

Je adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem hormonsko odvisnem HER2-negativnem raku dojke realnost?

Is adjuvant chemotherapy in early hormone receptor positive HER2-negative breast cancer reality?

Jelena Azarija, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izveček. Pri zgodnjem hormonsko odvisnem raku dojk, ki nima čezmerno izraženih receptorjev za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2-negativni rak dojk) je ključnega pomena dopolnilna hormonska terapija, pri nekaterih bolnikih pa ima dobrobit tudi pooperativna kemoterapija. Glede dodajanja zadnje se odločamo na podlagi klinično-patoloških značilnosti (velikost tumorja, gradus, izraženost hormonskih/HER2-receptorja, prizadetost področnih bezgavk ...) kot tudi na podlagi biologije tumorja, ki vključuje uporabo genskih testov. Večina bolnic potrebuje individualiziran pristop in odločitev glede vrste dopolnilnega sistemskega zdravljenja, pri tem nam je v pomoč tudi rezultat genskega podpisa. Najpogosteje se uporabljata genska testa OncotypeDX in MammaPrint, ki sta bila validirana v kliničnih raziskavah TAILORx in MINDACT.

Ključne besede: rak dojke, pooperativna terapija, kemoterapija, genski podpis

Abstract. Adjuvant endocrine therapy is the mainstay of systemic treatment for patients with early, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. However, some of these cancers may also benefit from adjuvant chemotherapy. The magnitude of benefit from chemotherapy depends on clinical features (size of the tumor, grade, hormone receptor/HER2 status, involved lymph nodes,...), as well as biologic features of the tumor, including gene expression. In the majority of cases the decisions regarding the addition of chemotherapy to adjuvant endocrine therapy are individualized based also on the results of gene expression profiles. The most commonly used genomic tests are OncotypeDX and MammaPrint, which were validated in clinical studies such as TAILORx and MINDACT.

Keywords: breast cancer, adjuvant treatment, chemotherapy, gene signature

Uvod. Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je leta 2018 zbolelo 1527 bolnikov, 70–75 % jih je imelo hormonsko odvisni rak dojk, ki je v več kot 80 % omejen na dojko in priležne bezgavke.

Pri zgodnjem hormonsko odvisnem HER2-negativnem raku dojk je ključnega pomena dopolnilna hormonska terapija, pri nekaterih bolnikih pa ima dobrobit tudi dodatek kemoterapije, za katero se odločamo na podlagi klinično-patoloških značilnosti značilnosti tumorja, kot tudi na podlagi biologije tumorja, ki vključuje uporabo genskih testov.

Dopolnilna kemoterapija. Uporaba pooperativne sistemske kemoterapije zmanjša možnost ponovitve maligne bolezni in umrljivost zaradi raka dojk, vendar je absolutna dobrobit, pri bolnikih z majhno verjetnostjo ponovitve maligne bolezni majhna, možnost zgodnjih in poznih neželenih sopojevov pa nezanemarljiva.

Glede na rezultate metaanalize skupine EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) iz leta 2005 je uporaba dopolnilne kemoterapije učinkovita pri vseh bolnicah z rakom dojk, ne glede na status bezgavk in hormonskih receptorjev ter starosti, čeprav je večja dobrobit pri bolnicah mlajših od 50 let, s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in hormonsko neodvisnim rakom dojk. Metaanaliza skupine EBCTCG iz leta 2012 je potrdila dobrobit dopolnilne kemoterapije, predvsem kombinacije antraciklinov in taksanov, s pomembnim zmanjšanjem tveganja za ponovitev bolezni (47 % : 39 %) in umrljivosti zaradi raka dojk (36 % : 29 %).

Na odločitev glede uporabe dopolnilne kemoterapije vpliva več dejavnikov: velikost tumorja, prizadetost področnih bezgavk, izraženost estrogenskih (ER) in ali progesteronskih (PR) receptorjev ter HER2-receptorja, gradus, prisotnost limfovaskularne invazije kot tudi bolnikova starost in pridružene bolezni.

Pri bolnikih s hormonsko odvisnim rakom dojk so pri izboru sistemskega zdravljenja v pomoč tudi genska analiza in spletni kalkulatorji, s katerimi izračunamo okvirno tveganje za ponovitev raka in umrljivosti oziroma koristi sistemskega zdravljenja (na primer Predict).

Večina bolnic s hormonsko odvisnim, HER2-negativnim rakom dojk velikosti do 1 cm in brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah ne potrebuje dopolnilne kemoterapije v nasprotju z bolnicami z lokalno napredovalim hormonsko odvisnim rakom dojk, pri katerih je tveganje za ponovitev maligne bolezni večje in s tem tudi znatnejša dobrobit dopolnilnega zdravljenja. Večji del bolnic pa spada v vmesno skupino, ki potrebuje individualiziran pristop in odločitev glede vrste dopolnilnega sistemskega zdravljenja. Pri teh večinoma uporabimo enega od genskih podpisov, najpogosteje OncotypeDX in MammaPrint, s katerima analiziramo izraženost genov, ki so povezani z razmnoževanjem rakavih celic in slabšo prognozo.

