

Postępy w leczeniu wczesnego raka piersi – najważniejsze doniesienia z 2005 r. – sprawozdanie z konferencji

Advances in the management of early breast cancer - highlights from 2005: a report

W dniach 7–8 kwietnia 2006 r. odbyła się we Wrocławiu ogólnopolska konferencja naukowo-szkoleniowa *Postępy w leczeniu wczesnego raka piersi – najważniejsze doniesienia z 2005 r.*, z udziałem czołowych europejskich specjalistów w dziedzinie raka piersi. Organizatorami konferencji były akademie medyczne w Gdańsku i Wrocławiu, a grant edukacyjny przyznała firma Novartis. Przewodniczącym komitetu naukowego konferencji był prof. Jacek Jassem, a jej gospodarzem – prof. Jan Kornafel. Spotkanie podzielono na sesję polską i międzynarodową.

Konferencję rozpoczęła sesja, podczas której przedstawiono doniesienia z kilku ośrodków krajowych. W nowoczesnym leczeniu oszczędzającym wczesnego raka piersi coraz większą wagę przywiązuje się do efektu estetycznego. Prof. J. Jaśkiewicz z Kliniki Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku omówił postępy w chirurgii rekonstrukcyjnej raka piersi, ilustrując wykład licznymi zdjęciami z własnej praktyki. Coraz częstsze wykonywanie zabiegów rekonstrukcyjnych po amputacji piersi stwarza nowe wyzwania w wypadku konieczności ich kojarzenia z radioterapią. Zagadnienie to omówiła dr E. Senkus-Konefka z Kliniki Onkologii i Radioterapii w Gdańsku. Według dostępnych danych klinicznych, rekonstrukcja piersi nie wpływa na ryzyko wznowy miejscowej i rokowanie [1]. Jeśli jednak przewidywane jest zastosowanie radioterapii pooperacyjnej, zaleca się rekonstrukcję przy użyciu tkanek własnych, z uwagi na lepszy efekt estetyczny i mniejsze ryzyko powikłań. Obecność protezy nie powoduje znaczących zmian w rozkładzie dawki, nie wpływa też na powikłania popromienne, ale stanowi pewne utrudnienie w planowaniu leczenia. Analizę niepowodzeń leczenia operacyjnego raka piersi przedstawiła na podstawie dużego materiału własnego dr B. Radecka z Wojewódzkiego Ośrodka Onkologicznego w Opolu.

Kilka prezentacji poświęcono zagadnieniom biologii raka piersi. Dr M. Litwiniuk z Kliniki Onkologii AM w Poznaniu przedstawiła doniesienie dotyczące ekspresji receptorów estrogenowych α i β w tym raku. W badanym materiale u nosicielek mutacji w genie BRCA1, u 42% chorych stwierdzono ekspresję receptora ER β w guzie, w porównaniu do 55% w grupie kontrolnej. Receptor ER α wykryto odpowiednio u 14,5 i 57,5% chorych, a receptor PgR – u 12,5 i 64% chorych. Obecność ER β może częściowo tłumaczyć wpływ tamoksifenu na zmniejszenie ryzyka raka drugiej piersi u nosicielek mutacji. Dr R. Duchnowska z Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie omówiła zjawisko częstego występowania przerzutów do OUN u chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją receptora HER-2. Zastosowanie trastuzumabu u tych chorych nie zapobiega powstaniu przerzutów do OUN, ponieważ lek ten ma dużą masę cząsteczkową i nie przenika bariery krew-mózg [2, 3]. Przedstawiony podczas prezentacji materiał kliniczny, pochodzący z kilku polskich ośrodków, należy do największych na świecie, co pozwoliło ocenić czynniki dodatkowo zwiększające ryzyko przerzutów do mózgu. Wstępne wyniki wskazują, że należy do nich typ zrazikowy ra-

ka oraz wiek przedmenopauzalny chorych. Dr P. Potemski z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zanalizował wpływ ekspresji cykliny E na rokowanie w operacyjnym raku piersi u kobiet z genotypem *basal-like* [4].

