

**Barbara Bauer-Kosińska**

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

# Współczesne przedoperacyjne leczenie systemowe raka piersi — hormonoterapia

Contemporary systemic preoperative treatment of breast cancer — hormone therapy

**Adres do korespondencji:**

dr med. Barbara Bauer-Kosińska  
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii  
Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii  
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: basia@coi.waw.pl

**STRESZCZENIE**

Przedoperacyjne leczenie systemowe znacznie poprawiło rokowanie w miejscowo zaawansowanym raku piersi, nadal jednak nie ma ściśle określonego schematu chemioterapii, który powinien być stosowany w tych przypadkach. W leczeniu operacyjnego raka piersi także stosowano chemioterapię neoadjuwantową. Nie wykazano jednak, aby poprawiała ona rokowanie w porównaniu z tym samym rodzajem leczenia zastosowanym po radykalnym zabiegu operacyjnym, choć umożliwia oszczędzenie piersi. Aby móc to osiągnąć, konieczna jest współpraca wielodyscyplinarnego zespołu. Przedmiotem niniejszego artykułu jest przegląd piśmiennictwa i wskazanie najkorzystniejszych schematów pierwotnego leczenia systemowego oraz identyfikacja czynników predykcyjnych umożliwiających jego optymalizację.

**Słowa kluczowe:** leczenie systemowe, rak piersi, leczenie przedoperacyjne

**ABSTRACT**

Preoperative systemic treatment proved benefit in treatment of locally advanced breast cancer, yet no regimen is recommended as treatment of choice. No clinical benefit was found for neoadjuvant versus adjuvant setting in terms of progression-free and overall survival for operable breast cancer. The only benefit is a possibility of breast conserving treatment, but multidisciplinary approach is mandatory in these cases. For this report the author reviewed the literature to determine most beneficial preoperative systemic treatment regimens and identify patients who are likely to respond to specific agents by finding response predictors.

**Key words:** systemic treatment, breast cancer, preoperative treatment

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 57–61

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 4, nr 2, 57–61  
Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

**Wstęp**

Termin „terapia neoadjuwantowa” oznacza leczenie systemowe nowotworu złośliwego w sytuacji, gdy nie stwierdza się obecności odległych przerzutów. Odnosi się więc ona do guza pierwotnego, a jej celem jest doprowadzenie do możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia chirurgicznego. Przedstawiona definicja utrzymuje się, pomimo ewolucji badań obrazowych i postępu molekularnej biologii nowotworów. Toczą się dyskusje, czy

terminu tego nie należałoby zastąpić nazwą „przedoperacyjna chemioterapia” lub „pierwotne leczenie systemowe”. Każdy z tych terminów jest obecnie używany jako synonim, choć nie są one całkiem równoznaczne — pierwotne leczenie systemowe jest pojęciem szerszym i obejmuje również hormonoterapię oraz terapię celowaną. Niezależnie od terminologii różnie zainteresowanie tą metodą leczenia różnych nowotworów złośliwych, w tym także raka piersi. Największą zaletą leczenia przedoperacyjnego jest możliwość obserwacji odpowie-

dzi w obrębie guza pierwotnego, co nie jest możliwe w trakcie chemioterapii adjuwantowej. W licznych badaniach wykazano, że całkowita remisja histopatologiczna zmniejsza ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi. Nadal jednak nie udowodniono, aby leczenie przedoperacyjne miało inną przewagę nad pooperacyjnym poza możliwością oszczędzenia piersi. Związek całkowitej remisji histopatologicznej z rokowaniem skłania do poszukiwania grupy chorych, które mogą odnieść największą korzyść z danego rodzaju leczenia przedoperacyjnego. W niniejszej pracy omówiono możliwość wykorzystania hormonoterapii jako leczenia neoadjuwantowego.

