

Chemioterapia uzupełniająca u kobiet w starszym wieku we wczesnym stadium raka piersi

Streszczenie artykułu:

Muss H.B., Berry D.A., Cirrincione C.T. i wsp.
Adjuvant chemotherapy in older women with early stage breast cancer. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 2055–2065

Wstęp

Kobiety w starszym wieku z rakiem piersi nie były do tej pory wystarczająco reprezentowane w badaniach klinicznych i dane dotyczące stosowania u nich terapii uzupełniającej są niezadowolające. Dotychczasowe badania przeprowadzone wśród pacjentek poniżej 70. roku życia wykazały przewagę wielolekowej chemioterapii uzupełniającej nad monoterapią, a cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl (CMF) mają podobną skuteczność jak doksorubicyna z cyklofosfamidem. Korzyści ze standardowej chemioterapii są szczególnie wyrażone w przypadku pacjentek niemających receptorów dla estrogenów lub progesteronów w komórkach raka. Bardziej intensywne chemioterapia uzupełniająca wydłuża czas przeżycia bez wznowy i przeżywalność całkowitą niezależnie od wieku, jednak toksyczność terapii jest większa u osób w starszym wieku. Do badania wybrano kapecytabinę w monoterapii ze względu na doustną drogę podawania oraz opinie, że jest ona co najmniej tak samo skuteczna jak CMF.

Badanie przeprowadzono w celu oceny, czy doustny lek, kapecytabina, jest co najmniej tak samo skuteczny w porównaniu ze standardową chemioterapią stosowaną u kobiet z rakiem piersi w wieku 65 lat i starszych. W założeniach przyjęto, że kapecytabinę będzie można uznać za podobnie skuteczną, jeżeli hazard względny (HR, *hazard ratio*) będzie większy niż 0,8046.

Materiał i metody

Rodzaj badania: randomizowane, otwarte badanie kliniczne.

Badana populacja: po randomizacji badaniem objęto 633 pacjentki z rakiem piersi w stadium I, II, IIIA lub IIIB.

Kryteria włączenia: wiek \geq 65 lat; operacyjny, potwierdzony histopatologicznie gruczolakorak piersi (guz $>$ 1 cm średnicy); czysty margines zdrowych tkanek po zabiegu operacyjnym; stopień sprawności 0–2 (zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute*); spodziewany czas przeżycia $>$ 5 lat.

Kryteria wyłączenia: inny nowotwór obecnie lub w przeszłości, z ryzykiem wznowy $>$ 30%.

Schemat leczenia: pacjentki zakwalifikowane do grupy standardowej chemioterapii otrzymywały cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl (CMF) lub cyklofosfamid z doksorubicyną. Wybór rodzaju standardowej chemioterapii zależał od preferencji pacjentki i lekarza. Kobiety przydzielone do terapii doustnej otrzymywały kapecytabinę. Hormonoterapia była rekomendowana po chemioterapii u pacjentek mających receptory dla hormonów w komórkach raka.

Punkty końcowe: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas przeżycia bez wznowy (tj. wznowa miejscowa, przerzuty odległe lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny). Drugorzędowe punkty końcowe to przeżywalność całkowita, działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem, kontynuowanie terapii doustnej, jakość życia i sprawność.

Wyniki

Ostatecznie 326 pacjentek zostało zakwalifikowanych do standardowej chemioterapii (133 do CMF, 184 — do doksorubicyny z cyklofosfamidem, 9 pacjentek wycofało się z badania), a 307 do kapecytabiny. Spośród 633 pacjentek włączonych do badania 13 nie uzyskało leczenia (9 w grupie terapii standardowej i 4 w grupie kapecytabiny). Około 2/3 badanych

chorych było w wieku 70 lat i więcej, około 5% badanych stanowiły kobiety powyżej 79. roku życia. Maksymalny okres obserwacji wynosił 5,6 roku (mediana — 2,4 roku).

Po zakończeniu obserwacji kobiet leczonych kapecytabiną w porównaniu z grupą leczonych standardową chemioterapią stwierdzono:

- 2-krotnie większe względne prawdopodobieństwo nawrotu choroby [HR 2,09 (95% CI: 1,38–3,17), $p < 0,001$];
- prawie 2-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu [HR 1,85 (95% CI: 1,11–3,08), $p = 0,02$].

