

# RAK PIERSI – WYBRANE ASPEKTY LECZENIA SYSTEMOWEGO

TADEUSZ PIENKOWSKI

Oddział Onkologii Klinicznej i Chirurgii Onkologicznej, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

## 1. Wstęp

Od stuleci nowotwory określano zgodnie z ich umiejscowieniem narządowym. Od połowy XIX wieku rozpoczęła się era badań mikroskopowych i do rozpoznania narządowego dołączano wyniki badań mikroskopowych, w których określano morfologiczny typ raka. U zarania współczesnej onkologii u wszystkich chorych na raka piersi, bez względu na zaawansowanie nowotworu, stosowano jedną metodę leczenia – maksymalnie tolerowaną operację.

Obecnie sytuacja jest zdecydowanie inna. Ogromny postęp w dziedzinie biologii, genetyki, a także rozwój nowych technik obrazowania umożliwiają indywidualizację leczenia, która stała się podstawowym elementem w codziennej praktyce klinicznej. Wszystkie decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane z uwzględnieniem zaawansowania oraz typu raka, jego cech biologicznych, stanu chorej i – co najważniejsze – jej preferencji.

Większość decyzji terapeutycznych podejmowana jest na podstawie biologicznych cech raka. W praktyce klinicznej cechy te określone są w badaniu mikroskopowym za pomocą klasycznego barwienia hematoksyliną i eozyną oraz przy zastosowaniu metod immunohistochemicznych. Badania molekularne, takie jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescent in situ hybridization* – FISH) lub chromogeniczna hybrydyzacja *in situ* (*chromogenic in situ hybridization* – CISH), wykonywane są w materiale pochodzącym z raka, który został wybrany przez patologa.

Współpraca patologa, radiologa i klinicysty nabiera szczególnego znaczenia. Optymalnym sposobem jej zorganizowania są akredytowane ośrodki powołane w celu diagnostyki i leczenia raka piersi (*Breast Center*).

W przypadku raka piersi istnieje sytuacja unikalna w onkologii.

Niestety, nie dysponujemy możliwością skutecznego zapobiegania wystąpieniu choroby. Możliwości w zakresie diagnostyki i terapii są za to wyjątkowe. Rak piersi może być rozpoznany w fazie bezobjawowej, gdy wymiary ogniska pierwotnego wynoszą kilka milimetrów i nie występują przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.

Zaawansowanie choroby i typ raka mają wpływ na wybór leczenia miejscowego. Badania kliniczne przeprowadzone przez grupę Umberto Venorezi w Mediolanie i amerykańskie badania grupy *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) wykazały, że u chorych spełniających odpowiednie kryteria zmodyfikowana radykalna mastektomia może być z powodzeniem zastąpiona przez chirurgiczne leczenie oszczędzające z następczą radioterapią.

Zamiast jedynej operacji istnieje obecnie, w zależności od zaawansowania i preferencji chorej, możliwość przeprowadzenia wielu typów operacji. Kalektwo z nimi związane uległo znacznemu ograniczeniu. U wszystkich chorych można wykonać zabiegi plastyczne i rekonstrukcyjne, w tym zabiegi dotyczące przeciwległej piersi. Zmodyfikowana radykalna mastektomia nie jest już jedynym zabiegiem wskazanym u chorych na raka piersi. Chirurgiczne leczenie oszczędzające, zabiegi onkoplastyczne możliwe są do wykonania u coraz większej liczby chorych. Radykalną zmianą w leczeniu chirurgicznym było wprowadzenie biopsji węzła wartowniczego. W przypadku braku przerzutu w tym węźle dalsza interwencja chirurgiczna w obrębie pachy nie jest wskazana. Dodatkowo u części chorych, u których stwierdzono przerzut w węźle chłonnym wartowniczym, również można uniknąć usuwania układu chłonnego pachy. Takie leczenie pozwala uniknąć ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego, który jest ciężkim powikłaniem. Dolegliwości i ograniczenia spowodowane obrzękiem limfatycznym w ogromnym stopniu pogarszają dobrostan chorych.

Przedoperacyjne systemowe leczenie neoadiuwantowe znacznie wpłynęło na możliwości leczenia chirurgicznego. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jest to standardowa metoda leczenia. Dzięki takiemu postępowaniu u tych chorych stało się możliwe wykonanie zmodyfikowanej radykalnej mastektomii. Leczenie neoadiuwantowe stosowane jest również u chorych, u których ze względu na zaawansowanie nowotworu przeciwwskazane jest leczenie oszczędzające. Po przeprowadzeniu wstępnej neoadiuwantowej chemioterapii u większości tych chorych możliwe jest leczenie oszczędzające.

Chirurgiczne leczenie oszczędzające, biopsja węzła wartowniczego, precyzyjne stosowanie radioterapii, indywidualnie dobrane w oparciu o biologiczne cechy nowotworu leczenie uzupełniające doprowadziło do poprawy rokowania i umożliwiło chorym wieloletnie przeżycia. Poprawa jakości życia związana jest z wykonywaniem zabiegów rekonstrukcyjnych i plastycznych oraz z prowadzeniem rehabilitacji psychofizycznej. Celem tych działań jest wydłużanie życia chorych i umożliwienie im kontynuowania rozwoju osobistego.

