli trastuzumab stosuje się również z taksoidem (należy jednak zaznaczyć, że obecnie w ramach praktyki klinicznej jednoczasowo nie stosuje się antracykliny i trastuzumabu). Z kolei u chorych na hormonozależnego raka piersi można zastosować terapię złożoną z antracyklin i taksoidów lub hormonoterapię. Wybór metody leczenia powinien zależeć od chorej (jej preferencji, stanu ogólnego i współistniejących chorób), a także od cech nowotworu (stopnia złośliwości, ekspresji receptorów). Po indukcyjnym leczeniu przeprowadza się leczenie operacyjne, u większości chorych polegające na wykonaniu radykalnej zmodyfikowanej mastektomii, natomiast w niektórych przypadkach można przeprowadzić leczenie oszczędzające.

Podobne zalecenia postępowania dotyczą chorych na zapalnego raka piersi. U tych chorych należy wykonać radykalną zmodyfikowaną mastektomię, nawet w przypadku dobrej odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe. Natomiast nie zaleca się wykonywania jednoczasowej rekonstrukcji piersi. Zdecydowanie należy u tych chorych przeprowadzić radioterapię obejmującą ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne.

Większość ekspertów uznała, że w przerzutowym raku piersi u chorych z mutacją w genie *BRCA*, które

poddano wcześniej terapii antracyklinami i taksoidami w ramach uzupełniającego leczenia lub z powodu rozsiewu, uzasadnione jest stosowanie pochodnych platyny.

Stwierdzono, że miejscowe leczenie u chorych z przerzutami do wątroby należy rozważyć w bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentek w dobrym stanie ogólnym, z nielicznymi przerzutami obecnymi w wątrobie i dobrze kontrolowaną chorobą poza wątrobą, po przeprowadzeniu systemowego leczenia z dobrą odpowiedzią. Obecnie nie można określić najlepszej techniki miejscowego leczenia.

W przypadku wysięku nowotworowego do jamy opłucnej zaleca się stosowanie systemowego leczenia samodzielnie lub w połączeniu z miejscowymi metodami leczenia. Należy przeprowadzić punkcję w celu ustalenia rozpoznania rozsiewu nowotworu, mając na uwadze możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. U chorych z wysiękiem w jamie opłucnej powodującym umiarkowane lub silne dolegliwości zaleca się założenie drenażu. Zabiegi pleurodezy mogą również być w takich przypadkach wartościowe.

Zalecanym postępowaniem u chorych z miejscowym nawrotem jest jego chirurgiczne, radykalne wycięcie z następową radioterapią. W wybranych przypadkach można rozważyć ponowne napromienienie okolicy wznowy. Po miejscowym leczeniu należy stosować systemową terapię — wybór leczenia powinien zależeć od biologicznego podtypu raka piersi. Największą korzyść z chemioterapii odnoszą chore na raka piersi, w którego komórkach nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych.

Uzgodniono, że część chorych na przerzutowego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych bez nadmiernej ekspresji HER2 może odnieść korzyść z terapii złożonej z eksemestanu i ewerolimusu po progresji podczas leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Stosowanie ewerolimusu ogranicza jednak brak predykcyjnych czynników, toksyczność leczenia oraz brak danych dotyczących korzyści w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Większą korzyść z terapii zawierającej inhibitor mTOR i inhibitor aromatazy odnoszą chore z nabytą hormonoopornością.

W leczeniu 1. linii chorych na rozsiały HER2-dodatni raka piersi terapia złożona z leku cytotoksycznego, trastuzumabu i pertuzumabu ma przewagę nad leczeniem trastuzumabem i lekiem cytotoksycznym. Skuteczność leczenia T-DM1 potwierdzono zarówno w 2., jak i kolejnych liniach leczenia po terapii trastuzumabem.

