

Czas na hormonoterapię

Komentarz do zaleceń Konferencji w St. Gallen 2013 dotyczących hormonalnego leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi

Marzena Wetnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana w sposobie postępowania w terapii nowotworów, w tym również w uzupełniającym leczeniu raka piersi. Przejście od uśrednionej do indywidualnej oceny ryzyka, a także uwzględnienie wrażliwości na określone leki pozwoliło na personalizację podejścia do chorego.

Nawet w krótkiej perspektywie 5 lat ustalenia ekspertów konferencji w St. Gallen zmieniły się, znacząco podnosząc rangę uzupełniającej hormonoterapii. W 2009 r. za najważniejszy problem w podejmowaniu decyzji uznano określenie wskazań do hormonoterapii, rozszerzając je równocześnie na wszystkich chorych z jakąkolwiek ekspresją receptorów estrogenowych (*estrogen receptor* – ER) [1]. Głównym przesłaniem konferencji w 2011 r. było zaadaptowanie do celów klinicznych molekularnej klasyfikacji raka piersi, co umożliwiło wyróżnienie uwarunkowanych genetycznie podtypów raka za pomocą znacznie prostszych i wykonywanych rutynowo badań immunohistochemicznych (*immunohistochemistry* – IHC) [2]. Podkreślono, że o wyborze uzupełniającego leczenia powinny decydować w głównej mierze cechy biologiczne guza, a podstawowym leczeniem uzupełniającym chorych z luminalnym podtypem raka piersi powinna być hormonoterapia. Podczas ostatniej konferencji w St. Gallen, która odbyła się w marcu 2013 r., skupiono się przede wszystkim na dopracowaniu poprzednich zaleceń z uwzględnieniem nowych wyników badań klinicznych [3]. Jednymi z istotniejszych i mogących mieć duże praktyczne implikacje były wyniki badania ATLAS, w którym porównywano 5- i 10-letnie uzupełniające leczenie tamoksyfenem [4]. W porównaniu z leczeniem standardowym bezwzględne ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi w grupie chorych leczonych przez 10 lat było niższe niż w grupie chorych leczonych przez 5 lat o odpowiednio 3,7% i 2,8%. Mówiąc obrazowo, u chorych leczonych tamoksyfenem przez 10 i 5 lat nawrót choroby po wielolet-

niej obserwacji wystąpił odpowiednio u prawie co piątej (21,4%) i co czwartej (25,1%) chorej. Jednak, jak należało się spodziewać, 10-letnie leczenie tamoksyfenem wiązało się z prawie dwukrotnie większym ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy (odpowiednio 1,6% i 3,1%) oraz większą umieralnością z tego powodu (0,2% vs 0,4%). Dłuższe leczenie było związane także ze znamienne większą liczbą incydentów zatorowości płucnej (HR 1,87, $p = 0,01$). Połączenie wyników badania ATLAS z wynikami podobnego badania aTTom, które przedstawiono już po konferencji w St. Gallen, wzmocniło statystyczną znamienność ocenianych parametrów, takich jak ryzyko nawrotu ($p < 0,0001$), umieralność z powodu raka piersi ($p = 0,002$) i całkowite przeżycie ($p = 0,005$) [5]. Większość (83,3%) ekspertów uczestniczących w konferencji w St. Gallen uznała, że tamoksyfen nadal pozostaje podstawowym leczeniem uzupełniającym u chorych przed menopauzą. Podobna liczba (89%) specjalistów stwierdziła, że część z tych chorych (zapewne z grupy podwyższonego ryzyka – informacja ta jednak nie wynika jednoznacznie z prezentowanych badań) odniesie korzyść z wydłużenia leczenia do 10 lat. Niepokojące może być to, że w zasadzie docelową populację chorych w wypadku przedłużonego leczenia tamoksyfenem mogą stanowić kobiety młodsze, których odsetek w badaniu ATLAS wynosił jedynie 9%.

Pozostałe zalecenia odnoszące się do uzupełniającej hormonoterapii chorych przed menopauzą nie zmieniły się w porównaniu z poprzednimi wytycznymi. Zastosowanie inhibitorów aromatazy (IA) jest dopuszczalne wyłącznie w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny, u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu.