Główną cechą nowotworów złośliwych jest zdolność do tworzenia przerzutów odległych. Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych utrzymuje się do końca życia chorych. Systemowe leczenie prowadzone po radykalnym leczeniu miejscowym ma na celu zniszczenie hipotetycznie istniejących mikroprzerzutów, których dalszy rozwój może doprowadzić do uszkodzenia istotnych dla życia narządów i śmierci chorych. Wystąpienie przerzutów odległych jest złym czynnikiem rokowniczym. U chorych, u których doszło do ich rozwoju, występuje czternastokrotnie większe ryzyko zgonu z powodu raka piersi w porównaniu z pacjentkami, u których przerzuty odległe nie wystąpiły. Pojawienie się wznowy miejscowej i raka przeciwległej piersi również pogarsza rokowanie, ale w znacznie mniejszym stopniu. Ryzyko wystąpienia przerzutów zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i od jego cech biologicznych. Wielkość guza pierwotnego i występowanie przerzutów w pachowych węzłach chłonnych są istotnymi czynnikami rokowniczymi. W przypadku chorych, u których guz pierwotny miał wymiary 0,1–0,9 cm, 5-letnie przeżycie wynosiło 100%, natomiast przy wielkości zmiany pierwotnej 5,0–9,9 cm – 45,7%. Liczba węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty silnie koreluje z rokowaniem. U chorych bez przerzutów w regionalnych pachowych węzłach chłonnych leczonych w badaniu NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) B-14 10-letnie przeżycie wynosiło 67%, gdy przez przerzuty zajęty był jeden węzeł było to 47%, a przy zmianach w 10 i więcej węzłach – 12%. Ryzyko przerzutów w pachowych węzłach chłonnych związane jest z wielkością zmiany pierwotnej. W przypadku gdy zmiana pierwotna ma poniżej 1 cm, wynosi ono 11%, przy guzie pierwotnym o wymiarach 1–2 cm – 40%, a przy zmianie pierwotnej 4–4,9 cm – 52%. W przypadku raków z nadmierną ekspresją receptora HER2 przerzuty do pachowych węzłów chłonnych występują częściej niż w rakach przebiegających bez nadmiernej ekspresji tego receptora.

Cechami biologicznymi, które wspólnie oznaczają się w celu ustalenia rokowania i wskazań do leczenia uzupełniającego, są: stopień złośliwości, ekspresja receptorów estrogenowych (*estrogen receptors* – ER), progesteragenowych (*progesteragene receptors* – PR), receptora HER2 i stopień nasilenia proliferacji (ekspresja KI67). Stopień złośliwości jest najstarszym biologicznym czyn-

nikiem rokowniczym. Jego wartość zależy od stopnia ekspresji trzech cech: odsetka komórek tworzących strukturę cewkowe, stopnia atypii jąder komórek nowotworowych oraz indeksu mitotycznego. Na podstawie stopnia nasilenia tych cech inwazyjnego raka piersi przyporządkowuje się do stopnia I, II lub III. Najlepsze rokowanie występuje w rakach zaliczonych do stopnia I, najgorsze w III stopniu złośliwości histologicznej.

U chorych na raka zawierającego receptory estrogenowe [ER(+)] ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka utrzymuje się na stałym poziomie przez wiele lat. W przypadku chorych na raka niezawierającego receptorów estrogenowych ryzyko nawrotu raka jest wyraźnie większe w ciągu pierwszych 2 lat od radykalnego leczenia miejscowego, a następnie spada stopniowo i mniej więcej 7–8 lat po miejscowym leczeniu radykalnym osiąga poziom zbliżony do ryzyka obserwowanego u chorych ER(+). Stopień nasilenia proliferacji jest czynnikiem prognostycznym. Istnieje wiele metod oceny tego parametru. Obecnie zalecany jest jego pomiar za pomocą oceny ekspresji antygenu KI67.

Leczenie systemowe prowadzi się z uwzględnieniem zaawansowania i cech biologicznych nowotworu. Archetypem leczenia opartego na biologicznych cechach nowotworu jest hormonoterapia. Na początku lat 70. ubiegłego wieku wykazano zależność pomiędzy ekspresją receptora estrogenowego a odpowiedzią na leczenie hormonalne. Na początku XXI w. opublikowano wyniki badań analizy zaburzeń ekspresji genów w komórkach raka piersi, które umożliwiły dokonanie podziału raka piersi na typy biologiczne.

Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego. Badania molekularne pozwoliły na wyodrębnienie co najmniej 5 różnych typów charakteryzujących się różną biologią, rokowaniem i zróżnicowaną odpowiedzią na leczenie systemowe. W 2000 r. Perou i wsp. zbadali stopień ekspresji różnych genów u chorych na raka piersi. Na podstawie zaburzeń ekspresji tych genów wyodrębnili typ raka charakteryzujący się dużą ekspresją genów związanych z czynnością receptorów estrogenowych i zarazem niewielką ekspresją genów związanych z proliferacją oraz genów związanych z ekspresją receptora HER2. Ten typ nazwano luminalnym A. Do typu luminalnego B zaliczono raki z mniejszą ekspresją genów związanych z receptorem estrogenowym, z większą ekspresją genów związanych z proliferacją. Do tego typu zaliczono również raki z nadmierną ekspresją receptorów HER2, o ile jednocześnie występowały w nich ER. Odrębną grupę stanowiły nowotwory z nadmierną ekspresją receptora HER2. Na zasadzie selekcji negatywnej wyodrębniono typ raka, w którego komórkach nie stwierdzono ekspresji genów związanych z ER, PR i receptorem HER2.