### Różnica w odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną w zależności od ekspresji receptorów steroidowych

Znakomita większość badań klinicznych, których przedmiotem jest pierwotne leczenie systemowe raka piersi, dotyczy chemioterapii, a nie hormonoterapii. Wiadomo z całą pewnością, że hormononowrażliwy rak piersi wykazuje słabszą odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię. Podać tu można jako przykład wyniki badania *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO)* [1] (założona stratyfikacja — ocena prospektywna), w którym odnotowano 12-procentową całkowitą remisję histopatologiczną (pCR, *pathological complete remission*) dla ER(+) vs. 42% pCR dla ER(-).

W badaniu *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27 (NSABP B-27)* [2] wykazano 2-krotnie większy odsetek pCR u chorych, u których nie stwierdzano ekspresji receptorów steroidowych:

- 14% pCR dla ER(+) vs. 23% pCR dla ER(-) w grupie leczonej z zastosowaniem AC/T;
- 6% pCR dla ER(+) vs. 14% pCR dla ER(-) w grupie leczonej z zastosowaniem AC.

Opisywane różnice dotyczą praktycznie wszystkich badań z zakresu chemioterapii neoadjuwantowej. Odpowiedź na chemioterapię i następstwa tego zjawiska w zależności od statusu receptorowego oceniano w dwóch badaniach przeprowadzonych w *MD Anderson Cancer Center (MDACC)* [3].

Do pierwszego badania włączono 1292 pacjentki z różnych badań klinicznych leczone w tym ośrodku. Wykazano, że odsetek całkowitych histopatologicznych remisji jest znamienne niższy u chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi w porównaniu z pacjentkami bez ekspresji receptorów estrogenowych w guzie pierwotnym. Różnica ta występowała niezależnie od rodzaju stosowanej chemioterapii i czasu jej trwania. Była zaskakująco znaczna i wynosiła 5% pCR dla ER(+) vs. 21% pCR dla ER(-).

Różnica ta sprowokowała pytanie: czy wpływ ekspresji receptorów steroidowych na odpowiedź na neoadjuwantową chemioterapię ma znaczenie dla rokowania chorych? Przecież pCR jest najważniejszym znanym wskaźnikiem predykcyjnym pierwotnego leczenia systemowego. Pewne wnioski nasuwają wyniki drugiego badania przeprowadzonego w tym samym ośrodku.

Badaniem retrospektywnym objęto 1731 pacjentek leczonych w latach 1988–2005 z zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej w różnych badaniach klinicznych z powodu raka piersi w stopniu zaawansowania klinicznego I–III z wyłączeniem raka zapalnego, 91% chorych leczono z zastosowaniem schematów zawierających antracykliny, a 66% — taksany. Całkowitą remisję histopatologiczną zdefiniowano jako nieobecność inwazyjnego raka w gruczole piersiowym i pachowych węzłach chłonnych. Odsetek pCR wyniósł 8% dla ER(+) vs. 24% pCR dla ER(-). Dla całej grupy pCR był równy 13%. Różnica pomiędzy chorymi z ER(+) i ER(-) była oczywiście znamienna statystycznie. Jak zwykle odnotowano bardzo korzystny wpływ pCR na czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*):

- pCR ER(+) 5-letni OS — 96,4%, brak pCR ER(+) 5-letni OS 84,5% ( $p = 0,04$ );
- pCR ER(-) 5-letni OS — 83,9%, brak pCR ER(-) 5-letni OS 67,4% ( $p = 0,03$ );
- pCR ER(+) 5-letni PFS — 91,1%, brak pCR ER(+) 5-letni PFS 65,3%, ( $p < 0,0001$ );
- pCR ER(-) 5-letni PFS — 83,4%, brak pCR ER(-) 5-letni PFS 50,0%, ( $p < 0,0001$ ).