Członkowie panelu jednomyślnie stwierdzili, że wiek nie jest czynnikiem, który powinien decydować o intensywności stosowanej terapii, zarówno u starszych, jak i młodych chorych. Podkreślono znaczenie przekazywania chorej jak najbardziej wyczerpującej informacji o dostępnych metodach terapii.

Zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzania regularnej oceny zgłaszanych przez chorych objawów i działań niepożądanych stosowanego leczenia.

Podsumowanie

Podczas konferencji ABC2 przedstawiono nowe metody leczenia chorych na zaawansowanego hormono-zależnego lub HER2-dodatniego raka piersi. Niemniej od 1. edycji konferencji ABC nie odnotowano istotnego postępu w leczeniu chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Standard postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi nie uległ zmianie. Leczenie tej grupy chorych należy rozpocząć od systemowej terapii z następowym miejscowym leczeniem (leczeniem chirurgicznym i radioterapią).

Zaproponowano innowacyjny sposób postępowania w zależności od odpowiedzi uzyskanej po 2 kursach przedoperacyjnej chemioterapii. Zwrócono uwagę na zasadność stosowania terapii skierowanej przeciw HER2 u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wykazującego nadmierną ekspresję tego receptora. Podkreślono wartość chemioterapii u chorych z izolowanym rozsiewem, u których zasadne jest stosowanie miejscowego leczenia (np. z przerzutem do wątroby przed metastazektomią, z wysiękiem nowotworowym w jamie opłucnej przed i po jej punkcji lub wykonaniu pleurodezy, po leczeniu miejscowym przerzutów w OUN albo po leczeniu operacyjnym wznowy lokoregionalnej lub w obrębie klatki piersiowej).

Piśmiennictwo

- Swain S.M., Kim S.B., Cortes J. i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 461–471.
- Verma S., Miles D., Gianni L. i wsp. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783–1791.
- Wildiers H., Kim S.B., Gonzalez-Martin A. i wsp. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. *ECC 2013, abst. LBA 15.*
- Baselga J., Campne M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529.
- Bachelot T., Bourgier C., Cropet C. i wsp. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2718–2724.
- Wolff A.C., Lazar A.A., Bondarenko I. i wsp. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 195–202.
- Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. i wsp. Final analysis of overall survival for the Phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res.* 2012; 72 (supl. 24): S1–S4.
- Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S. i wsp. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 435–444.

9. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P. i wsp. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 989–998.
10. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbink E.K. i wsp. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1919–1925.
11. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. i wsp. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2750–2767.
12. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L.S., Danso M.A. i wsp. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl.): abstr. 1007.
13. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. i wsp. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–923.
14. Liu M., Mo Q.G., Wei C.Y., Qin Q.H., Huang Z., He J. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncol. Lett.* 2013; 5: 983–991.
15. Miles D.W., Dieras V., Cortes J., Duenne A.A., Yi J., O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2773–2780.
16. Dawood S., Merajver S.D., Viens P. i wsp. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 515–523.
17. Von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S. i wsp. Neoadjuvant Chemotherapy Adapted by Interim Response Improves Overall Survival of Primary Breast Cancer Patients – Results of the GeparTrio Trial. *Cancer Res.* 2011; 71 (supl. 24): S3–S2.
18. Von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. i wsp. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2015–2023.
19. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat Ch. i wsp. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr 1004.
20. Gronwald J., Byrski T., Huzarski T. i wsp. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 15 (supl.): 502.
21. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–384.
22. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 25–32.
23. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. i wsp. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
24. Matuschek C., Bolke E., Roth S.L. i wsp. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis. *Strahlenker Onkol.* 2012; 188: 777–781.
25. Aebi S., Gelber S., Lang I. i wsp. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). *Cancer Res.* 2012; 72 (supl. 24): S3–S2.
26. Van Walsum G.A., de Ridder J.A., Verhoef C. i wsp. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: 910–917.
27. Niwińska A., Tacikowska M., Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 1134–1139.