

Przykład spersonalizowanej terapii wczesnego raka piersi

Wytoczne konferencji uzgodnieniowej St. Gallen International Expert Consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013



źródło: archiwum prywatne

Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Klinika Onkologii

W marcu 2013 roku już po raz trzynasty odbyła się międzynarodowa konferencja uzgodnieniowa poświęcona leczeniu wczesnego raka piersi. Miała ona miejsce w szwajcarskiej miejscowości St. Gallen i zgromadziła 3700 uczestników z 95 krajów z całego świata. W ciągu kilku dni panel 51 ekspertów z 21 krajów, pracując pod przewodnictwem Arona Goldhirscha oraz Erica P. Winera, zaprezentował najnowsze dane dotyczące biologii, genetyki, diagnostyki i leczenia wczesnego raka piersi, które ukazały się w ciągu dwóch ostatnich lat od poprzedniej konferencji uzgodnieniowej. Konferencja zakończyła się przyjęciem konsensusu, który stanowią rekomendacje kliniczne leczenia wczesnego raka piersi na dwa najbliższe lata.

WPLYW PODTYPU RAKA PIERSI NA WYBÓR LECZENIA

Mamy coraz więcej danych, że ocena ekspresji wielogenowej (podpis genetyczny) przynosi nie tylko informacje prognostyczne, ale także predykcyjne dla terapii raka piersi.[1] Dotyczy to w szczególności typu luminalnego. Coraz więcej ośrodków klinicznych sięga po testy genetyczne w celu zaprojektowania terapii adiuwantowej. Aktualny koszt tych badań powoduje, że są one niedostępne w powszechnej praktyce klinicznej. Należy jednak zaznaczyć, że dostępne testy (np. 21-genowy RS) pozwalają na podjęcie decyzji terapeutycznej tylko w przypadku uzyskania wysokiej wartości testu. Rola pozostałych wartości predykcyjnych jest wciąż poddawana badaniom walidacyjnym.[2,3] Główną wartością testów predykcyjnych jest uniknięcie niepotrzebnej chemioterapii, z obniżeniem kosztów leczenia i uniknięciem działań niepożądanych. Aktualnie trwają badania w wielu krajach na temat efektywności kosztowej takiego postępowania. Pewną alternatywą dla testów genetycznych jest wykorzystanie rekomendacji z St. Gallen, w szczególności pozwalających na rozróżnienie typów luminalnych A oraz B, jako wymagających odmiennej terapii adiuwantowej. Uzupełnienie definicji typu luminalnego A o silną ekspresję receptora progesteronowego ułatwi wybór między chemioterapią a hormonoterapią.

Typ luminalny A charakteryzuje się ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, brakiem nadekspresji receptora HER-2 oraz niską wartością markera proliferacji Ki-67.[4]

Większość panelistów oceniła, że wysoka wartość markera Ki-67 to ta przekraczająca 20 proc., ale w codziennej praktyce klinicznej przyjmuje się wartość odcięcia między niską a wysoką wartością na podstawie normy lokalnego laboratorium. Do typu luminalnego kwalifikowane mogą być także chore z korzystnym wynikiem testu ekspresji wielogenowej przy zastrzeżeniu, że testy nie definiują jednoznacznie podtypu. Blisko 90 proc. chorych z niskim ryzykiem według testu 21-genowego oraz 80 proc. kobiet z niskim ryzykiem według testu 70-genowego należy do typu luminalnego A.[5] Coraz powszechniej uważa się, że wartość ekspresji receptora progesteronowego powinna wynosić nie mniej niż 20 proc.[6] Hormonoterapia jest zasadniczym elementem leczenia w przypadku chorych z podtypem

luminalnym A. Chemioterapia może być dodatkową formą terapii w przypadku nisko zróżnicowanego raka (G3) lub zajęcia czterech lub więcej węzłów chłonnych, choć pojedynczy eksperci rekomendują chemioterapię już przy jednym zmienionym przerzutowo węźle. Paneliści różnili się w ocenie wieku (< 35. r.ż.) jako wskaźnika dla zastosowania chemioterapii. W ośrodkach stosujących testy analizy wielogenowej wynik wskazujący na podwyższone ryzyko stanowił element przemawiający za skojarzeniem hormonoterapii i chemioterapii.

