

Tamoksyfen nie jest już złotym standardem w uzupełniającym leczeniu chorych na hormonowrażliwego raka piersi przed menopauzą

Renata Duchnowska

Od kilkudziesięciu lat hormonoterapia z udziałem tamoksyfenu (TAM) stanowi główną metodę uzupełniającego leczenia podtypu luminalnego raka piersi zarówno u chorych przed menopauzą, jak i po menopauzie. Wydaje się jednak, że u części chorych przed menopauzą postępowanie to może być suboptymalne. Wyniki prospektywnych badań z randomizacją SOFT/TEXT jednoznacznie wykazały, że skojarzenie OFS z TAM lub IA jest skuteczniejsze niż monoterapia TAM chorych na hormonowrażliwego, wczesnego raka piersi przed menopauzą i o wysokim ryzyku nawrotu.

Tamoxifen — no longer a golden standard for adjuvant therapy in the treatment of premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer

For several decades, in breast cancer patients with a luminal subtype, tamoxifen has been the main endocrine therapy in adjuvant setting in both pre- and postmenopausal women. However, it may be suboptimal in some premenopausal patients. The results of prospective, randomised studies SOFT/TEXT clearly demonstrated that the combination of OFS with TAM or IA is more effective than monotherapy TAM in breast cancer premenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer and a high risk of recurrence.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 2: 172–174

Słowa kluczowe: tamoksyfen, inhibitor aromatazy, supresja jajników, rak piersi, stan przed menopauzą

Key words: tamoxifen, aromatase inhibitor, ovarian function suppression, breast cancer, premenopausal women

Wstęp

Luminalny rak piersi (z ekspresją receptora estrogennego, ER i/lub progesteronowego, PgR) stanowi heterogenną grupę nowotworów, różniącą się przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na leczenie. Obecnie wyróżnia się trzy molekularne podtypy luminalnego raka oraz zbliżone do nich podtypy określane na podstawie ekspresji receptorów steroidowych i HER2: luminalny A, luminalny B — HER-ujemny i luminalny B — HER2-dodatni [1, 2]. W obrębie tych podtypów stwierdza się ponadto mutacje, np. w obrębie podjednostki katalitycznej 3 kinazy fosfatyloinozytolu (*phosphoinositide-3 kinase catalytic subunits*

p110; PIK3CA), *ESR1* czy *HER2*, które mogą warunkować odpowiedź na leczenie [3–5]. Od kilkudziesięciu lat hormonoterapia z udziałem tamoksyfenu (TAM) stanowi główną metodę uzupełniającego leczenia podtypu luminalnego raka piersi zarówno u chorych przed menopauzą, jak i po menopauzie [2, 6–9]. Wydaje się jednak, że u części chorych przed menopauzą postępowanie to może być suboptymalne.

Szczególną dyskusję w leczeniu raka piersi u kobiet przed menopauzą wzbudza od lat rola supresji jajników (OFS — *ovarian function suppression*). Opublikowana w 2000 roku analiza badań przeprowadzonych przez International Breast Cancer Study Group (IBCSG) wykazała, że

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Duchnowska R. Tamoxifen — no longer a golden standard for adjuvant therapy in the treatment of premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 415–417.

Należy cytować wersję pierwotną.

u chorych z ekspresją ER/PgR bez *amenorrhea*, po wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii, rokowanie mierzone czasem wolnym od nowotworu (DFS — *disease free survival*) i całkowitym czasem przeżycia (OS — *overall survival*) jest znamienne gorsze w podgrupie wiekowej poniżej 35 lat w porównaniu z chorymi powyżej tej granicy [10]. W kolejnych badaniach wykazano, że — poza wiekiem chorych — na odsetek *amenorrhea* wpływa również rodzaj stosowanego schematu chemioterapii: schematy oparte na antracyklinach i taksoidach rzadziej prowadzą do stałej supresji jajników w porównaniu ze schematem CMF (cyklofosfamid/ /metotreksat/fluorouracyl) [11]. Ponadto wykazano, że u chorych w wieku poniżej 35 lat ekspresja ER w porównaniu z brakiem ekspresji związana była ze znamienne krótszym 10-letnim DFS (mediana odpowiednio 25% i 47%; $p = 0,014$) i trendem w kierunku krótszego OS, natomiast u chorych powyżej tej granicy ekspresja ER nie miała wpływu na DFS, była zaś związana ze znamienne dłuższym, 10-letnim OS (odpowiednio 63% i 58%, $p < 0,001$) [12].