Stwierdzono, że niezależnie od statusu receptorowego pCR pozostaje korzystnym wskaźnikiem prognostycznym [4]. Warto zwrócić uwagę na następujący trend: w przypadku pacjentek ER(+) w analizie Kaplana-Meiera odnotowano lepszy OS do około 100 miesięcy obserwacji. Potem krzywe przecinały się i mniej nawrotów i zgonów było w grupie ER(-). W wielu pracach obecnie porusza się ten problem: rak piersi z dodatnimi receptorami steroidowymi wydaje się charakteryzować podobnym wzrostem jak chłoniak grudkowy; brak nawrotu po 5 latach absolutnie nie oznacza wyleczenia.

W 2007 roku ukazała się praca z ośrodka w Mediolanie [5], w której określano potencjalny wpływ wielu czynników, takich jak ER, PgR, HER2, HER1, Ki67 oraz typowych cech morfologicznych (TNM) na odpowiedź na neoadjuwantową chemioterapię. Okazało się po raz kolejny, że najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym dla całkowitej remisji histopatologicznej uzyskanej dzięki neoadjuwantowej chemioterapii jest brak ekspresji receptorów steroidowych w guzie pierwotnym. Różnica w zakresie całkowitych histopatologicznych remisji pomiędzy grupą bez ekspresji ER/PgR oraz chorymi z obecnością ER/PgR wynosiła 19,4% vs. 1,5%. Liczeb-

ność badanej grupy była dość znaczna: 485 pacjentek. Badanie to stanowi kolejną podstawę do zmiany sposobu leczenia przedoperacyjnego chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi.

### Skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z hormonoterapią u chorych z dodatnimi receptorami steroidowymi

Przesłanką do porównania chemio- i hormonoterapii przedoperacyjnej stał się mały odsetek pCR wśród pacjentek ER(+), który teoretycznie mógłby pogarszać rokowanie. Chore, u których udaje się uzyskać pCR w obrębie piersi i pachowych węzłów chłonnych, mają szanse na całkowite wyleczenie podobne jak pacjentki pierwotnie w I stopniu zaawansowania klinicznego. Trudność w uzyskaniu pCR u chorych ER(+) teoretycznie powinna więc zmniejszać szanse na ich całkowite wyleczenie, a do nawrotu mogłoby dochodzić później niż po 5 latach. Ponieważ istnieje przekonanie, że efekt chemioterapii będzie i tak lepszy niż hormonoterapii niezależnie od statusu receptorowego, badanie Semiglazowa porównujące te dwie metody jest unikatowe. W badaniu uczestniczyło łącznie 121 chorych z hormonozależnym rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego T2N1-2, T3N0-1, T4N0-1. Porównywano skuteczność 4 kursów doksorubicyny w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z paklitaksemem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni (n = 62) lub hormonoterapii: anastrozol (n = 30) lub eksamestan (n = 29) przez 3 miesiące. W grupie leczonej z zastosowaniem hormonoterapii odsetek pacjentek powyżej 70 rż. wynosił 32%. W grupie leczonej chemioterapią wynosił 20% [6].

Była to jedyna różnica pomiędzy grupami, ale zważywszy na ich liczebność mogła mieć znaczenie. Odsetek pCR wynosił odpowiednio 7% i 5%. Należy podkreślić jednak, że zastosowany program 4 × AT był leczeniem suboptymalnym, co nie pozwala na jednoznaczną ocenę wyników. Nie wiadomo, czy stosowano czynniki wzrostu, jaka była intensywność dawki, ponieważ pracy dotyczącej nie opublikowano. Nadal nie przeprowadzono badań III fazy porównujących hormono- i chemioterapię przedoperacyjną. Wiele wskazuje na to, że 3-miesięczny czas hormonoterapii jest za krótki. Odpowiedź na neoadjuwantową hormonoterapię osiąga się niekiedy dopiero po pół roku i utrzymuje się przez wiele miesięcy, co można stwierdzić u chorych, u których występują przeciwwskazania do operacji. Przy obecnym stanie wiedzy należy przyjąć, że hormonoterapia stanowi alternatywę dla chemioterapii, jeśli istnieją przeciwwskazania do tej ostatniej. Przemawia za tym również mały odsetek pCR w badaniach z zastosowaniem wyłącznie przedoperacyjnej hormonoterapii.