W praktyce klinicznej w celu określenia cech biologicznych raka piersi najczęściej wykorzystuje się metody immunohistochemiczne. Na podstawie analizy ekspresji białek badania umożliwiają dokonanie podziału raka piersi na typy odpowiadające typom wyodrębnionym za pomocą badań molekularnych. Chociaż nie ma pełnej zgodności między tymi podziałami, to dla celów klinicznych wyniki badań immunohistochemicznych są wystarczające do podejmowania decyzji terapeutycznych.

Najczęściej występuje typ luminalny inwazyjnego raka piersi. Rozróżnia się typ luminalny A, charakteryzujący się zawartością receptora estrogenowego i lepszym rokowaniem, oraz typ luminalny B, w którym zawartość receptora estrogenowego jest mniejsza, stopień proliferacji większy, a rokowanie gorsze. W leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi, którego komórki zawierają ER, wiodącą rolę odgrywa hormonoterapia.

## 2. Rak piersi z ekspresją receptora estrogenowego

Inwazyjny rak piersi o typie luminalnym A i luminalnym B zawiera w komórkach ER. Celowaną metodą leczenia tych chorych jest hormonoterapia, która prowadzi do osłabienia wpływu fizjologicznych estrogenów na komórki nowotworu.

Rodzaj leczenia hormonalnego zależy od fizjologicznej czynności jajników. Niezwykle istotne jest właściwe określenie tego stanu w celu uniknięcia stosowania u chorych z zachowaną czynnością jajników inhibitorów aromatazy, które u tych chorych nie działają.

Według zaleceń przedstawionych przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) menopauza występuje u pacjentki:

- u której wykonano obustronne usunięcie jajników,
- w wieku powyżej 60 lat,
- w wieku poniżej 60 lat, o ile miesiączka nie występowała dłużej niż 12 miesięcy i nie stosowano w tym czasie chemioterapii, tamoksyfenem, toremifenu, farmakologicznej blokady czynności jajników przy wartościach FSH i estradiolu odpowiadających wartościom u kobiet będących po menopauzie.

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology* – ASCO) u kobiet będących przed menopauzą i po niej rekomendowane jest stosowanie tamoksyfenem, a u kobiet po menopauzie – tamoksyfenem lub inhibitorów aromatazy.

Jak wynika z kolejnej metaanalizy przeprowadzonej w 2011 r. przez *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*, 5-letnie leczenie tamoksyfenem u chorych na raka zawierającego receptor dla estrogenów (ER+) zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z chorymi nieleczonymi. W okresie pierwszych

4 lat ryzyko względne u chorych leczonych tamoksyfenem w porównaniu z grupą kontrolną wynosi 0,53, a w okresie 5–9 lat – 0,68. W ciągu 10–14 lat nie obserwowano dalszego zmniejszania się ryzyka nawrotu. W odróżnieniu od ryzyka nawrotu, ryzyko zgonu maleje również w okresie 10–14 lat obserwacji. Dodanie chemioterapii do tamoksyfenem przynosi chorym dodatkową korzyść. Tamoksyfen jest skutecznym lekiem zarówno u chorych będących przed menopauzą, jak i po niej, przy czym skuteczność leczenia wzrasta wraz z wiekiem leczonych.

Metaanaliza z 2011 r. wykazała, że chore z niewielką zawartością ER nie odnoszą korzyści z leczenia tamoksyfenem. W przypadku chorych, u których w komórkach raka stwierdzono 4–9 fmol białka receptorowego na 1 mg białka, nie obserwowano obniżenia ryzyka nawrotu lub zgonu. W tej samej metaanalizie wykazano również, że chore, których rak zawierał w swoich komórkach PR, a nie zawierał ER, nie odnosiły korzyści z leczenia tamoksyfenem. Inna metaanaliza uwzględniająca wyniki badań ATAC (*Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*) i BIG1-98 (*Breast International Group*) potwierdza tę obserwację. Predykcyjne znaczenie ekspresji PR potwierdziły wyniki badania grupy SWOG (*Southwestern Oncology Group*).

Ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się przez wiele lat, w związku z czym rozpoczęto badania nad skutecznością wydłużonego leczenia tamoksyfenem. Były to dwa badania III fazy z randomizacją [ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*) i aTTom (*Adjuvant Tamoxifen: To Offer More?*)]. W prowadzonym w sposób globalny badaniu ATAC zrandomizowano ponad 12 300 chorych. W sposób losowy przydzielono je do grupy kończącej leczenie tamoksyfenem po 5 latach lub do grupy kontynuującej przyjmowanie leku do 10 lat. W 6846 przypadkach rak zawierał ER i u tej grupy chorych dokonano analizy. Przedłużone podawanie tamoksyfenem powodowało obniżenie ryzyka nawrotu raka piersi i zgonu niezależnie od przyczyny. Ryzyko zgonu związanego z rakiem piersi ulegało obniżeniu po 10 latach. Wyniki badania aTTom wskazują również, że przedłużone podawanie tamoksyfenem powoduje obniżenie ryzyka nawrotu raka piersi.

Dodatkową korzyścią wynikającą z leczenia tamoksyfenem jest spadek ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi. W trzech badaniach oceniających znaczenie tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym badano wpływ tego leczenia na ryzyko rozwoju raka przeciwległej piersi.