Genski podpisi. MammaPrint je genski test, ki analizira 70 genov v tumorju. Njegova uporaba temelji na dognanjih klinične raziskave Mindact, ki je vključevala bolnice z zgodnjim, pretežno hormonsko odvisnim rakom dojk, z do 3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Raziskava je potrdila, da imajo bolnice s klinično velikim in genomsko majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, visoko petletno preživetje brez oddaljenih zasevkov (okoli 95 %) in le minimalno dobrobit od dopolnilne kemoterapije. Po petih letih je bilo namreč pri omenjeni skupini bolnic, ki je prejela kemoterapijo, preživetje brez oddaljenih zasevkov in celokupno preživetje le približno 1,5 % višje od skupine, ki kemoterapije ni prejela. Po daljšem spremljanju bolnic se je izkazalo, da je osemletno preživetje brez oddaljenih zasevkov pri tistih, ki so prejemale dopolnilno kemoterapijo in so bile starejše od 50 let, le 0,2 % višje, pri mlajših od 50 let pa 5 %, kar je najverjetneje mogoče pripisati ovarijski supresiji, povzročeni s kemoterapijo.

Genski test **OncotypeDX** analizira 21 tumorskih genov in na podlagi njihove izraženosti izračuna tako imenovani recurrence score (RS). Ima prognostično in prediktivno vrednost pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER2-negativnim zgodnjim rakom dojk, ki so brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah, z oceno verjetnosti pojava oddaljenih zasevkov v prvih desetih letih od postavitve diagnoze in oceno dobrobiti dopolnilne kemoterapije.

Na podlagi vrednosti RS so bolnice uvrščene v tri prognostične skupine, in sicer v skupino z nizkim (RS pod 18), intermediarnim (RS 18–31) in visokim (RS nad 31) tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov, kar je po skupinah ocenjeno na približno 7 %, 14 % in 30 %.

V klinični raziskavi TAILORx so preučevali dobrobit dodatka kemoterapije pri bolnicah z zgodnjim hormonsko odvisnim HER2-negativnim rakom dojk, ki niso imele zasevkov v pazdušnih bezgavkah in so spadale v skupino z intermediarnim tveganjem za pojav oddaljenih zasevkov (RS 11–25). Devetletno preživetje brez oddaljenih zasevkov je bilo med skupinama primerljivo in ni bilo pomembne razlike, če so bolnice poleg dopolnilne hormonske terapije prejele še kemoterapijo (94 % : 95 %). Večja dobrobit dodatka kemoterapije je bila v skupini mlajših od 50 let (RS 16–20 1,6 %, RS 21–25 6,5 %), kar lahko vsaj deloma pojasnimo z ovarijsko supresijo, povzročeno s kemoterapijo.

Podobne rezultate je pokazala tudi raziskava RxPONDER, ki je vključevala bolnice z zgodnjim hormonsko odvisnim HER2-negativnim rakom dojke, z 1–3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in RS do 25. Dobrobit kemoterapije je bila dokazana le v skupini premenopavzalnih bolnic s 5,2-odstotnim izboljšanjem petletnega preživetja brez invazivne bolezni (94,2 % : 89 %, HR 0,54), medtem ko dobrobiti dodatka kemoterapije v skupini postmenopavzalnih bolnic ni bilo (91,9 % : 91,6 %, HR 0,97).

Dopolnilna kemoterapija ima vsekakor mesto pri bolnicah z velikim tveganjem (RS nad 26) za pojav oddaljenih zasevkov, saj je prognoza slabša, dodatek kemoterapije pa za več kot 20 % zviša 10-letno preživetje brez oddaljenih zasevkov. Nasprotno pa lahko pri bolnicah z nizkim RS (pod 11), pri katerih je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov v prvih devetih letih majhno (približno 3 %), kemoterapijo varno izpustimo.

Zaključek. Hormonsko odvisni rak dojk je najpogostejša maligna bolezen pri ženskah in je večinoma povezana z dobro prognozo. Čeprav je hormonska dopolnilna terapija ključnega pomena pri zdravljenju zgodnjega hormonsko odvisnega raka dojk, pa ima v nekaterih primerih še vedno svoje mesto tudi dopolnilna kemoterapija. Zanj se odločamo pri agresivnejših rakah dojke, v nejasnih primerih pa si pomagamo tudi z določanjem genskega profila tumorja, s katerim pridobimo pomembne informacije glede same biologije raka.

Kljub velikemu napredku na področju raka dojk in tudi boljšem poznavanju njegove biologije pa ostaja še vedno veliko odprtih vprašanj in dilem, ki bi nam pomagale pri izbiri najoptimalnejšega zdravljenja za bolnike in s tem dodatno zmanjšale možnosti ponovitve bolezni oziroma čezmernega zdravljenja in s tem povezane toksičnosti.

Literatura

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočevlar M, Jarm J, Pompe-Kirn V, Strojjan P, Tomšič S, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2018 / Cancer in Slovenia 2018. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/Letno_porocilo_2018.pdf
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687–1717.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379(9814): 432–444.
4. Predict: <https://breast.predict.nhs.uk/>
5. Cardoso F, Vant' Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 717–29.
6. Piccart M, Vant' Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476–88.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 111–21.