

# Adjuvantna kemoterapija pri zgodnjem HR+ HER2-raku dojk – utvara?

## Adjuvant chemotherapy in patients with early-stage HR+ HER-2 – negative breast cancer – an illusion?

asist. Domen Ribnikar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

**Izveček.** V preteklosti je veliko bolnic z zgodnjim hormonsko odvisnim HER-2-negativnim rakom dojk bilo preveč zdravljenih z dopolnilno kemoterapijo, ki jim je povzročila precej toksičnosti, ni pa prispevala k izboljšanju preživetja. Z boljšim poznavanjem biologije raka dojk so bili razviti tako imenovani genski podpisi tumorjev, ki natančneje opredelijo biološko agresivnost posameznega tumorja in s tem omogočijo natančnejšo prognozo bolezni. Dodatno nam ta lastnost tumorja služi tudi za napoved odgovora na dopolnilno kemoterapijo. Vemo namreč, da se v splošnem hormonsko odvisni HER-2-negativni raki dojk, ki imajo visoko proliferacijsko aktivnost, bolje odzovejo na kemoterapijo kot tisti, ki imajo nizko proliferacijo. Prvi dve veliki prospektivno zasnovani raziskavi, Tailor X ter Mindact, sta proučevali vlogo dopolnilne citostatske terapije pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER-2-negativnim rakom dojk z ozirom na klinični in genomski profil bolezni. Tailor X je vključevala le bolnice z negativnimi pazdušnimi bezgavkami v nasprotju z Mindactom, kjer so bile vključene tudi bolnice z do tremi pozitivnimi aksilarnimi bezgavkami. Dokazano je bilo, da bolnice, ki imajo genomsko nizko tveganje za oddaljen razsoj bolezni, nimajo bistvene dobrobiti od dopolnilne kemoterapije in jim tako zdravljenje lahko varno prihranimo.

**Ključne besede:** dopolnilna kemoterapija, genski podpis, patomorfološke značilnosti, Oncotype DX, Mamaprint

**Abstract.** In the past many patients with early-stage endocrine sensitive HER-2- breast cancer were treated with adjuvant chemotherapy but did not derive much benefit from it and had lots of toxicity. With the advent of molecular biology of breast cancer gene expression profiling was established and it revealed biological aggressiveness of each individual cancer and its prognosis. The latter was also predictive of chemotherapy benefit. Generally speaking, endocrine sensitive HER-2 negative breast cancer with a high proliferative activity responds better to cytotoxic chemotherapy than a more slowly growing, luminal-A-like breast cancer, which is highly endocrine sensitive and more indolent based on a low proliferation. The first two large prospective randomized clinical trials, the TailorX and the Mindact trial, which evaluated the role of adjuvant chemotherapy in patients with HR + HER-2 - negative early-stage breast cancer, demonstrated that patients with genomically low risk disease do not derive a substantial benefit from chemotherapy even in case of higher clinical risk of breast cancer, such as those with larger tumor size and/or limited lymph node positive status.

**Keywords:** adjuvant chemotherapy, gene-expression profiling, patomorphological characteristics, Oncotype DX, Mammprint

Rak dojk so v preteklosti razumeli kot eno bolezen z različnimi histopatološkimi značilnostmi in odgovori na sistemsko zdravljenje. Izbira zdravljenja je temeljila na klinično-patoloških značilnostih, ki so prognozične, kot na primer velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk in histološki gradus ter treh napovednih dejavnikov; izraženost estrogenskih receptorjev (ER), progesteronskih (PR) in HER-2 (humani epidermalni rastni faktor za receptor 2). Ti dejavniki so kombinirani z različnimi algoritmi za izbiro sistema zdravljenja, kot je Adjuvant Online. Izkazalo se je, da okoli 60 % bolnic z zgodnjim rakom dojk prejme dopolnilno kemoterapijo, vendar ima od teh samo od 2–15 % pomembno korist od prejete kemoterapije, preostale pa le toksičnost.