Tamoksyfen zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy. Częstość zachorowań na ten nowotwór jest związana z czasem trwania leczenia. Jego wydłużanie powoduje wzrost ryzyka zachorowania. Nie obserwowano jednak zwiększenia ryzyka zgonu związanego z tym nowotworem. In-

nym poważnym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u chorych leczonych tamoksyfenem, jest zatorowość płucna. Najczęstszymi powikłaniami są objawy wypadowe i naczynioruchowe. Tamoksyfen może powodować upośledzenie pamięci, kojarzenia i uczenia się.

Ważną grupą leków stosowaną w leczeniu uzupełniającym są inhibitory aromatazy. U kobiet po menopauzie porównano je z tamoksyfenem. W badaniach tych dokonano bezpośredniego porównania każdego z nich z tamoksyfenem. Przeprowadzono również badania oceniające leczenie sekwencyjne. W badaniach sekwencyjnych porównywano tamoksyfen z leczeniem polegającym na podawaniu przez 2–3 lata tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy lub odwrotnie – inhibitora aromatazy, a następnie tamoksyfenu. Przeprowadzono również badania oceniające różny czas leczenia hormonalnego.

Wyniki badania ATAC wskazują na wydłużenie mediany czasu do progresji u chorych leczonych anastrozolem w porównaniu z chorymi otrzymującymi tamoksyfen. Po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 100 miesięcy, w odsetku chorych żyjących bez nawrotu raka różnica na korzyść anastrozolu wynosiła 4,8% i była znamienna statystycznie. Obserwacja ta świadczy o istnieniu u chorych leczonych anastrozolem efektu z przeniesienia. Aktywne leczenie trwało w tym badaniu 60 miesięcy, a kliniczny efekt po obserwacji trwającej 100 miesięcy był większy niż po obserwacji 68-miesięcznej. W badaniu ATAC całkowite przeżycie chorych leczonych anastrozolem i tamoksyfenem nie różniło się od siebie. W badaniu BIG 1-98 porównano wyniki monoterapii letrozolem i tamoksyfenem. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 76 miesięcy, u chorych otrzymujących leczenie letrozolem obserwowano wydłużenie czasu wolnego od choroby. W badaniu BIG 1-98 przeżycia całkowite chorych otrzymujących w monoterapii letrozol lub tamoksyfen nie różniły się od siebie w sposób istotny statystycznie.

W innych badaniach oceniających trwającą 5 lat monoterapię lub leczenie sekwencyjne polegające na wstępnym podawaniu przez 2–3 lata tamoksyfenu, a następnie inhibitora aromatazy uzyskano wydłużenie mediany czasu wolnego od choroby. Statystycznie znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego uzyskano w dwóch badaniach – ABSCG-8 (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) i ARNO 95 (*Arimidex-Nolvadex 95*), w których porównano tamoksyfen z leczeniem sekwencyjnym tamoksyfenem, a następnie anastrozolem.

W przypadku terapii, której czas wynosi łącznie 5 lat, leczenie inhibitorami aromatazy w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, podawanym zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia sekwencyjnego, prowadzi do wydłużenia mediany czasu do progresji. Leczenie inhibitorami aromatazy powoduje

umiarkowany, wynoszący ok. 3–5% spadek ryzyka nawrotu. U chorych leczonych inhibitorami aromatazy zmniejszeniu ulega ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i wznów miejscowych, rzadziej występuje również rak drugiej piersi. W większości badań nie obserwowano statystycznie znamiennych różnic w czasie przeżycia całkowitego.

Przeprowadzono metaanalizę badań, w których w leczeniu uzupełniającym porównano inhibitory aromatazy z tamoksyfenem. W przypadku monoterapii trwającej 5 lat wykazano, że leczenie inhibitorami aromatazy powoduje statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu. U chorych otrzymujących inhibitor aromatazy wynosił on 9,6%, a u chorych leczonych tamoksyfenem – 12,6%. Bezwzględna różnica wynosi zatem 2,9% (odchylenie standardowe 0,7%;  $p < 0,00001$ ). W tej kohorcie spośród chorych leczonych inhibitorem aromatazy z powodu raka piersi zmarło 4,8%, a w grupie otrzymujących tamoksyfen – 5,9%. Różnica w przeżyciu wynosi zatem 1,1% i jest nieznamienna statystycznie. U chorych leczonych sekwencyjnie (tamoksyfen, a następnie inhibitor aromatazy) nawrót choroby wystąpił u 5,0%, a u otrzymujących jedynie tamoksyfen – 8,1%. Różnica w czasie wolnym od choroby wynosi zatem 3,1% (odchylenie standardowe 0,6%). Wynik ten jest statystycznie znamienny ( $p < 0,0001$ ).

Przeprowadzono również badanie (MA-17) oceniające wpływ wydłużenia czasu leczenia kobiet, u których po 5-letniej terapii tamoksyfenem przeprowadzono randomizację do ramienia, w którym podawano placebo, lub do ramienia, w którym przez kolejne 5 lat chore otrzymywały letrozol. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 30 miesięcy, badanie przerwano. Przyczyną przedwczesnego przerwania badania było uzyskanie w grupie leczonej letrozolem wysoce znamiennego – o 42% (CI: 0,45–0,76;  $p = 0,00004$ ) obniżenia ryzyka nawrotu raka. Wolne od nawrotu pozostawało 93% chorych leczonych letrozolem i 87% otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ). Obniżeniu o 40% uległo również ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. U chorych przyjmujących letrozol nastąpił również spadek ryzyka zachorowania na raka przeciwległej piersi. Przeżycie całkowite w obu grupach nie różniło się od siebie. W grupie chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych odnotowano statystycznie znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego (HR = 0,61, CI: 0,38–0,98;  $p = 0,04$ ). Analiza wyników tego badania przeprowadzona po dłuższej obserwacji (mediana 64 miesiące) wykazała, że u chorych kontynuujących leczenie letrozolem utrzymuje się statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu raka (HR = 0,68; CI: 0,55–0,83;  $p < 0,001$ ). Przeżycie całkowite nie różni się od siebie w sposób statystycznie znamienny.

