

Piotr J. Wysocki<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Leczenie systemowe wczesnego raka piersi na podstawie wytycznych St. Gallen 2013

Systemic treatment for early breast cancer based on St. Gallen Guidelines 2013

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki

Oddział Chemioterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61–866 Poznań

e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

## STRESZCZENIE

Tegoroczne międzynarodowe wytyczne St. Gallen doprecyzowały kilka zagadnień dotyczących strategii leczenia systemowego wczesnego raka piersi. Uściślono definicje podtypów kliniczno-patologicznych raka piersi w zakresie podtypu luminalnego A i B. Po raz pierwszy pojawiły się wyraźne rekomendacje dotyczące stosowania wielogenowych testów oceny ryzyka w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Na podstawie wyników badań ATLAS i aTTom eksperci opowiedzieli się za zasadnością stosowania przedłużonej (do 10 lat) hormonoterapii uzupełniającej tamoksyfenem przynajmniej u części chorych. Po raz pierwszy zwrócono uwagę na ryzyko mniejszej efektywności hormonoterapii opartej na inhibitorach aromatazy u otyłych chorych przed menopauzą.

**Słowa kluczowe:** St. Gallen, wczesny rak piersi, hormonoterapia, chemioterapia

## ABSTRACT

2013 St. Gallen International Expert Consensus has modified some issues on the treatment strategy of early breast cancer. The clinico-pathological differentiation of Luminal A and B tumors is now based not only on Ki67 expression (high proliferation threshold increased to  $\geq 20\%$ ), but also on the level of PgR expression ( $\geq 20\%$  required for Luminal A). Based on recent results of ATLAS and aTTom trials, prolonged (up to 10 years) hormonal therapy with tamoxifen has been included in St. Gallen recommendations. For the first time the obesity has been commented as a potential, negative predictive factor for aromatase inhibitors activity in premenopausal patients.

**Key words:** St. Gallen, early breast cancer, hormonal therapy, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 5: 167–171

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2013, tom 9, nr 5, 167–171  
Copyright © 2013 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

W sierpniu 2013 roku opublikowano kolejne uzgodnienia ekspertów na temat leczenia wczesnego raka piersi, które zostały wypracowane podczas 13. międzynarodowej konferencji w St. Gallen (*St. Gallen International Breast Cancer Conference*). Stanowisko ekspertów w istotny sposób doprecyzowuje strategię postępowania w zakresie leczenia miejscowego i systemowego na podstawie wyników najnowszych badań. W niniejszym artykule podsumowano informacje na temat modyfikacji dotychczasowych rekomendacji dotyczących leczenia

systemowego wczesnego raka piersi, które powinny znaleźć odbicie w aktualnej praktyce klinicznej.

## Czynniki molekularne w kwalifikacji do leczenia

Od kilku lat w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach wysoko rozwiniętych coraz większe znaczenie w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi mają wielogenowe testy prognostyczne. Spośród wielu opracowanych

Tabela 1. Klasyfikacja biologiczna raka piersi na podstawie oceny wskaźników immunohistochemicznych oraz zalecenia na temat uzupełniającego leczenia

Typ	Definicja kliniczno-patologiczna	Leczenie
Luminalny A	Wszystkie cechy: ER-dodatni HER2-ujemny PR-dodatni ( $\geq 20\%$ ) Ki67 $< 20\%$	Podstawowe postępowanie — hormonoterapia  Chemioterapia, gdy: — $\geq 4$ węzły zajęte — 3. stopień złośliwości — $< 35.$ roku życia (50% ekspertów)
Luminalny B	<u>Bez nadekspresji HER2</u> ER-dodatni HER2-ujemny oraz co najmniej jedna z poniższych cech: PgR — brak lub dodatni ( $< 20\%$ ) Ki67 $\geq 20\%$ <u>Z nadekspresją HER2</u> ER-dodatni HER2-dodatni Každy Ki67 Každy PgR	Hormonoterapia dla wszystkich Chemioterapia dla większości          Chemioterapia + anty-HER2 + hormonoterapia
Z nadekspresją HER2	HER2-dodatni — nie-luminalny HER2-dodatni ER-ujemny PgR-ujemny	Chemioterapia + anty-HER2
Typu bazalnego	Potrójnie ujemny (przewodowy) ER-ujemny PgR-ujemny HER2-ujemny	Chemioterapia