### Przedoperacyjna hormonoterapia u chorych z dodatnimi receptorami steroidowymi

Najstarsze opublikowane badanie kliniczne porównujące inhibitor aromatazy i tamoksyfen w leczeniu przedoperacyjnym raka piersi to badanie znane jako P024. Wyniki opublikowano w 2001 roku. Włączono do niego 337 pacjentek po menopauzie (mediana wieku 67 lat) z rakiem piersi w stopniu klinicznego zaawansowania T2-04, N0-2, M0, wykazującym ekspresję ER i/lub PR. Porównywano skuteczność leczenia letrozolem lub tamoksyfenem przez 4 miesiące przed zabiegiem operacyjnym. Odsetek klinicznych odpowiedzi różnił się na korzyść letrozolu (55% vs. 36%, p < 0,001), w przypadku pomiaru ultrasonograficznego różnica nie była aż tak duża, ale nadal istotna statystycznie (35% vs. 25%, p = 0,042). W mammografii stwierdzono znaczną różnicę na korzyść letrozolu (34% vs. 16%, p < 0,001). Odnotowano dwie całkowite remisje histopatologiczne wśród chorych leczonych letrozolem oraz trzy u pacjentek, które otrzymywały tamoksyfen. Więcej operacji oszczędzających wykonano wśród pacjentek leczonych letrozolem. Na podstawie wyników badania P024 uznano, że zastosowanie letrozolu jest skuteczniejszą przedoperacyjną hormonoterapią niż leczenie tamoksyfenem [7].

Opierając się na wcześniejszych danych z leczenia przerzutowego raka piersi, porównano hormonoterapię z zastosowaniem anastrozolu i tamoksyfenu w dwóch dużych badaniach klinicznych w leczeniu przedoperacyjnym pacjentek po menopauzie. W pierwszym z nich: *Pre-Operative Arimidex Compared to Tamoxifen (PROACT)* uczestniczyło 451 pacjentek po menopauzie (średnia wieku 67 lat) z miejscowo zaawansowanym, ale potencjalnie operacyjnym (T4b N0-2 M0) lub dużym operacyjnym (T2-3 N0-2 M0) rakiem piersi. Chore losowo przydzielano do grupy leczonej tamoksyfenem lub anastrozolem przez 3 miesiące przed operacją. Chemioterapia przedoperacyjna mogła być stosowana jednocześnie i około 30% chorych w każdej grupie ją otrzymywało. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupami pod względem odpowiedzi klinicznych, mierzonych za pomocą ultrasonografii (anastrozol 39,5% vs. tamoksyfen 35,4%). Wśród 314 chorych leczonych wyłącznie z zastosowaniem hormonoterapii różnica dla możliwości wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego była znamienna statystycznie (anastrozol 43,0%, tamoksyfen 30,8%, p = 0,04), nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy w odpowiedzi w zależności od rodzaju hormonoterapii. Ostatecznie w publikacji z 2006 r. [8] uznano, że anastrozol stanowi dobrą alternatywę dla tamoksyfenu w przedoperacyjnej hormonoterapii.

Podobnie rezultaty uzyskano w badaniu *Preoperative Arimidex, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT)*. Włączono do niego 330 pacjentek po meno-

Tabela 1. Najważniejsze badania kliniczne w hormonoterapii przedoperacyjnej

Table 1. The most important clinical studies in preoperative hormone therapy

Nazwa badania	Rodzaj leczenia	Liczba chorych	pCR (%)	cR
Semiglazov trial	4 × AP → operacja	121	7,4	76
	anastrozol 3 mies. → operacja		3,3	75,6
	eksamestan 3 mies. → operacja		6,8	81,5
P024	letrozol 4 mies. → operacja	337	< 1	55
	tamoksyfen 4 mies. → operacja		1	36
PROACT	anastrozol 3 mies. → operacja	451	–	39,5
	tamoksyfen 3 mies. → operacja		–	35,4
IMPACT	anastrozol 3 mies. → operacja	330	–	37
	tamoksyfen 3 mies. → operacja		–	36
	tamoksyfen + anastrozol 3 mies. → operacja		–	39