Razvoj genomike nam je omogočil boljše poznavanje biologije raka dojke, kar je vodilo v individualizirano sistemsko zdravljenje. Pri odločitvi o optimalni sistemski terapiji vsake posamezne bolnice je treba upoštevati vse dejavnike skupaj: klinično-patološke in biologijo posameznega tumorja, določeno z molekularnim podpisom.

**Klasični klinično-patološki dejavniki za odločitev o dopolnilni sistemski kemoterapiji.** Skupina EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) iz Oxforda je leta 2005 objavila metaanalizo o dobrobiti dopolnilne kemoterapije pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke. Dokazala je, da dopolnilna kemoterapija pri bolnicah, mlajših od 50 let, zmanjša tveganje za relaps raka dojke za 37 % in smrt za 30 % in da je absolutna dobrobit v preživetju po 15 letih okoli 10-odstotna. Pri bolnicah, starejših od 50 let, je dobrobit dopolnilne kemoterapije v preživetju v 15 letih okoli 4-odstotna, tveganje za relaps pa zmanjšano za 19 % in smrt za 12 %.

Dodatne analize so potrdile, da je dopolnilna kemoterapija učinkovita tako pri ER-pozitivni kot ER-negativni bolezni, vendar je absolutna korist dopolnilne kemoterapije večja pri ER-negativni bolezni.

V splošnem se dopolnilna kemoterapija priporoča posamezni bolnici z zgodnjim rakom dojke, ko je verjetnost ponovitve bolezni, ki je določena s klasičnimi patološkimi dejavniki posameznega tumorja in lastnosti bolnice, večja od 10 %. Klinično-patološki prognostični dejavniki za preživetje zgodnjega raka dojke so velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk, histološki gradus, status receptorjev ER, PR in HER-2 in prisotnost limfovaskularne invazije. Konsenz iz St. Gallna uvršča v nizko rizično skupino bolnic tiste, ki imajo tumor manjši od 2 cm, brez prizadetosti pazdušnih bezgavk, gradus 1, pozitiven status ER in PR, HER-2-negativen tumor in so starejše od 35 let. Vse druge bolnice, ki nimajo vseh naštetih značilnosti, so kandidatke za dopolnilno kemoterapijo. Dejstvo pa je, da samo s klasičnimi patološkimi dejavniki ne moremo odkriti heterogenosti bolnic in njihovih tumorjev, ki med njimi obstajajo kljub enakemu stadiju in gradusu bolezni. Številni neodvisni strokovnjaki so razvili genske podpise tumorjev, ki so odkrili heterogenost bolnic z rakom dojke in tako natančneje določajo njihovo prognozo in napovedujejo odgovor na posamezno sistemsko zdravljenje. Tako danes določimo optimalno vrsto in sosedje sistemske terapije.

**Prognostični genski podpisi tumorjev.** Genski podpisi prve generacije določajo izraženost različnih genov tumorjev, pa vendar vsi dobro odkrijejo populacijo bolnic z rakom dojke, ki imajo v tumorjih močno izražene gene za proliferacijo in posledično slabo prognozo bolezni. Ti tumorji navadno dobro odgovorijo na sistemsko kemoterapijo.