Dr M. Wetnicka-Jaśkiewicz z Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku przedstawiła przegląd międzynarodowych zaleceń, dotyczących uzupełniającego leczenia wczesnego raka piersi. Na konferencji w St. Gallen w 2005 r. ustalono, że wybór tego leczenia w pierwszej kolejności powinien się opierać na analizie czynników predykcyjnych. Najistotniejszym z nich jest prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie hormonalne, określone na podstawie ekspresji receptorów steroidowych. Ponadto nadekspresja receptora HER-2 została zaliczona do grupy niekorzystnych czynników rokowniczych. U chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych do tej grupy zalicza się także obecność nacieków okotoguzowych w naczyniach; stanowi to o kwalifikacji do grupy o co najmniej pośrednim ryzyku. Do grupy pośredniego ryzyka zaliczono ponadto chore z przerzutami do 1–3 pachowych węzłów chłonnych, bez innych niekorzystnych czynników [5]. Dr R. Zaucha z Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku zaprezentowała internetowy program *Adjuvant! Online* (www.adjuvantonline.com), jako przydatne narzędzie w wyborze leczenia uzupełniającego. Program ten pozwala na oszacowanie ryzyka zgonu i/lub nawrotu oraz określa stopień zmniejszenia tego ryzyka przy zastosowaniu różnych form leczenia uzupełniającego.

Sesję międzynarodową rozpoczął prof. O.E. Iversen z Uniwersytetu w Bergen w Norwegii, wykładem na temat zależności pomiędzy stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) a rakiem piersi. U 75% kobiet w okresie okołomenopauzalnym stwierdza się występowanie objawów związanych z ustaniem funkcji jajników. Chemioterapia wywołuje trwałą lub okresową menopauzę u 80% kobiet. HTZ mogłaby zniwelować związane z tym objawy wypadowe. Dotychczas rak piersi był bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania HTZ. Wyniki badania O'Meara z 2001 r. [6] oraz opublikowane później inne badania typu *case-control* [7] nie potwierdziły jednak niekorzystnego wpływu stosowania HTZ. W 1997 r. zapoczątkowano 2 skandynawskie prospektywne badania kliniczne z randomizacją, mające na celu rozstrzygnięcie tego problemu (*HABITS* i *Stockholm Ran-*

domized Trial). Dotychczasowe wyniki tych badań są sprzeczne. W badaniu *HABITS* stwierdzono częstsze występowanie raków piersi w grupie chorych, u których zastosowano HTZ [8]. Z tego powodu badanie przerwano w 2003 r. W badaniu sztokholmskim nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku nawrotu pomiędzy poszczególnymi grupami chorych [9]. Przy obecnym poziomie wiedzy nie można zatem jednoznacznie ocenić bezpieczeństwa HTZ w raku piersi.

Dr E. Rutgers z Holenderskiego Instytutu Onkologii w Amsterdamie przedstawił nowe koncepcje w leczeniu operacyjnym pachowych węzłów chłonnych. Ważnym problemem klinicznym jest wybór postępowania w wypadkach, w których w węzle wartowniczym stwierdza się obecność mikroprzerzutów i izolowanych komórek raka. Wiąże się to odpowiednio z 20-% i 9-% ryzykiem przerzutów do innych pachowych węzłów chłonnych [10]. W pierwszej sytuacji klinicznej standardem postępowania jest limfadenektomia pachowa, natomiast w drugim optymalne postępowanie nie zostało ustalone. Realizowane obecnie badanie *EORTC-AMAROS (After Mapping of the Axilla Radiotherapy or Surgery)* ma ocenić, czy w wypadku stwierdzenia przerzutów do pachowego węzła wartowniczego radioterapia jest równorzędna z zabiegiem operacyjnym.

Prof. T. Cufer z Uniwersytetu w Lublanie przedstawiła najważniejsze doniesienia na temat chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny z powodu raka piersi. Opublikowana niedawno zaktualizowana metaanaliza badań oceniających rolę uzupełniającego leczenia systemowego potwierdziła, że korzystny wpływ chemioterapii uzupełniającej na czas przeżycia utrzymuje się przez wiele lat [11]. Badania prowadzone w ostatniej dekadzie obejmowały m.in. ocenę schematów leczenia z udziałem taksoidów, kojarzenia leczenia celowanego (przede wszystkim trastuzumabu) z chemioterapią oraz zwiększania częstotliwości podawania cytostatyków (schematy *dose-dense*). Chemioterapia uzupełniająca z udziałem taksoidów wydaje się poprawiać wyniki leczenia wczesnego raka piersi. W 6 badaniach z losowym doбором chorych (INT 0148, B-28, PACS 01, GEICAM, BCIRG,001, ECOG E2197), porównujących schematy z udziałem i bez udziału taksoidów, stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wznowy, a w 3 z tych badań – również istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi w grupach chorych otrzymujących taksoidy [12–14]. Największe korzyści odnoszą chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i ujemnymi receptorami steroidowymi. Wydaje się, że skuteczność paklitakselu i docetakselu jest porównywalna. Obecnie prowadzone są 2 kolejne badania z randomizacją (*Gemcitabine UK Tango, Capecitabine US Oncology*), oceniające rolę nowych leków z grupy antymetabolitów: gemcytabiny i kapecytabiny dodanych do schematów z udziałem taksoidów. Wyjaśnienia wymaga rola leków celowanych: bewacizumabu (przeciwciała monoklonalnego przeciwko VEGF), lapatinibu (inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR i HER2), gefitinibu (inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR), temsirolimusu (inhibitora mTOR) i tipifarnibu (inhibitora FT-azy) w skojarzeniu z chemioterapią.