pauzie (mediana wieku 73 lata) z hormonowrażliwym rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego (T2-3 N0-1 — duży, operacyjny rak piersi). Chore losowo podzielono na 3 grupy: leczone tamoksyfenem, anastrozolem, tamoksyfenem + anastrozolem przez 3 miesiące przed radykalnym zabiegiem operacyjnym. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zależności od zastosowanej hormonoterapii. Odsetek odpowiedzi klinicznych wynosił dla tamoksyfenu 36%, dla anastrozolu 37%, dla terapii skojarzonej obu leków — 39%. Analiza wieloczynnikowa z uwzględnieniem wieku i liczby zajętych węzłów chłonnych nie zmieniła uzyskanych wyników. Z powodu małej liczby chorych zależność odpowiedzi na określony rodzaj hormonoterapii od ekspresji receptora HER2 nie uzyskała znamienności statystycznej [9].

Wyniki badań PROACT i IMPACT są spójne i wskazują na przydatność, ale nie przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem w przedoperacyjnej hormonoterapii raka piersi. Przewaga inhibitorów aromatazy nad tamoksyfenem dotyczy jedynie przypadków, w których dąży się do operacji oszczędzającej. Dotychczas brakuje danych, aby sądzić, że hormonoterapia jest równorzędną alternatywą w stosunku do chemioterapii neoadjuwantowej u chorych ER(+). Być może wyodrębnienie molekularnego podtypu luminalnego A raka piersi (z bardzo silną ekspresją receptora estrogenowego i progesteronowego) zmieni sytuację. Przy obecnej wiedzy, jeśli istnieją wskazania do leczenia przedoperacyjnego, przede wszystkim rozważa się chemioterapię, a hormonoterapię jedynie w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii.

## Podsumowanie i uwagi końcowe

Ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych zmniejsza szansę na uzyskanie całkowitej remisji

histopatologicznej podczas neoadjuwantowej chemioterapii.

Nie można określić jednoznacznie, czy zmniejszenie szansy na pCR zwiększa ryzyko nawrotu u chorych ER/PgR+, ponieważ u znacznej części z tych pacjentek mimo braku pCR nie dochodzi do wznowy. Elementem utrudniającym wnioskowanie są późne wznowy w tej grupie chorych.

Wartość przedoperacyjnej hormonoterapii wydaje się być mniejsza niż chemioterapii (w porównującym badaniu randomizowanym stosowano suboptymalny program chemioterapii), w badaniach z zastosowaniem wyłącznie hormonoterapii uzyskiwano bardzo mały odsetek całkowitych histopatologicznych remisji.

Inhibitory aromatazy są skuteczniejsze od tamoksyfenu w leczeniu przedoperacyjnym chorych po menopauzie. Wskazania do hormonoterapii przedoperacyjnej zostaną określone prawdopodobnie wówczas, gdy zidentyfikowany zostanie molekularny profil raka piersi, w którym chemioterapia działa mniej skutecznie niż hormonoterapia.

## References

1. Gianni L., Baselga L., Eiermann W. i wsp. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 513. ASCO Annual Meeting Proceedings.
2. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. i wsp. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2019–2027.
3. Buzdar A., Valero V., Theriault R. i wsp. Pathologic complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Proc 29h SABCS 2003. Abstr.* 302.

4. Guarneri V., Broglio K., Kau S.W. i wsp. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1037–1044.
5. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. i wsp. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2007; 19: 465–472.
6. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G. i wsp. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (14S): 519. ASCO Annual Meeting Proceedings.
7. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. i wsp. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1527–1532.
8. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. i wsp. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative „arimidex” compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095–2103.
9. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. i wsp. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5108–5116.