**Oncotype Dx** je genski podpis, ki meri izraženost 21 genov v tumorju in izračuna tako imenovani »recurrence score« (RS). Ta napove verjetnost oddaljene ponovitve bolezni v naslednjih 10 letih po diagnozi raka dojke pri bolnicah s hormonsko odvisnim HER-2-negativnim zgodnjim rakom dojke, ki nimajo zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Pomeni neodvisen prognostični dejavnik pri teh bolnicah in jih razvrsti v tri prognostične skupine: nizko rizične (RS pod 18), srednje rizične (18–31) in visoko rizične (nad 31), kar korelira s 7-, 14- in 30-odstotno verjetnostjo za oddaljen relaps. Rezultati raziskave Tailor X, ki je prospektivno proučevala dobrobit dopolnilne kemoterapije pri srednje rizični skupini (RS 11–25) s HR+ HER-2 – rakom dojke z negativnimi pazdušnimi bezgavkami, so pokazali, da je preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni in celokupno preživetje pri slednji populaciji podobno, če bolnice prejmejo le dopolnilno endokrino terapijo ali pa če prejmejo kemoterapijo in endokrino terapijo (94,5 % : 95 % za obdobje brez oddaljene ponovitve). Dobrobit kemoterapije se je v dodatnih podanalizah izkazala v odvisnosti od starosti bolnic in RS (mlajše od 50 let z RS 16 - 20 z 1,6-odstotno dobrobitjo, enaka starost bolnic z RS 21–25 s 6,5-odstotno absolutno dobrobitjo). Ostaja nejasno, ali je ta dobrobit kemoterapije na račun ovarijske supresije, ki jo pri večini bolnic dosežemo z dopolnilno kemoterapijo.

Skupina bolnic, pri kateri lahko povsem varno izpustimo kemoterapijo, je skupina z RS pod 11, saj ima odličen izid bolezni (3-odstotna verjetnost oddaljene ponovitve bolezni v 9 letih po diagnozi) ne glede na velikost tumorja, starost in gradus tumorja.

**Mamaprint** je 70-genski podpis, ki ga je prvi odobril FDA (U.S. Food and Drug Administration) in je bil najprej validiran na populaciji bolnic z zgodnjim rakom dojke ne glede na izraženost hormonskih receptorjev (stadij I–II). Pozneje so strokovnjaki retrospektivno validirali test tudi na populaciji bolnic z 1–3 pozitivnimi pazdušnimi

bezgavkami, prospektivno pa v raziskavi Mindact. Strokovnjaki so želeli dokazati, da bolnice, ki imajo visoko klinično tveganje za ponovitev bolezni (večji tumor, 1–3 pozitivne pazdušne bezgavke, gradus 3) in nizko genomsko tveganje za ponovitev bolezni, nimajo pomembne dobrobiti od dopolnilne kemoterapije. Po petih letih je bilo preživetje brez oddaljene ponovitve pri bolnicah z visokim kliničnim tveganjem in nizkim genomskim tveganjem, ki niso prejele kemoterapije 94,7-odstotno. Tiste, ki so prejele kemoterapijo, so imele od omenjene okoli 1,5-odstotno absolutno dobrobit. Tudi tukaj ostaja nejasno, ali je to majhno dobrobit mogoče pripisati ovarijski supresiji ali citotoksični kemoterapiji.

**Zaključek.** Nedvomno je doba molekularne onkologije prinesla boljše poznavanje biologije raka dojke in s tem povezano individualizirano načrtovanje sistemskega zdravljenja. Klasifikacija raka dojke, ki temelji na molekularnem profiliranju, presega prognostično vrednost tradicionalne morfološke klasifikacije. V vsakdanji klinični praksi moramo za natančno določitev prognoze bolezni in načrtovanje sistemske terapije posamezne bolnice upoštevati tako klasične klinično-patološke dejavnike kot genski profil posameznega tumorja. V splošnem rezultati velikih prospektivnih raziskav, kot sta Tailor X in Mindact, potrjujejo, da imajo bolnice z visokim kliničnim tveganjem in nizkim genomskim tveganjem ponovitve bolezni ugodno prognozo in nimajo pomembne dobrobiti od dopolnilne kemoterapije. Ostaja pa nepojasnjeno, ali imajo bolnice, ki so mlajše od 50 let, ki prejmejo kemoterapijo, daljši čas do prvega razsoja bolezni in daljše celokupno preživetje zaradi ovarijske supresije, ki jo s kemoterapijo dosežemo, ali citotoksičnega učinka kemoterapije.

## Literatura

1. 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.
2. Vant' Veer LJ, Dai H, van der Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415: 530–536.
3. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2817–2826.
4. 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.
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.