Przyjęte na konferencji w St. Gallen 2013 wytyczne nie pozostawiają wątpliwości co do roli IA i tamoksyfenu u chorych po menopauzie. Ponad 90% ekspertów uznało, że uzupełniająca hormonoterapia wyłącznie tamoksyfe-

nem nadal stanowi opcję również u części chorych po menopauzie. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące optymalnego czasu zastosowania IA, bowiem wyniki takich badań, jak ATAC czy BIG 1-98, umożliwiają rozpoczęcie podawania IA od początku terapii [6, 7] lub po dwóch, trzech, a nawet, jak w badaniu MA.17, po 5 latach stosowania tamoksyfenu [8–11]. Głosy ekspertów opowiadających się za rozpoczęciem sekwencyjnego leczenia od tamoksyfenu bądź IA rozłożyły się po połowie, ale w odniesieniu do chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, zwłaszcza w wypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, blisko 90% ekspertów preferowało rozpoczęcie leczenia od IA. Na taki rezultat głosowania miały wpływ wyniki badania BIG 1-98, w którym porównanie dwóch ramion leczenia sekwencyjnego, szczególnie w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu, wskazuje, że rozpoczęcie terapii od letrozolu (w porównaniu z tamoksyfenem) jest skuteczniejsze [12]. Retrospektywna analiza badania BIG 1-98 przeprowadzona po pierwszych dwóch latach obserwacji (mediana 25,8 miesiąca) i dotycząca wczesnych wznów raka piersi wykazała, że ryzyko nawrotu w grupie chorych leczonych letrozolem w porównaniu z osobami przyjmującymi tamoksyfen wynosiło odpowiednio 3,1% i 4,4%, a bezwzględna różnica w zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby wynosiła 30% na korzyść letrozolu. Dodatkowo letrozol zapewnia większe zmniejszenie ryzyka wczesnego nawrotu choroby u chorych z licznymi przerzutowymi węzłami chłonnymi, guzami o większej średnicy i cechami inwazji w naczyniach krwionośnych [13]. Nie odnotowano również dużych rozbieżności między ekspertami w odniesieniu do możliwości kontynuowania hormonoterapii tamoksyfenem po pierwszych dwóch latach leczenia IA, szczególnie jeśli tamoksyfen był źle tolerowany.

Rezultaty badania MA.17 wpłynęły na wyniki głosowania nad możliwością przedłużenia leczenia IA po wcześniejszej 5-letniej hormonoterapii tamoksyfenem. Ponieważ większość nawrotów raka piersi występuje po zakończeniu standardowego leczenia tamoksyfenem, badanie MA.17 miało odpowiedzieć na pytanie, czy wydłużenie leczenia o kolejne 5 lat poprzez zastosowanie letrozolu po tamoksyfenie przełoży się na zmniejszenie ryzyka późnego nawrotu i poprawę przeżyć [11]. Wyniki badania potwierdziły, że czas wolny od nawrotu choroby (*disease-free survival* – DFS), zarówno w odniesieniu do przerzutów odległych, jak i raka drugiej piersi, był znamienne dłuższy u chorych otrzymujących letrozol. Nie miało to jednak wpływu na czas całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS), który był podobny w obu grupach chorych (HR 0,82, $p = 0,3$). Z kolei w podgrupie chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych wydłużenie hormonoterapii poprzez zastosowanie letrozolu istotnie (o 39%) zmniejszyło ryzyko zgonu (HR 0,61, $p = 0,04$). Na tej podstawie eksperci większością głosów uznali, że u chorych z cechą N(+) wydłużone leczenie IA, po zakończeniu 5-letniej terapii tamoksyfenem lub terapii sekwencyjnej tamoksyfen – IA jest zasadne. Nowych informacji dostarczyła opublikowana w 2013 r. analiza, w której oceniono wyniki leczenia chorych biorących

udział w badaniu MA.17 w zależności od stanu menopauzalnego w momencie rozpoznania raka piersi, a nie randomizacji, która odbywała się po zakończeniu leczenia tamoksyfenem (do badania kwalifikowano wyłącznie chore, które w momencie randomizacji były po menopauzie) [14]. Wyniki tej analizy wskazują, że chore, które były przed menopauzą w momencie rozpoznania nowotworu, odniosły względnie większą korzyść z zastosowania letrozolu w odniesieniu do DFS (HR 0,26, $p = 0,0003$) niż chore po menopauzie (HR 0,67, $p = 0,006$).