Po 3 latach obserwacji częstość przeżycia bez wznowy wyniosła 68% w grupie kapecytabiny i 85% w grupie standardowej chemioterapii ($p < 0,001$); przeżywalność wynosiła odpowiednio 86% i 91% ($p = 0,02$). U pacjentek niemających receptorów dla hormonów, leczonych kapecytabiną ryzyko wznowy było ponad 4-krotnie większe [HR 4,39 (95% CI: 2,9–6,7), $p < 0,001$], a ryzyko zgonu ponad 3-krotnie większe [HR 3,76 (95% CI: 2,23–6,34), $p < 0,001$] niż w pozostałych grupach. W porównaniu z grupą leczoną kapecytabiną u chorych otrzymujących standardową chemioterapię odnotowano 2-krotnie więcej umiarkowanych i ciężkich toksycznych efektów ubocznych (33% i 64%). Dwie pacjentki z grupy kapecytabiny zmarły z powodu powikłań terapii. Najczęstszą przyczyną zgonu w grupie kapecytabiny był rak piersi, natomiast w grupie standardowej chemioterapii były to inne nowotwory i choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wnioski

Standardowa terapia uzupełniająca jest skuteczniejsza niż kapecytabina u pacjentek powyżej 64. roku życia z rakiem piersi.

lek. Joanna Sulicka

*Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*

Komentarz do artykułu

Liczba chorych na nowotwory w podeszłym wieku wzrasta lawinowo. Postępy w zapobieganiu chorobom cywilizacyjnym, lepsza opieka medyczna oraz lepsze warunki socjalne powodują wydłużenie średniej długości życia. Wydłużona ekspozycja na kancerogeny, zmiany w organizmie wywołane starzeniem, a także kumulacja niekorzystnych zmian w materiale genetycznym prowadzą do opisywanego wzrostu zachorowań na nowotwory w populacji starszych osób. Niemal 2/3 zachorowań na nowotwory dotyczy osób powyżej 65. roku życia.

Przez wiele lat chorych w zaawansowanym wieku nie włączano do kontrolowanych badań klinicznych, dlatego wiedza o ich leczeniu pochodzi najczęściej z publikowanych jednośrodkowych doświadczeń klinicznych. Dopiero ostatnie lata przynoszą wyniki badań klinicznych adresowanych specyficznie do populacji chorych powyżej 65. roku życia lub badań, które uwzględniają różne subpopulacje pacjentów, także tych w podeszłym wieku.

Wiek metrykalny nie może stanowić ograniczenia w dostępie do terapii stwarzającej choremu możliwość wyleczenia, wydłużenia życia lub uzyskania dobrego efektu paliatywnego. Chemioterapia uzupełniająca we wczesnym raku piersi pozwala zwiększyć odsetek w pełni wyleczonych kobiet, a także znacząco opóźnia czas do nawrotu choroby w grupie pacjentek ze złym rokowaniem. Standardy leczenia uzupełniającego włączają antracykliny do schematów chemioterapii jako jednej z klas leków o najwyższej skuteczności w tym rozpoznaniu klinicznym. Klinicyści obawiają się jednak ich stosowania w grupie chorych w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę ryzyko kumulacyjnej i nieodwracalnej kardiotoxyczności. Takie rozumowanie leży u podstaw badań klinicznych poszukujących nowych, bardziej bezpiecznych form leczenia uzupełniającego.

Jedno z ostatnich badań, *The Cancer Leukemia Group B (CALGB)*, było poświęcone porównaniu kapecytabiny ze standardową chemioterapią uzupełniającą (CMF, cyklofosamid, metotreksat, fluorouracyl; AC, doksorubicyna, cyklofosamid) stosowanych po radykalnym zabiegu operacyjnym z powodu wczesnego raka piersi. W grupie 600 chorych wykazano, że pacjentki, które otrzymały uzupełniająco kapecytabinę, uzyskały znamienne gorsze wyniki. W 3-letniej obserwacji odsetek chorych bez nawrotu wynosił 68% w grupie leczonej kapecytabiną i aż 85% w grupie otrzymującej standardową chemioterapię. Całkowite przeżycie było udziałem odpowiednio 86% i 91% chorych. Badanie wyraźnie pokazuje, że zbyt duży kompromis terapeutyczny między toksycznością a skutecznością terapii może zniwelować potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzupełniającego.

Ryzyko groźnych powikłań chemioterapii w grupie starszych chorych można ograniczyć poprzez odpowiedni dobór pacjentów, konsekwentne monitorowanie chorych w trakcie chemioterapii oraz wczesną interwencję w przypadku wystąpienia toksyczności, zwłaszcza hematologicznej lub kardiologicznej.

dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki

Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego

w Krakowie, Konsultant Wojewódzki ds. Onkologii Klinicznej