Supresja jajników w uzupełnieniu tamoksyfenu

W prospektywnym badaniu III fazy SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) chore przed menopauzą i z ekspresją ER/PgR, które wcześniej nie otrzymały pooperacyjnej chemioterapii lub u których stężenie estradiolu po chemioterapii odpowiadało stanowi przedmenopauzalnemu, otrzymywały tamoksyfen lub tamoksyfen w skojarzeniu z OFS (analog LHRH przez 5 lat) [13]. Dodanie OFS w całej grupie chorych nie miało wpływu na DFS (HR = 0,83, $p = 0,1$), natomiast analiza z uwzględnieniem zaplanowanej w protokole stratyfikacji wykazała, że w podgrupie chorych poddanych pooperacyjnej chemioterapii dodanie OFS do tamoksyfenu związane było ze zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu aż o 36%. Biorąc pod uwagę, że rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w skali świata, oznacza to zmniejszenie liczby zgonów z tego powodu o kilka tysięcy rocznie. W badaniu SOFT uzupełniająca chemioterapię częściej stosowano u chorych poniżej 35. roku życia (94%), a jednocześnie w tej grupie rzadziej występowała związana z leczeniem *amenorrhoea*. Uzupełniająca chemioterapię stosowano także w przypadku licznych (≥ 4) przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i ekspresji HER2. Korzyści

w zakresie DFS i OS z dodania OFS nie wykazano w podgrupie chorych o dobrym rokowaniu, podobnie jak we wcześniej przeprowadzonym innym badaniu III fazy (INT-0142) [14]. U chorych tych TAM stanowi zatem nadal standardowe postępowanie pooperacyjne z możliwością wydłużenia leczenia — w świetle badań ATLAS i aTTom — do 10 lat [15, 16]. Z drugiej jednak strony u chorych przed menopauzą ewentualną korzyść z wydłużonego stosowania TAM należy interpretować ostrożnie, ponieważ grupa ta stanowiła zaledwie 13% ogółu chorych leczonych w ramach badań porównujących różne okresy stosowania TAM [15–17]. Niezależnie od tego, z uwagi na indywidualne różnice w farmakokinetyce TAM, około 20% chorych leczonych tym lekiem nie osiąga progu leczniczego endoksyfenu — jego głównego aktywnego metabolitu [18–20].

Inhibitory aromatazy w połączeniu z supresją jajników

Połączona analiza badań SOFT i TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) wykazała, że OFS (głównie analog LHRH — triptorelina, podawana przez 5 lat) w połączeniu z eksemestanem (inhibitorem aromatazy, IA) w porównaniu z OFS w połączeniu z TAM pozwala uzyskać poprawę 5-letniego DFS (odpowiednio 91% i 87%; $p < 0,001$), zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu raka piersi o 34% ($p < 0,001$) oraz rozsiewu raka o 22% ($p = 0,02$), przy podobnym czasie przeżycia [21]. Leczeniu z udziałem OFS w skojarzeniu z IA częściej towarzyszyły niepożądane objawy, jednak nie powodowało to pogorszenia jakości życia, zwłaszcza u chorych po wcześniejszej pooperacyjnej chemioterapii [22]. Ponadto nasilenie tzw. objawów „wypadowych” — uderzeń gorąca czy obniżenia libido — zmniejszało się w miarę upływu czasu od rozpoczęcia leczenia [22, 23]. Obawy dotyczące niekompletnej blokady stężenia estrogenów u chorych z OFS/IA nie znalazły potwierdzenia [24]. U większości chorych uzyskano obniżenie stężenia estradiolu poniżej przyjętej wartości progowej dla menopauzy — 2,72 pg/mL [24].