Przyszłość onkologii wiąże się z identyfikacją czynników predykcyjnych, które nie tylko pozwolą zastosować skuteczne leczenie celowane, ale także przewidzieć odpowiedź na określone leczenie systemowe. Potencjalne implikacje kliniczne roli mikromacierzy w identyfikacji tych czynników omówił prof. M. de Vijver z Holenderskiego Instytutu Raka

w Amsterdamie. Oszacowano np., że ocena ryzyka nawrotu na podstawie tzw. profilu molekularnego pozwoliłaby na zmniejszenie o 10–15% liczby chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych poddawanych chemioterapii. Zagadnienie to jest przedmiotem rozpoczynającego się właśnie międzynarodowego badania *MINDACT (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy)*, porównującego ocenę ekspresji 70 genów z tradycyjnymi czynnikami ryzyka w kwalifikacji do chemioterapii chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych.

Prof. Ch. Sotiriou z Uniwersytetu w Brukseli przedstawił przegląd molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na tamoksifen. Dotychczas nie ustalono, która z metod może mieć największe znaczenie w praktyce klinicznej. Dzięki badaniom molekularnym zmienia się również spojrzenie na stopień zróżnicowania nowotworu. Grupę guzów zaliczanych do stopnia zróżnicowania G2 można podzielić na podgrupy o cechach molekularnych charakterystycznych dla grup G1 lub G3. Podział molekularny znajduje odzwierciedlenie w obserwacji klinicznej.

Budzące duże zainteresowanie ostatnie doniesienia na temat roli trastuzumabu w uzupełnieniu pooperacyjnej chemioterapii przedstawił prof. M. Untch z Kliniki Ginekologii Onkologicznej w Berlinie. W badaniu klinicznym HERA trastuzumab stosowany przez rok wydłużał istotnie czas do nawrotu choroby i zmniejszał niemal o połowę ryzyko wystąpienia przerzutów odległych [15]. Zaobserwowano również niezmienną tendencję do wydłużenia czasu przeżycia. Podobne wyniki uzyskano w badaniach amerykańskich (*NSABP B-31, Intergroup N9831*) [16]. U chorych, które otrzymywały trastuzumab obserwowano istotnie wyższy odsetek pogorszenia parametrów czynnościowych lewej komory serca (obniżenie LVEF), które jednak w większości wypadków powracały do normy po zakończeniu leczenia trastuzumabem. Ciężka niewydolność krążenia występowała w pojedynczych wypadkach. Stosowanie trastuzumabu jednocześnie z chemioterapią uzupełniająca wydaje się być skuteczniejsze niż po jej zakończeniu, przy czym z uwagi na potencjalną kardiotoxyczność schemat równoczesny nie może być stosowany u chorych otrzymujących antracykliny. Rola trastuzumabu jako leczenia indukcyjnego chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 wymaga dalszych badań.

W hormonalnym leczeniu uzupełniającym istotny postęp uzyskano w wyniku wprowadzenia inhibitorów aromatazy (IA). Podczas konferencji przedstawiono badania z randomizacją, oceniające rolę tej grupy leków w miejsce tamoksifenu w leczeniu sekwencyjnym (po 2–3 latach stosowania tamoksifenu) i w rozszerzonej terapii adjuwantowej (po 5 latach stosowania tamoksifenu). Zastosowanie IA wydłuża czas do nawrotu choroby i czas do wznowy, natomiast nie wykazano dotychczas wydłużenia przeżycia całkowitego [17–20]. Nadal nie wiadomo, czy wszystkie IA są jednakowo skuteczne (odpowiedzi mogą udzielić wyniki badań *MA.27 (anastrozol vs egzestestan)* i *FACE (letrozol vs anastrozol)*). Obecne wytyczne St. Gallen, ASCO i NCCN zalecają zastosowanie IA w pierwszej linii lub po 2–3 latach leczenia tamoksifenem, pozostawiając jednak terapię wyłącznie tamoksifenem jako postępowanie alternatywne. Optymalny czas stosowania IA i sekwencja poszczególnych leków nie są jeszcze znane.