Specyficznymi problemami związanymi z leczeniem inhibitorami aromatazy są objawy ze strony układu kostnego, mięśni, chrząstek i stawów. Bóle

kostno-stawowe występują u 20–50% wszystkich przyjmujących leki z tej grupy, a u kilku procent chorych nasilenie tych dolegliwości może być znaczne. W odróżnieniu od tamoksyfenu, który u kobiet po menopauzie ma działanie protekcyjne dla utrzymania gęstości masy kostnej, inhibitory aromatazy wykazują przeciwne działanie. Ze względu na silne hamowanie produkcji endogennych estrogenów u chorych leczonych inhibitorami aromatazy obserwuje się obniżenie gęstości masy kostnej i zwiększone ryzyko złamań kości. W badaniu ATAC złamania kości wystąpiły u 11% leczonych anastrozolem i u 7,7% otrzymujących tamoksyfen ( $p < 0,0001$ ). W Badaniu BIG 1-98 złamania wystąpiły u 5,7 chorych leczonych letrozolem i u 4,0% przyjmujących tamoksyfen ( $p < 0,001$ ). Chore leczone inhibitorami aromatazy powinny mieć wykonywane pomiary gęstości masy kostnej przed terapią i w trakcie leczenia. W przypadku obniżania się mineralizacji kości o co najmniej 2,5 odchylenia standardowego zaleca się podawanie bisfosfonianów. Powikłania kardiologiczne u chorych leczonych inhibitorami aromatazy obserwuje się rzadko, chociaż częstość ich występowania jest większa niż u leczonych tamoksyfenem (odpowiednio 1,3% i 0,8%;  $p = 0,08$ ). U chorych przyjmujących inhibitory aromatazy odnotowano niewielki, ale znamieny statystycznie wzrost liczby powikłań sercowo-naczyniowych. Względne ryzyko wystąpienia tych powikłań wynosi 1,31, a u chorych leczonych tamoksyfenem – 0,53. Inhibitory aromatazy rzadziej niż tamoksyfen powodują powikłania zakrzepowo-zatorowe, epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, uderzenia gorąca, upławy i krwawienia z dróg rodnych. Rzadziej u chorych leczonych inhibitorami aromatazy występuje rak trzonu macicy.

W 2014 r. opublikowano zalecenia ASCO dotyczące hormonalnego leczenia uzupełniającego.

U chorych przed menopauzą lub w wieku okolo-menopauzalnym zalecane jest podawanie tamoksyfenu przez 5 lat. Po zakończeniu tego okresu leczenia dalsze decyzje terapeutyczne muszą uwzględniać aktualny stan hormonalny pacjentek. Jeżeli nadal są w okresie przedmenopauzalnym lub niemożliwe jest określenie ich stanu hormonalnego, wskazane jest kontynuowanie terapii tamoksyfenem przez kolejne 5 lat. U chorych będących w tym momencie po menopauzie zalecane jest podawanie inhibitora aromatazy (letrozolu lub anastrozolu) lub tamoksyfenu przez kolejnych 5 lat.

U kobiet będących w okresie menopauzy zalecane jest prowadzenie leczenia tamoksyfenem przez 10 lat lub inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) przez 5 lat. W tej grupie chorych można zastosować leczenie sekwencyjne polegające na podawaniu tamoksyfenu przez 5 lat, a następnie inhibitora aromatazy (anastrozol lub letrozol), tak żeby całość leczenia trwała 10 lat. Można też zastosować inne leczenie se-

kwencyjne: tamoksyfen przez 2–3 lata, a następnie inhibitor aromatazy do 5 lat, tak żeby całość leczenia trwała 7–8 lat.

U chorych po menopauzie, u których z powodu toksyczności nie można prowadzić leczenia tamoksyfenem, należy podać inhibitor aromatazy, a w przypadku nietolerancji inhibitora aromatazy – tamoksyfen.

Chore po menopauzie, które przyjmowały krócej niż 5 lat inhibitor aromatazy, mogą otrzymywać tamoksyfen, tak żeby całość leczenia trwała 5 lat. Chorym otrzymującym tamoksyfen przez 2–3 lata, należy zaproponować zmianę leczenia na inhibitor aromatazy, tak żeby całość leczenia trwała 7–8 lat.

Zgodnie z tymi rekomendacjami nie zaleca się u kobiet przed menopauzą usuwania jajników lub hamowania ich czynności. Według zaleceń ASCO u kobiet będących przed menopauzą i po menopauzie rekomendowane jest stosowanie tamoksyfenu, a u kobiet po menopauzie tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy.

### 3. Rak z nadmierną ekspresją receptora HER2

U chorych na inwazyjnego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 podstawową metodą leczenia jest trastuzumab skojarzony z chemioterapią lub podawany sekwencyjnie po jej zakończeniu. Wskazania do tego leczenia występują u chorych, u których za pomocą badania immunohistochemicznego wykazano nadmierną ekspresję receptora HER2 określaną na +3 lub stwierdzono w badaniach molekularnych, np. FISH, amplifikację genu kodującego białko receptora HER2. U chorych, u których w komórkach raka stwierdzono występowanie ER, dodatkowo stosowane jest leczenie hormonalne.