Typ luminalny B, HER-2 negatywny, cechuje się obecnością receptorów estrogenowych oraz brakiem nadekspresji receptora HER-2. Dodatkowo powinien wystąpić przynajmniej jeden z elementów: wysoka wartość Ki-67 lub brak albo niska ekspresja receptorów progesteronowych. [7]

W przypadku testów analizy wielogenowej wynik sugerujący wysokie ryzyko wznowy jest dodatkowym czynnikiem przemawiającym za typem luminalnym B. W tej grupie chorych leczenie hormonalne powinno dotyczyć wszystkich chorych, a chemioterapia wszystkich, u których nie stwierdzono istotnych przeciwwskazań do tej formy leczenia.

W przypadku **typu luminalnego B, HER-2 dodatniego**, konieczna jest nadekspresja receptora HER-2 z jednoczesną ekspresją receptorów estrogenowych. [8]

Wartość markera Ki-67 oraz ekspresja receptorów progesteronowych nie mają znaczenia dla kwalifikacji chorych do tego podtypu raka piersi. Terapia uzupełniająca składa się z chemioterapii, terapii anti-HER-2 oraz hormonoterapii.

Rak HER-2 dodatni (nie-luminalny) wykazuje nadekspresję receptora HER-2 przy braku receptorów hormonalnych. [9]

Rekomendowana terapia w tej podgrupie to kombinacja chemioterapii oraz leczenia anti-HER-2. Podawanie trastuzumabu rozważa się w przypadku zajęcia węzłów chłonnych lub w przypadku guza pT1b albo większych guzów.

Potrójnie negatywny rak piersi (basal-like) jest szczególnym typem nowotworu, cechującym się brakiem ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz brakiem nadekspresji receptorów HER-2. [10]

Do tego typu raka zalicza się szczególna postać, jaką jest *adenoid cystic carcinoma*. Leczenie w tym podtypie choroby opiera się o chemioterapię.

Badanie histopatologiczne pozwala na wyróżnienie szczególnych postaci raka piersi, które mogą odpowiadać na uzupełniającą hormonoterapię (*cribriform, tubular, mucinous cancer*) lub wymagać chemioterapii (*apocrinale, medullary, adenoid cystic, metaplastic cancer*). [11] W przypadku raków o typie *adenoid cystic* bez zajęcia węzłów chłonnych obserwacja może być wystarczającą metodą postępowania po leczeniu operacyjnym. [12]

ZAGADNIENIA CHIRURGICZNE

Istnieje tylko kilka bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego wczesnego raka piersi. Należą

do nich: dodatnie marginesy operacyjne raka naciekającego oraz obecność DCIS po wcześniejszej resekcji fragmentu piersi. Do przeciwwskazań względnych należy wiek poniżej 35. r.ż., intensywne lub rozsiane mikrozwapnienia, niepozwalające na pewne wykluczenie ognisk raka bez ich usunięcia, ognisko zabrodawkowe oraz mutacje genetyczne (BRCA1 lub BRCA2). Niektórzy eksperci dodawali do listy przeciwwskazań zmiany wieloogniskowe, znaczną inwazję naczyniową lub nasiloną komponentę wewnątrzprzewodową.

Niekorzystna biologia nowotworu oceniona w podpisie genetycznym lub dodatni wywiad rodzinny nie stanowią przeciwwskazania do chirurgicznego leczenia oszczędzającego.

Technika operacyjna oszczędzająca brodawkę jest w pełni akceptowalna, pod warunkiem zachowania odpowiedniego marginesu operacyjnego. Według panelistów dopuszczalne jest zaniechanie usuwania węzłów chłonnych pachy, pomimo 1-2 zmienionych przerzutowo węzłów wartowniczych, o ile chora otrzyma napromienianie całego gruczołu piersiowego po przeprowadzonym leczeniu oszczędzającym. Połowa ekspertów dopuszcza takie postępowanie po mastektomii uzupełnionej napromienianiem pooperacyjnym. W ocenie panelistów pełna eksploracja węzłów chłonnych pachy dotyczy zawsze chorych z trzema lub więcej zajętejmi węzłami wartowniczymi lub jeśli węzły pachy były zmienione klinicznie albo zweryfikowane jako przerzutowe w badaniu BAC przed zabiegiem chirurgicznym.