Ponad 50% nawrotów raka piersi, głównie odległych, pojawia się po zakończeniu 5-letniej kuracji tamoksifenem. Istnieje zatem uzasadnione zainteresowanie wydłużonym leczeniem uzupełniającym. Z badania MA.17 wynika, że dodatkowe zastosowanie letrozolu po 5 latach stosowania tamoksifenu u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu, a u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych – wydłuża także całkowity czas przeżycia [21]. Obecnie przedmiotem oceny jest efekt 10-letniego stosowania letrozolu w leczeniu uzupełniającym. Leki z grupy IA mogą się także okazać skuteczne w leczeniu indukcyjnym. Mimo wyższej ceny IA w porównaniu z tamoksifenem, ich zastosowanie może się okazać ekonomiczne, zwłaszcza jeśli są podawane po 2–3 latach leczenia tamoksifenem.

Dr N. Bijker z Instytutu Onkologii w Amsterdamie omówiła kontrowersje dotyczące leczenia przedinwazyjnego raka przewodowego (*ductal carcinoma in situ*, DCIS). Jak wynika z danych klinicznych uzyskanych z badań EORTC 10853, NSABP B-17 i UKCCR, zastosowanie uzupełniającej radioterapii po oszczędzającym leczeniu miejscowym pozwala zmniejszyć ryzyko nawrotu DCIS lub inwazyjnego raka o 47–62% we wszystkich podgrupach chorych, bez wpływu na odsetek przeżyć całkowitych. Obecnie uważa się, że wszystkie chore po wycięciu DCIS o średnicy powyżej 0,5 cm powinny otrzymać radioterapię. U 15% kobiet po leczeniu oszczędzającym dochodzi jednak do wznowy miejscowej. Uzasadnione jest zatem podjęcie badań z zastosowaniem wyższej dawki radioterapii na obszar po wyciętym guzie. Uzupełniające leczenie tamoksifenem w DCIS przede wszystkim zmniejsza ryzyko raka drugiej piersi, natomiast nie ma istotnego wpływu na ryzyko nawrotu miejscowego. U kobiet z bardzo wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć amputację prostą.

Równoległe z wykładami dla lekarzy odbywała się sesja edukacyjna dla przedstawicieli Polskiej Federacji Klubów Kobiet po Mastektomii *Amazonki*, poświęcona zagadnieniom profilaktyki, diagnostyki i leczenia raka piersi oraz jakości życia chorych leczonych z powodu tej choroby.

Organizatorom konferencji należą się wyrazy uznania za zrealizowanie bardzo ciekawego spotkania naukowego i edukacyjnego. Konferencja była pierwszym z cyklu planowanych spotkań poświęconych tematyce onkologicznej, odbywających się pod egidą polskich uczelni medycznych.

Piśmiennictwo

- Senkus-Konefka E, Wetnicka-Jaśkiewicz M, Jaśkiewicz J, et al. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 671-82.
- Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 312-8.
- Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, et al. Isolated central nervous system metastases in patient with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1772-7.
- Potemski P, Płuciennik E, Bednarek AK. Cyclin E expression in operable breast cancer quantified using real-time RT-PCR: a comparative study with immunostaining. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 142-9.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
- O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754-62.
- Batur P, Blixen CE, Moore HC, et al. Menopausal hormone therapy (HT) in patient with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53: 123-32.
- Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-5.
- Von Schoultz E, Rutkvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-5.
- Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltas B, Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-52.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five year analysis of the PACS01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium* 2004, abstract 27.
- Martin M, Pieńkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2302-11.
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes for adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Sci M, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant JB, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
- The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozol and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 65: 60-2.
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-62.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozol following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
- Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103: 1137-46.

Adres do korespondencji

lek. Ewa Bednaruk-Mtyński
lek. Agata Czufryn
Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna
ul Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel. +48 58 349 22 71
e-mail: ebed@amg.gda.pl