testów coraz popularniejszy staje się Oncotype DX (oceniający ekspresję 21 genów), który jest nie tylko testem prognostycznym, ale ma również znaczenie predykcyjne i pozwala określić zasadność stosowania chemioterapii u chorych na hormonozależnego raka piersi bez nadekspresji HER2 [1, 2]. Największym problemem utrudniającym rozpowszechnienie wielogenowych testów predykcyjnych jest koszt. Analizy efektywności kosztowej wspomnianych technologii przeprowadzono w wielu krajach (np. w USA, Kanadzie, Izraelu, Wielkiej Brytanii i Niemczech). Analizy te wykazały, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QUALY, *quality adjusted life year*) przy zastosowaniu testu Oncotype DX zarejestrowanego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wynosi około 60 tysięcy dolarów [3–5]. W polskich warunkach wartość QUALY wynosząca powyżej 180 tysięcy złotych zdecydowanie przekracza — zdefiniowany ustawowo — próg efektywności kosztowej dla technologii medycznych wynoszący 3-krotną wartość krajowego produktu brutto (PKB), czyli około 100 tysięcy złotych. Z tego

powodu w wielu krajach w najbliższym czasie testy, których koszt jednostkowy wynosi około 4 tysiące dolarów, nie będą stosowane na szeroką skalę. W związku z tym faktem w wielu krajach (w tym w Polsce) decyzje terapeutyczne w zakresie leczenia uzupełniającego muszą być podejmowane na podstawie innych, bardziej dostępnych wskaźników prognostycznych i predykcyjnych (cechy kliniczno-patologiczne) raka piersi. W 2011 roku na konferencji w St. Gallen po raz pierwszy zdefiniowano cechy kliniczno-patologiczne, które pozwalały wyróżnić 4 typy odpowiadające klasyfikacjom genetycznym: 1) typ luminalny A; 2) typ luminalny B (bez nadekspresji HER2 i z nadekspresją HER2); 3) typ z nadekspresją HER2 — nie-luminalny; 4) typ podobny do bazalnego (*basal-like*), czyli potrójnie ujemny [6]. W trakcie tegorocznej konferencji uzgodnieniowej uszczegółowiono klasyfikację typów luminalnych A i B (tab. 1) [7]. Przede wszystkim ustalono, że rozpoznanie typu luminalnego A musi być uwarunkowane ekspresją receptora progesteronowego (PgR, *progesterone receptor*) stwierdzaną w przynajmniej 20% komórek nowotworowych.

Zastosowanie progowego kryterium ekspresji PgR niewątpliwie spowoduje zwiększenie odsetka chorych z rozpoznaniem typu luminalnego B, u których na ogół zaleca się chemioterapię. Kolejnym uściśleniem klasyfikacji kliniczno-patologicznej było określenie progowej wartości indeksu proliferacyjnego Ki67 rozróżniającego typy luminalne A i B. Zdecydowana większość ekspertów uznała wartość Ki67 równą lub większą niż 20% za punkt odcięcia dla rozróżnienia nowotworów o niższej lub wyższej proliferacji. Tym samym, w odróżnieniu od poprzedniej klasyfikacji, typ luminalny B rozpoznaje się w momencie stwierdzenia ekspresji Ki67 na poziomie równym lub wyższym od 20% (dotychczas — 14%; tab. 1) [6, 7].