W różnych badaniach stosowano różne schematy chemioterapii, trastuzumab podawany był jednocześnie z chemioterapią lub sekwencyjnie, po jej zakończeniu.

W próbie klinicznej HERA (*Herceptin Adjuvant Trial*) kobiety chore na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 po przeprowadzeniu miejscowego leczenia radykalnego, w tym radioterapii oraz chemioterapii, przydzielano losowo do jednego z trzech ramion: 1) z leczeniem trastuzumabem przez jeden rok, 2) z leczeniem trastuzumabem przez 2 lata lub 3) obserwacji. Jeśli występowały wskazania do leczenia hormonalnego, leczenie to prowadzono jednocześnie z terapią trastuzumabem. Wyniki tego badania ogłaszano kilkakrotnie. Po wykazaniu, że podawanie trastuzumabu powoduje wydłużenie czasu do progresji, badanie „odsłepiono” i chore z ramienia kontrolnego, u których nie wystąpił nawrót, mogły otrzymać trastuzumab.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 4 lata, stwierdzono, że podawanie przez rok trastuzumabu powoduje statystycznie znamienne wydłużenie czasu wolnego od choroby. W tej grupie chorych żyło

bez objawów nawrotu 78,6% chorych, a w grupie kontrolnej – 72,2%. Współczynnik ryzyka wynosił 0,76 (95% CI: 0,66–0,87;  $p < 0,0001$ ). Całkowite 4-letnie przeżycie nie różniło się w sposób statystycznie znamienne i wynosiło u chorych leczonych trastuzumabem 89,3%, a u chorych z grupy kontrolnej 87,7%. U 52% chorych z grupy kontrolnej włączono leczenie trastuzumabem. Leczenie to rozpoczynano w czasie 4,5–22,8 miesiąca od randomizacji (mediana 22,8 miesiąca). Chore z grupy kontrolnej, u których zastosowano trastuzumab, rzadziej miały nawrót raka w porównaniu z chorymi, u których nie włączono tego leku. Po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 8 lat, wykazano, że roczne podawanie trastuzumabu powoduje wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Stosowanie trastuzumabu przez 2 lata nie poprawia wyników w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez rok. Poważne powikłania kardiologiczne wystąpiły u 0,5% chorych leczonych trastuzumabem.

W badaniu B-31 przeprowadzonym przez grupę NSABP porównano wyniki leczenia uzupełniającego polegającego na sekwencyjnym podaniu 4 kursów leczenia wg schematu AC z podaniem następnie czterech dawek paklitakselu (ramię 1.) z wynikami takiego samego leczenia chemicznego skojarzonego z trastuzumabem (ramię 2.). Uczestniczki tej próby klinicznej otrzymywały trastuzumab raz na tydzień przez rok, a podawanie trastuzumabu rozpoczynano łącznie z pierwszą dawką paklitakselu. W badaniu grupy NCCTG N9831 (*North Central Cancer Treatment Group*) porównano trzy rodzaje leczenia. Chore otrzymały leczenie sekwencyjne wg schematu AC z następczym podaniem paklitakselu (ramię A) bądź taką samą chemioterapię z podawaniem trastuzumabu różniczowo z paklitakselem, a następnie samodzielnie po zakończeniu chemioterapii co tydzień przez jeden rok (ramię B) bądź też sekwencyjne leczenie trastuzumabem podawanym raz na tydzień, poczynając od zakończenia terapii paklitakselem (ramię C). W łącznej analizie obu badań porównano wyniki uzyskane w grupach kontrolnych, w których stosowano wyłącznie chemioterapię [tj. w ramieniu 1. (NSABP B-31) i ramieniu A (NCCTG N9831)] z wynikami uzyskanymi w grupach, w których trastuzumab podawano łącznie z paklitakselem (tj. w ramieniu 2. i ramieniu C). W analizie nie uwzględniono ramienia B, ponieważ w tym ramieniu trastuzumab podawany był sekwencyjnie po zakończeniu chemioterapii. Zestawiono wyniki leczenia 3351 chorych (z których 1679 otrzymało jedynie chemioterapię, a 1672 chemioterapię i trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem), a mediana czasu obserwacji wynosiła 2 lata. Stwierdzono, że u osób leczonych trastuzumabem ryzyko nawrotu raka jest mniejsze o 52% (HR = 0,48; 95% CI: 0,39–0,59;  $p < 0,0001$ ). Wśród chorych leczonych trastuzumabem ryzyko zgonu było mniejsze o 33% (HR = 0,67; 95% CI:

0,48–0,93;  $p = 0,015$ ). Analiza tych badań przeprowadzona po dłuższym czasie obserwacji wynoszącym 4 lata potwierdziła uprzednio opublikowane wyniki. Po 4-letniej obserwacji obniżenie względnego współczynnika ryzyka wystąpienia wznowy wynosiło 48% ( $p < 0,001$ ), a zgonu 39% ( $p < 0,001$ ). Poważne powikłania kardiologiczne zaobserwowano u 4,1% chorych leczonych w próbie klinicznej NSABP B-31 i u 2,9% chorych leczonych w próbie klinicznej NCCTG N9831002E. Przy dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzano kumulowania objawów kardiotoxycznych. Badanie przeprowadzone przez NCCTG N9831 jest jedynym badaniem umożliwiającym porównanie skuteczności dwóch różnych metod podawania trastuzumabu. W ramieniu kontrolnym (ramię A) chore otrzymywały program złożony z doksorubicyny i cyklofosfamidu, a następnie paklitaksel, w ramieniu eksperymentalnym B podawano takie samo leczenie chemiczne oraz trastuzumab przez rok sekwencyjnie po zakończeniu chemioterapii. W ramieniu eksperymentalnym C roczne leczenie trastuzumabem rozpoczynano razem z pierwszą dawką paklitakselu, a następnie kontynuowano podawanie tego leku, tak aby kuracja nim trwała łącznie rok.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 lat, 5-letnie przeżycie wolne od choroby wynosiło w ramieniu A 71,8%, a w ramieniu B (trastuzumab podawany sekwencyjnie) 80,1%. Podawanie trastuzumabu powodowało wydłużenie czasu wolnego od choroby w sposób statystycznie znamienne ( $p = 0,001$ ). W ramieniu C (podawanie trastuzumabu z paklitakselem) 5-letnie przeżycie wolne od choroby uzyskano w 84,4%. W grupie chorych otrzymujących trastuzumab jednocześnie z chemioterapią uzyskano wydłużenie czasu wolnego od choroby w porównaniu z chorymi leczonymi tym lekiem w sposób sekwencyjny. Obniżenie ryzyka nawrotu u chorych leczonych jednocześnie chemioterapią i trastuzumabem wynosiło 33%, ale wartość ( $p = 0,02$ ) nie uzyskała wartości zakładanej dla analizy przejściowej. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania oraz badania BCIRG 006 (*Breast Cancer International Research Group* protokół 006), rekomendowane jest w leczeniu uzupełniającym łączne podawanie trastuzumabu i chemioterapii.

Z kolei do badania BCIRG 006 włączono 3222 chore na raka piersi z amplifikacją genu *HER2* potwierdzoną centralnie metodą FISH, z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych oraz chore bez przerzutów w węzłach chłonnych, ale z innymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Kobiety te przydzielono losowo do jednego z trzech ramion badania. W ramieniu kontrolnym wdrażano schemat AC w czterech cyklach, a następnie stosowano docetaksel w czterech cyklach (AC-T). W dwóch ramionach eksperymentalnych podawano trastuzumab. W jednym z nich chore otrzymały taką samą chemioterapię jak

w ramieniu kontrolnym, a leczenie trastuzumabem rozpoczynano z pierwszą dawką docetakselu (AC-TH); w ramieniu tym uczestniczki badania przyjmowały trastuzumab w czasie podawania docetakselu co 7 dni, a następnie po zakończeniu chemioterapii co 3 tygodnie. Łączny czas leczenia trastuzumabem wynosił rok. W drugim ramieniu eksperymentalnym stosowano karboplatynę z docetaksem oraz trastuzumab przez rok (TCH). Porównano wyniki leczenia uzyskane w ramieniu kontrolnym (AC-T) z wynikami w obu ramionach eksperymentalnych (AC-TH i TCH). Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 65 miesięcy, dokonano pełnej publikacji wyników. W grupie kontrolnej (AC-T) 5-letnie przeżycie bez nawrotu uzyskano u 75% chorych. W grupie otrzymującej program z antracyklinami, a następnie trastuzumab i docetaxel (AC-TH) 5-letnie przeżycie bez nawrotu uzyskano w 84%, a w grupie chorych leczonych trastuzumabem i programem bez antracyklin (TCH) 81%. Wyniki uzyskane u chorych otrzymujących trastuzumab są statystycznie istotnie lepsze niż wyniki w grupie kontrolnej. Pięcioletnie przeżycia całkowite w poszczególnych grupach wynosiły dla grupy kontrolnej (AC-T) 87%, dla grupy leczonej antracyklinami i trastuzumabem (AC-TH) 92% i dla grupy otrzymującej program bez antracyklin i trastuzumab (TCH) 91%. W tym przypadku również uzyskano statystycznie znaczącą różnicę na korzyść ramion zawierających trastuzumab. Leczenie w każdym z ramion zawierających trastuzumab było skuteczniejsze niż w ramieniu kontrolnym. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w czasie przeżycia bez nawrotu i w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy ramionami zawierającymi trastuzumab. Badanie BCIRG 006 nie stawiało sobie za cel poszukiwania różnic między tymi ramionami. Zaburzenia kardiologiczne i niewydolność krążenia występowały w sposób statystycznie znaczący częściej niż u chorych otrzymujących program zawierający antracykliny i trastuzumab (AC-TH) niż u leczonych programem bez antracyklin i trastuzumabem (TCH). W toku obserwacji u 8 chorych wystąpiła ostra białaczka, 7 z nich otrzymywało chemioterapię z antracyklinami (AC-T lub AC-TH), tylko jedna program bez antracyklin (TCH). Wyniki badania BCIRG 006 dowodzą, że roczne podawanie trastuzumabu skojarzone z leczeniem chemicznym powoduje statystycznie znaczące wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego. Badanie to wskazuje również na dużą skuteczność i niewielką kardiotoxycyzość programu z trastuzumabem, który nie zawiera antracyklin.

#### 4. Chemioterapia uzupełniająca

Chemioterapia stanowi jedyną metodę leczenia uzupełniającego u chorych na raka inwazyjnego bez

nadmiernej ekspresji receptora HER2 i niezawierającego ER, PR (*typ triple-negative*). Wskazana jest również u chorych na raka o typie luminalnym B. Możliwe jest jej stosowanie u chorych na raka o typie luminalnym A, o ile występują dodatkowe czynniki ryzyka nawrotu.