RADIOTERAPIA POOPERACYJNA

Coraz częściej rekomenduje się dla wybranej grupy chorych skróconą radioterapię (40 Gy/15 frakcji lub 42,5 Gy/16 frakcji), choć niektórzy eksperci uważają, że większość chorych może być tak napromieniana. Dopuszcza się zaniechanie radioterapii po leczeniu oszczędzającym u kobiet w podeszłym wieku lub przy współistniejących poważnych schorzeniach.

W trakcie dyskusji nie udało się określić preferowanych technik napromieniania pooperacyjnego. W przypadku chorych po mastektomii radioterapia jest rekomendowana przy zajęciu minimum czterech węzłów chłonnych. W przypadku, kiedy średnica guza była mniejsza niż 5 cm, panel ekspertów dopuszczał odstępnie od radioterapii nawet przy ujemnej ocenie mniej niż 8 węzłów chłonnych. Radioterapia jest rekomendowana przy braku zachowania marginesów operacyjnych lub w przypadku, kiedy średnica guza przekraczała 5 cm, niezależnie od stanu węzłów chłonnych. Eksperci uważają, że izolowane czynniki, takie jak: zróżnicowanie G3, nadekspresja receptora HER-2, typ potrójnie negatywny, inwazja naczyniowo-limfatyczna, nie stanowią wskazania do napromieniania pooperacyjnego. Rodzaj terapii neoadiuwantowej nie ma wpływu na zakres napromieniania pooperacyjnego.

HORMONOTERAPIA ADIUWANTOWA W GRUPIE CHORYCH PREMENOPAUZALNYCH

W świetle aktualnych badań wieloletnia terapia tamoksifenem może być uznana wciąż za złoty standard. Dla części chorych może być wskazana 10-letnia terapia uzupełniająca. Większość ekspertów uważa, że nie ma potrzeby dodawania do tamoksyfenu innych leków zwiększających supresję jajników, choć niektórzy dopuszczali takie postępowanie u chorych poniżej 40. r.ż. Supresja jajników z ewentualnym dodatkiem inhibitora aromatazy powinna być ograniczona do chorych z ewidentnymi przeciwwskazaniami do tamoksyfenu.

HORMONOTERAPIA ADIUWANTOWA W GRUPIE CHORYCH POSTMENOPAUZALNYCH

Dla znacznej grupy chorych terapia ograniczona do tamoksyfenu może być w pełni wystarczająca. Ważną formą leczenia może być terapia sekwencyjna typu *switch*, kiedy po dwóch latach tamoksyfenu chora będzie kontynuowała hormonoterapię adiuwantową inhibitorem aromatazy. Dopuszcza się także zastosowanie inhibitorów aromatazy u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, które pierwotnie otrzymywały tamoksyfen przez pięć lat. U chorych z wysokimi czynnikami ryzyka możliwe jest pierwotne leczenie inhibitorem aromatazy przez nie więcej niż pięć lat.

CHEMIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA

Eksperci byli w pełni zgodni, że chemioterapia powinna dotyczyć chorych, u których stwierdzono: zróżnicowanie nowotworu G3, wysoki poziom markera Ki-67, nadekspresję receptora HER-2, niską ekspresję receptorów hormonalnych, potrójnie negatywny podtyp raka, niekorzystny wynik oceny wielogenowej lub przerzuty do więcej niż trzech węzłów chłonnych. Chore z typem luminalnym A zazwyczaj słabiej odpowiadają na chemioterapię, ale w wybranych przypadkach może być ona stosowana w tej grupie. Nie określono rekomendowanego schematu chemioterapii w leczeniu uzupełniającym. W przypadku typu luminalnego B, HER-2 negatywnego, rekomenduje się chemioterapię opartą o antracykliny, a niektórzy eksperci zalecają dodatkowo taksoidy. Dla chorych z nadekspresją receptora HER-2 rekomenduje się schematy z antracyklinami i taksoidami. Podobną kombinację leków rekomenduje się dla chorych z typem *basal-like* (potrójnie negatywnym). Aktualnie odrzuca się pogląd, że związki platyny lub schematy oparte głównie o leki alkilujące poprawiają wyniki w tej grupie. Chore z ograniczonymi rezerwami narządowymi wynikającymi z wieku biologicznego lub współistniejących schorzeń powinny być leczone odmiennie, tak aby uniknąć groźnych dla życia komplikacji leczenia uzupełniającego.