## Hormonoterapia

Istotny wpływ na dyskusje ekspertów w trakcie tegorocznej konferencji miała publikacja wyników badania ATLAS [8], które wykazało znamienne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka nawrotu o 3,7% i zgonu o 2,8% po zastosowaniu uzupełniającego leczenia tamoksyfenem przez 10 lat w porównaniu ze standardową hormonoterapią trwającą 5 lat. Już po zakończeniu tegorocznej konferencji w St. Gallen — podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) — zaprezentowano wyniki analogicznego badania (aTTom) [9], w którym również wykazano znamienne korzyść w zakresie zmniejszenia bezwzględnego ryzyka nawrotu (4%) i zgonu (1%) w przypadku stosowania tamoksyfenu przez 10 lat. Zastosowanie tamoksyfenu przez 10 lat wiązało się z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodu raka błony śluzowej macicy. Jednak ogólnie, ryzyko zgonu z powodów niezwiązanych z rakiem piersi nie różniło się istotnie w zależności od czasu stosowania tamoksyfenu.

### Hormonoterapia przed menopauzą

W odniesieniu do chorych przed menopauzą większość ekspertów uważała, że postępowaniem z wyboru w leczeniu uzupełniającym jest monoterapia tamoksyfenem. Na podstawie wyników badania ATLAS uznano jednak, że przynajmniej u części chorych, należących do grupy podwyższonego ryzyka, należałoby rozważyć stosowanie tamoksyfenu przez 10 lat. Większość panelistów uznała, że w ogólnej populacji chorych przed menopauzą skojarzenie tamoksyfenu z agonistami gonadoliberynu (aGnRH, *gonadotropin releasing hormone agonist*) nie ma uzasadnienia. Połowa ekspertów skłaniała się jednak do stosowania tego skojarzenia u chorych przed 40. rokiem życia. Przesłankami do takiego postępowania są — między innymi — wyniki

metaanalizy opublikowanej w 2007 roku [10]. W metaanalizie wykazano, że u chorych poniżej 40. roku życia dodanie aGnRH do tamoksyfenu znamienne zmniejsza względne ryzyko nawrotu (o 25%) w porównaniu z hormonoterapią bez aGnRH. U starszych chorych przed menopauzą skojarzenie tamoksyfenu z aGnRH nie dawało żadnych wymiernych korzyści. Wyniki dużych badań prospektywnych SOFT i TEXT, które powinny ostatecznie zweryfikować rzeczywiste znaczenie skojarzenia tamoksyfenu z aGnRH, powinny być dostępne w niedalekiej przyszłości. Według większości panelistów stosowanie aGnRH w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (IA) jest uzasadnione jedynie w przypadku przeciwwskazań do podawania tamoksyfenu.

W ostatnich latach pojawiały się doniesienia sugerujące, że otyłość może wpływać na zmniejszenie efektywności klinicznej IA w porównaniu z tamoksyfenem. W 2011 roku opublikowano retrospektywną analizę wyników badania *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12* (ABCSCG-12), w którym chore przed menopauzą poddawano leczeniu skojarzonemu z udziałem aGnRH i tamoksyfenu lub aGnRH i anastrozolu. Wyniki analizy sugerują, że anastrozol jest wyraźnie mniej skuteczny niż tamoksyfen w populacji otyłych chorych na raka piersi przed menopauzą [11].

### Hormonoterapia po menopauzie

Eksperci zgodnie uznali, że niektóre chore po menopauzie mogą być leczone wyłącznie tamoksyfenem. W przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka nie było wątpliwości, że IA powinno się stosować od początku hormonoterapii. Większość panelistów uznała, że IA można zastąpić tamoksyfenem po 2 latach stosowania w przypadku zaistnienia konieczności uwarunkowanej na przykład złą tolerancją IA. W przypadku chorych z przerzutowo-zmienionymi węzłami chłonnościami, które przez 5 lat były leczone tamoksyfenem lub otrzymywały IA przez okres krótszy niż 5 lat, wydłużone stosowanie IA uznano za uzasadnione. W badaniu III fazy (MA-17) wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych z cechą N+, u których po 5 latach hormonoterapii tamoksyfenem stosowano przez 5 lat letrozol [12]. Największe korzyści odnosiły chore, które w momencie rozpoznania były przed menopauzą, a w czasie rozpoczęcia leczenia letrozolem stwierdzano stan pomenopauzalny [13]. Chociaż nie ma wystarczającej liczby badań, u niektórych chorych można rozważać stosowanie przedłużonej hormonoterapii tamoksyfenem po 5-letnim leczeniu IA.