Badania kliniczne i metaanalizy dotyczące leczenia uzupełniającego prowadzone są od kilkudziesięciu lat. Na ich podstawie wykazano, że prowadzenie leczenia programem CMF w porównaniu z obserwacją prowadzi do wydłużenia czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego. Metaanaliza *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCCTG) wykazała, że leczenie wg programów zawierających antracykliny (FEC/FAC) przynosi chorym dodatkową korzyść. Zastosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym przynosi w porównaniu z leczeniem programem CMF dodatkowe 12-procentowe obniżenie rocznego ryzyka nawrotu raka i 11-procentowe zmniejszenie rocznego ryzyka zgonu z powodu raka. Kolejne badania wykazały większą skuteczność programów zawierających taksany nad programami bez tych leków. Przeprowadzona przez grupę BCIRG analiza, w której 6 kursów programu zawierającego docetaxel (TAC) porównano z 6 kursami programu FAC, wykazała, że 5-letnie przeżycie bezobjawowe było większe u chorych otrzymujących TAC (75%) niż u chorych leczonych programem FAC (68%). Całkowite przeżycie 5-letnie wynosiło 87% u chorych leczonych programem TAC i 81% w grupie leczonej programem FAC. U chorych, u których zastosowano program TAC, neutropenia i gorączka neutropeniczna występowały w sposób znaczący statystycznie częściej niż u chorych leczonych programem FAC (24,7% vs 2,5%). W czasie prowadzenia leczenia jakość życia chorych otrzymujących TAC była gorsza niż leczonych programem FAC. Różnice te wyrównywały się jednak po jego zakończeniu.

Metaanaliza przeprowadzona przez EBCTCG porównująca badania, w których stosowano programy zawierające taksany z programami niezawierającymi tych leków, wykazała, że leczenie taksanami przynosi lepsze wyniki. Zastosowanie taksanów powoduje obniżenie rocznego ryzyka nawrotu raka o 17%, a ryzyka zgonu o 11%. Prowadzenie leczenia sekwencyjnego polegającego na wstępnym podaniu programu z antracyklinami, a następnie podawaniu taksanów przynosi lepsze wyniki niż stosowanie monoterapii programem bez taksanów. Ponad 3000 chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym w sposób losowy przydzielono do leczenia 4 kursami programem AC, z różną dawką doksorubicyny, która wynosiła odpowiednio 60 mg/m<sup>2</sup> p.c., 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. oraz 90 mg/m<sup>2</sup> p.c. dawka cyklofosfamidu była stała i wynosiła 600 mg/m<sup>2</sup> p.c. i do kontynuacji leczenia polegającego na podaniu 4 kursów paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 21 dni) lub do zakończenia le-

czenia. Nie wykazano wpływu dawki doksorubicyny na wyniki. Po 5-letniej obserwacji w grupie leczonej sekwencyjnie wolne od choroby pozostawało 70% chorych, a w grupie otrzymującej AC – 65%. Wynik ten jest statystycznie znamieny. Pięcioletnie przeżycie całkowite wynosiło w grupie leczonej sekwencyjnie 80%, a utrzymujących jedynie AC – 77%. Wynik ten jest również istotny statystycznie. Prowadzenie sekwencyjnego leczenia paklitaksemem w dawkach co 7 dni przynosi podobne wyniki. Leczenie sekwencyjne złożone z programu zawierającego antracykliny, a następnie podawanie docetakselu jest również skuteczne.

Cenną możliwością terapeutyczną jest program TC (docetaksel i cyklofosfamid). W badaniu klinicznym z randomizacją porównano 4 cykle takiego programu z 4 kursami klasycznego programu AC. Po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 7 lat, przeżycie wolne od choroby wynosiło u chorych otrzymujących program TC – 81%, a u chorych leczonych AC – 75% ( $p = 0,033$ ), przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 87% i 82% ( $p = 0,032$ ).

## 5. Podsumowanie

---

Wprowadzenie systemowego leczenia uzupełniającego w zdecydowany sposób przyczyniło się do poprawy wyników leczenia raka piersi. Właściwe jego przeprowadzenie powoduje wydłużenie czasu wolnego od choroby i czasu przeżycia całkowitego. Zebrana wiedza pozwala na bezpieczne jego prowadzenie. Obecnie obowiązujące wskazania są bardzo szerokie i część chorych jest leczona niepotrzebnie.

Podstawowym problemem pozostaje wybór odpowiedniej metody leczenia uzupełniającego, tak żeby z minimalnym obciążeniem działaniami niepożądanymi chorzy mogli odnieść największe korzyści. Wskazania do leczenia i wybór ich metod wynikają z cech biologicznych nowotworu: stopnia złośliwości, ekspresji receptora estrogenowego, progestagenowego i receptora HER2 oraz nasilenia proliferacji. Bardzo istotnymi informacjami są wielkość guza pierwotnego i jego postać histologiczna oraz liczba zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych (zaawansowanie raka). W najbliższym czasie na znaczeniu zyskują indeksy prognostyczne oparte na badaniach molekularnych, takie jak ONCOTYPE DX. Ze względu na niedostępność tego rodzaju testów w Polsce nie omawiano ich w niniejszym artykule. Każdorazowo decyzja dotycząca leczenia powinna uwzględniać stan ogólny chorych, choroby współistniejące i preferencje pacjentów.