TERAPIA ANTY-HER-2 U CHORYCH Z NADEKSPRESJĄ RECEPTORA HER-2 LUB AMPLIFIKACJĄ GENU HER-2

Większość ekspertów rekomenduje roczne stosowanie trastuzumabu u chorych z guzem powyżej 5 mm, choć niektórzy sugerują, że trastuzumab powinien być podawany w każdym przypadku nadekspresji receptora HER-2. Jego podawanie może być jednoczasowe z chemioterapią opartą o taksoidy, ale nie o antracykliny. Dopuszcza się monoterapię trastuzumabem u chorych z bezwzględnie przeciwwskazaniami do chemioterapii lub z hormonoterapią, jeśli stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych.

CHEMIOTERAPIA NEOADIUWANTOWA

Aktualnie rekomenduje się podanie pełnej dawki chemioterapii neoadiuwantowej bez kontynuacji chemioterapii po leczeniu chirurgicznym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi histopatologicznej. Jeśli operację wykonano przed podaniem pełnej dawki chemioterapii neoadiuwantowej, to należy ją dokończyć po leczeniu operacyjnym.

NEOADIUWANTOWA TERAPIA ANTY-HER-2

Większość ekspertów jest zgodna, że u chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem piersi z nadekspresją receptora HER-2 powinno się stosować skojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem.

NEOADIUWANTOWA HORMONOTERAPIA

W przypadku chorych z wysoką ekspresją receptorów hormonalnych i niską frakcją proliferacyjną można rozważyć wstępne leczenie hormonalne – aż do uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie.

PODSUMOWANIE

Aktualne rekomendacje sugerują mniej intensywne leczenie miejscowe oraz większy udział analizy wielogenowej w projektowaniu leczenia uzupełniającego. Z uwagi na wciąż ograniczony dostęp do rutynowej oceny podpisu genetycznego rekomenduje się określenie cech biologiczno-histopatologicznych z następowym określeniem podtypu raka piersi. Po jego ustaleniu oraz uwzględnieniu przeciwwskazań do poszczególnych form leczenia, na podstawie zmniejszonych rezerw narządowych lub współistniejących schorzeń, a także po zapoznaniu się z preferencjami chorych, można zaprojektować w pełni spersonalizowaną terapię uzupełniającą, optymalną na stan dzisiejszej wiedzy.[13]

W polskich warunkach należy uwzględnić status refundacyjny poszczególnych procedur oraz dostęp do progra-

mów lekowych, co może wymuszać w niektórych wypadkach odmienne prowadzenie leczenia niż w przedstawionych tu rekomendacjach z St. Gallen 2013. Odsetek takich osób jest jednak stosunkowo niewielki, co pozwala mieć nadzieję na nowoczesne leczenie u większości chorych w Polsce, pod warunkiem wystarczająco wczesnego rozpoznania raka piersi oraz dostępu do wyspecjalizowanego ośrodka onkologicznego i doświadczonego zespołu diagnostyczno-terapeutycznego. Planowane powołanie ośrodków typu Breast Unit w Polsce w oparciu o wytyczne EUSOMA

powinno znacząco poprawić sytuację chorych na wczesnego raka piersi.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Klinika Onkologii
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
tel. 12 424 89 12/faks 12 424 89 10
e-mail: kkrzemieniecki@su.krakow.pl

Piśmiennictwo

1. Wraipati P, Sotiriou C, Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R65
2. Palk S, Tang G, Shak S. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734
3. Albain KS, Barlow WE, Shak S. et al. 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 randomized trial. *Lancet oncol* 2010; 11: 55-56
4. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 494-506
5. Zelnak AB, O'Regan RM. Genomic subtypes in choosing therapy for breast cancer. *Oncology* 2013; 27: 204-210
6. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N. et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Ann Oncol* 2013; 24: 661668
7. Morris SR, Carey LA. Molecular profiling in breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 185-198
8. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res* 2011; 13: 221-231
9. Hurvitz Sa, Hu Y, O'Brien N, Finn RS. Current approaches and future directions in the treatment of HER-2 positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 219-229
10. Eiermann W, Bergh J, Cardoso F. et al. Triple negative breast cancer: proposals for a pragmatic definition and implications for patients management and trial design. *Breast* 2012; 21: 20-26
11. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E. et al. Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 617-623
12. Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ. et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment and clinical outcome. *Cancer* 2002;94:2119-2127.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS. et al. 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