W odróżnieniu od chorych przed menopauzą, u otyłych chorych po menopauzie skuteczność IA w leczeniu uzupełniającym jest cały czas większa niż tamoksyfenu. Jednak różnice w efektywności obu metod leczenia

wyraźnie się zmniejszają wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). W przypadku anastrozolu w badaniu ATAC wykazano, że różnice w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby na korzyść IA w porównaniu z tamoksyfenem przestają być znamienne już u chorych z nadwagą (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) [14]. Z kolei w przypadku letrozolu (badanie BIG 1-98) wspomniane zjawisko obserwuje się dopiero u chorych otyłych (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) [15].

## Chemioterapia

Jednym z poważnych wyzwań związanych ze stosowaniem chemioterapii jest problem uzasadnienia dla wdrożenia wspomnianego leczenia u chorych na raka piersi o typie luminalnym A (niekiedy również w typie luminalnym B), gdy nie ma możliwości zastosowania testów genetycznych oceny ryzyka nawrotu. Czynniki przemawiającymi za wdrożeniem uzupełniającej chemioterapii są wówczas: wysoki stopień złośliwości, wysoki indeks Ki67, niska ekspresja receptorów hormonalnych, nadekspresja HER2 oraz zajęcie więcej niż 3 węzłów chłonnych. Zdecydowana większość ekspertów uważała, że sam fakt obecności przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych nie powinien stanowić podstawy do wdrożenia leczenia cytotoksycznego, jednak w przypadku zajęcia 4 lub więcej węzłów chłonnych absolutna większość panelistów zastosowałaby chemioterapię. Jednogłośnie uznano, że inwazja naczyń nie stanowi przesłanki do chemioterapii. Natomiast za zasadnością rutynowego stosowania chemioterapii u chorych poniżej 35. roku życia głosowała połowa ekspertów.

W przypadku chorych na raka piersi o typie luminalnym A, charakteryzującym się niską wrażliwością na leki o działaniu cytotoksycznym, zastosowanie chemioterapii może być uzależnione również od preferencji chorych i — według ekspertów — można rozważyć wszystkie standardowe schematy leczenia uzupełniającego (np. CMF, AC, AT, TC).

W przypadku chorych na raka piersi o typie luminalnym B (bez nadekspresji HER2) chemioterapię należy zawsze rutynowo stosować, a schematy leczenia powinny zawierać antracykliny oraz prawdopodobnie również taksoidy. Połowa ekspertów uważała, że chore powinny otrzymywać przynajmniej 6 cykli chemioterapii.

W przypadku chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 większość panelistów uznała za zasadne stosowanie chemioterapii zawierającej taksoidy i antracykliny, jednak nie wskazano preferowanych schematów leczenia.

W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi konieczne jest stosowanie schematów zawierających zarówno antracykliny, jak i taksoidy. Jednocześnie eks-

perci uznali, że stosowanie pochodnych platyny lub schematów zawierających leki alkilujące nie jest niezbędne.

## Leczenie ukierunkowane na receptor HER2

Eksperci uznali, że trastuzumab należy stosować u chorych z guzami o średnicy większej niż 5 mm (pT1b), przy czym optymalne jest jednocześnie łączenie leku z taksoidami (nie z antracyklinami). Podawanie trastuzumabu z hormonoterapią można rozważać tylko w przypadku przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii. Na podstawie wyników badania *Herceptin Adjuvant Trial* (HERA) [16] (wykazało, że stosowanie trastuzumabu przez rok nie jest gorsze niż przez 2 lata) oraz badania *Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure* (PHARE) [17] (nie udowodniło, że 6-miesięczne leczenie trastuzumabem ma wartość podobną do 12-miesięcznego) eksperci jednogłośnie uznali, że w leczeniu uzupełniającym trastuzumab powinien być stosowany przez rok.