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na możliwą zależność pomiędzy typem histologicznym raka piersi a wrażliwością na hormonoterapię. Zauważono, że w rakach zrazikowych ekspresja receptorów estrogenowych jest zarówno częstsza, jak i wyższa niż w rakach przewodowych, większy jest także odsetek komórek wolno proliferujących [15, 16]. W efekcie cechy te mogą być odpowiedzialne za wyższą hormonowrażliwość tej postaci raka piersi. W retrospektywnej analizie części badania BIG 1-98, w którym chore w trakcie leczenia uzupełniającego otrzymywały tamoksyfen lub letrozol, oceniono efekt tych leków w zależności od typu histologicznego raka [17]. Chore z rozpoznaniem raka zrazikowego osiągnęły znacząco większą korzyść z leczenia letrozolem niż tamoksyfenem w porównaniu z chorymi na raka przewodowego, zarówno w odniesieniu do DFS, jak i OS. Praca ta była dotychczas prezentowana na ubiegłorocznej konferencji w San Antonio, stąd pewna ostrożność w podejściu do przedstawianych wyników.

Podsumowując – decyzje dotyczące uzupełniającego leczenia systemowego chorych na wczesnego raka piersi powinny być podejmowane z uwzględnieniem zmodyfikowanej klasyfikacji molekularnej na podstawie oceny wartości receptorów hormonalnych (ER), HER2 i Ki67. U wszystkich chorych z wykrywalną ekspresją ER powinna być zastosowana hormonoterapia. Standardowym leczeniem chorych przed menopauzą jest stosowanie tamoksyfenu. Rola supresji funkcji jajników nie jest ostatecznie zdefiniowana, być może oczekiwane wyniki badań SOFT i TEXT w najbliższym czasie rozwieją te wątpliwości. Ostatnio opublikowane wyniki badania ATLAS wskazują, że wydłużenie do 10 lat leczenia tamoksyfenem może być uzasadnione u części chorych, podobnie jak zastosowanie letrozolu u kobiet po menopauzie, leczonych wcześniej przez 5 lat tamoksyfenem (tamoksyfen – IA) (MA.17). Dodatkowa przeprowadzona ostatnio analiza wskazuje, że największą korzyść z tej formy leczenia odniosły chore, które w momencie diagnozy były przed menopauzą, a leczenie letrozolem rozpoczynały już jako kobiety w okresie menopauzy.

Wyniki ostatnich badań przyniosły wiele nowych informacji na temat możliwości uzupełniającej hormonoterapii raka piersi, szczególnie w odniesieniu do chorych po menopauzie. Możliwość wydłużenia leczenia powyżej standardowych 5 lat, leczenie sekwencyjne czy kolejność stosowania preparatów hormonalnych wytyczają kierunki nowych strategii. Biorąc pod uwagę wieloletnie efekty działania leków hormonalnych, w interpretacji tych wyników należy zachować wnikliwość i rozwagę.

Piśmiennictwo

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the the St. Gallen International Experts Consensus on the primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS i wsp. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747.
3. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i wsp. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primaryTherapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2223.
4. Davies C, Pan H, Godwin J i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
5. Gray RG, Rea D, Handley K i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 yers versus stopping at yers in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (supl.): abstr. 5.
6. Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination (ATAC) Trialists Group; Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A i wsp. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-50.
7. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B i wsp. Five years letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-492.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M i wsp. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-5147.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three yers of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
10. Jakesz R, Jonat W, Gnant M i wsp. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 yers adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-462.
11. Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
12. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-776.
13. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M i wsp. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007; 18: 859-867.
14. Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG Ma17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013; 24: 355-361.
15. van de Water W, Fontein DB, van Nes JG i wsp. Influence of semi-quantitative receptor expression on adjuvant endocrine therapy efficacy in ductal nad lobular breast cancer – a TEAM study analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 297-304.
16. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E i wsp. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3006-3014.
17. Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E i wsp. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *Cancer Res* 2012; 72 (24 Suppl): Abstract S1-1.