Osoby podważające wartość badań SOFT i TEXT dla praktyki klinicznej często odwołują się do wyników przeprowadzonego w Austrii badania ABCSG-12, w którym nie wykazano korzyści w zakresie DFS, a nawet nieznacznie gorsze OS u chorych otrzymujących OFS w skojarzeniu z ana-

Tabela I. Hormonoterapia u chorych przed menopauzą

Wiek	Chore przed menopauzą			
	≤ 35 lat		> 35 lat	
Niskie ryzyko nawrotu ¹	TAM 5–10 lat ²			
	Akceptacja ryzyka działań niepożądanych			
Wysokie ryzyko nawrotu	TAK	NIE	TAK	NIE
	OFS/TAM lub OFS/IA ³	TAM	OFS/IA	TAM

¹Cecha pT, N, G, HER2, OncotypeDx; ²przeciwskazania do TAM → OFS (analog LHRH) ± IA; TAM — tamoksyfen; IA — inhibitory aromatazy; OFS — supresja jajników;

³przedstawienie chorej profilu działań niepożądanych

strozolem w porównaniu z OFS w skojarzeniu z TAM [25, 26]. W badaniu ABCSG-12 około 70% stanowiły jednak chore w bardzo wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego — pT1N0, co potwierdza, że w tej grupie stosowanie OFS w skojarzeniu z IA nie ma uzasadnienia.

Podsumowanie

Wyniki prospektywnych badań z randomizacją SOFT/TEXT jednoznacznie wykazały, że skojarzenie OFS z TAM lub IA jest skuteczniejsze niż monoterapia TAM chorych na hormonowrażliwego raka piersi przed menopauzą i o wysokim ryzyku nawrotu. Uzasadnia to rutynowe stosowanie w tej grupie chorych schematów z udziałem OFS, przy utrzymaniu TAM u chorych z korzystnym rokowaniem. Teza ta znalazła odzwierciedlenie w zaleceniach Konferencji St. Gallen 2015, European Society of Medical Oncology oraz National Comprehensive Cancer Network [6, 9, 28]. Decyzję o wyborze leczenia hormonalnego u chorych na raka piersi, niezależnie od ich stanu hormonalnego, należy jednak podejmować indywidualnie, po dokładnym przedstawieniu im potencjalnych korzyści i możliwych działań niepożądanych (tab. I) [8, 29].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
e-mail: rdtt@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 9 maja 2016 r.

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
2. 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 Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.
3. Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT i wsp. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen-receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R40.
4. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61–70.
5. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C i wsp. ESR1 mutations — a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 573–583.
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A i wsp. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
7. Cardoso F, Costa A, Norton L i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 25: 1871–1888.
8. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Gdańsk: Via Medica, 2013: 211–265.
9. www.nccn.org.
10. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M i wsp. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869–1874.
11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI i wsp. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365–2370.
12. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G i wsp. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 2001: 44–51.
13. Francis PA, Regan MM, Fleming GF i wsp. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
14. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F i wsp. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3948–3958.
15. 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. Erratum in: *Lancet* 2013; 381: 804.
16. Gray RG, Rea D, Handley D i wsp. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 5).
17. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ i wsp. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88238.
18. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S i wsp. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 718–725.
19. Jager NG, Rosing H, Schellens JH i wsp. Tamoxifen dose and serum concentrations of tamoxifen and six of its metabolites in routine clinical outpatient care. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 477–483.
20. Hennig EE, Piatkowska M, Karczmarski J i wsp. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 570.
21. Paganì O, Regan MM, Walley BA i wsp. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
22. Bernhard J, Luo W, Ribi K i wsp. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 848–858.
23. Ribi K, Luo W, Bernhard J i wsp. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1601–1610.
24. Bellet M, Gray KP, Francis PA i wsp. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1584–1593.
25. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W i wsp. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
26. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H i wsp. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26: 313–320.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R i wsp. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352.
28. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v8–v30.
29. Jassem J, Krzakowski M (red). *Rak piersi: Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Wyd. 2. Gdańsk: Via Medica, 2014.