## Leczenie przedoperacyjne

Zdecydowana większość ekspertów uważała, że chemioterapia powinna być stosowana w całości przed operacją. U chorych poddanych pełnej przedoperacyjnej chemioterapii nie zaleca się dodatkowo pooperacyjnego leczenia cytotoksycznego, nawet w sytuacji braku uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej. W przypadku niestandardowej sytuacji, kiedy zabieg operacyjny przeprowadza się przed zakończeniem leczenia przedoperacyjnego, większość ekspertów zaleca dokończenie leczenia w okresie pooperacyjnym. W przypadku chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną uznaje się za postępowanie z wyboru.

W przypadku chorych na silnie hormonozależnego raka piersi charakteryzującego się niskim indeksem proliferacyjnym po menopauzie rekomendowana jest przedoperacyjna hormonoterapia. Większość ekspertów uważało, że hormonoterapię przedoperacyjną powinno się prowadzić do momentu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

## Obserwacja po leczeniu

Większość panelistów uważa za zasadne prowadzenie regularnej obserwacji chorych na wczesnego raka piersi po zakończonym leczeniu, przy czym badania mogą być wykonywane przez przeszkoloną pielęgniarkę bez udziału lekarzy.

## Podsumowanie

Tegoroczne wytyczne St. Gallen uszczegółowiły kilka zagadnień dotyczących strategii leczenia systemowego wczesnego raka piersi. Uściślono definicje kliniczno-patologiczne raka piersi w zakresie typów luminalnych A i B, w przypadku których podkreślono istotne znaczenie odpowiedniej ekspresji receptora progesteronowego (przynajmniej 20%) i zmodyfikowano wartość progową wysokiego indeksu proliferacyjnego Ki67 (przynajmniej 20%). Po raz pierwszy wytyczne zalecają stosowanie wielogenowych testów oceny ryzyka w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia systemowego, o ile takie testy są dostępne (aspekty ekonomiczne). W przypadku hormonoterapii — opierając się na wynikach badań ATLAS i aTTom — wytyczne mówią o zasadności stosowania 10-letniej hormonoterapii przynajmniej u części chorych. Zwraca się również uwagę na rozważne stosowanie IA u otyłych chorych przed menopauzą, ponieważ leki te mogą być znacznie mniej efektywne w wymienionej populacji. Na podstawie aktualizacji wyników badań HERA i PHARE jednoznacznie określono optymalny czas stosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym na 12 miesięcy.

## Piśmiennictwo

- Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. i wsp. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 55–65.
- Paik S., Tang G., Shak S. i wsp. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3726–3734.
- Davidson J.A., Cromwell I., Ellard S.L. i wsp. A prospective clinical utility and pharmaco-economic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score(R) assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2013 (Epub).
- Hall P.S., McCabe C., Stein R.C., Cameron D. Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104: 56–66.
- Vanderlaan B.F., Broder M.S., Chang E.Y. i wsp. Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am. J. Manag. Care* 2011; 17: 455–464.
- Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. i wsp. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1736–1747.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. 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.
- 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.
- Gray R.G., 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 (supl.): abstr. 5.
- Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N. i wsp. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
- Pfeiler G., Konigsberg R., Fesl C. i wsp. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2653–2659.
- Goss P.E., Ingle J.N., 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.
- Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. i wsp. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 355–361.
- Sestak I., Distler W., Forbes J.F. i wsp. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3411–3415.
- Ewertz M., Gray K.P., Regan M.M. i wsp. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3967–3975.
- Goldhirsch A., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M.J. i wsp. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
- Pivot X., Romieu G., Debled M. i wsp. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 741–748.