

Uzupełniająca chemioterapia u chorych na wczesnego raka piersi — codzienna praktyka kliniczna w Polsce na przykładzie wybranych ośrodków

Barbara Radecka¹, Bogumiła Czartoryska-Arłukowicz², Joanna Streb³, Maria Litwiniuk⁴

Wstęp. Stosowanie uzupełniającej chemioterapii u wybranych osób chorych na wczesnego raka piersi poprawia wyniki leczenia. Decyzja o zastosowaniu takiego leczenia jest podejmowana w oparciu o ocenę ryzyka nawrotu choroby nowotworowej (definiowanego na podstawie charakterystyki histopatologicznej guza pierwotnego i stanu regionalnych węzłów chłonnych), a także z uwzględnieniem stanu hormonalnego chorej, wieku i ewentualnych schorzeń współistniejących. Zasady stosowania uzupełniającej chemioterapii są od wielu lat opracowywane i systematycznie aktualizowane przez towarzystwa naukowe (NCCN, ESMO, PTOK, PUO) oraz ekspertów konferencji uzgodnieniowej w St. Gallen. Celem pracy była ocena stosowania uzupełniającej chemioterapii w codziennej praktyce klinicznej w 4 wybranych ośrodkach onkologicznych w różnych regionach Polski (Opole, Kraków, Białystok, Poznań).

Metody. Do analizy włączono 218 kobiet chorych na wczesnego raka piersi, leczonych w każdym z 4 ośrodków onkologicznych w ciągu kolejnych 3 miesięcy 2014 roku. W oparciu o dokumentację medyczną przeprowadzono retrospektywną analizę rodzaju zastosowanej uzupełniającej chemioterapii.

Wyniki. W badanej grupie odsetek wykonanych badań IHC był zadowalający. W leczeniu stosowano 8 różnych schematów chemioterapii, przy czym niemal wszystkie chore (98%) były poddane terapii z udziałem antracyklin. Taksoidy stosowano u niemal połowy chorych (48,6%; 106/218), jednakże 27% (30/111) chorych z cechą pN+ nie otrzymało taksoidów w ramach leczenia uzupełniającego. Trastuzumab był najczęściej podawany sekwencyjnie, co może być uznane za postępowanie suboptymalne.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 2: 127–133

Słowa kluczowe: uzupełniająca chemioterapia, wczesny rak piersi, antracykliny, taksany, trastuzumab

Wstęp

Od lat 90. XX w. obserwujemy zjawisko zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Stało się to możliwe dzięki uzyskaniu poprawy w zakresie wczesnego wykrywania, poprawy skuteczności leczenia miejscowego, a także popra-

wy efektywności leczenia systemowego, do którego należy uzupełniająca chemioterapia.

Historia operacyjnego leczenia raka piersi ma już ponad 100 lat, jednak od dawna było wiadomo, że pomimo rozległych nawet zabiegów występują nawroty choroby. Wprowadzenie i rozwój chemioterapii w latach 50. i 60. ub.

¹Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii; Uniwersytet Opolski

²Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii, Białystok

³Oddział Kliniczny, Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

⁴Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań; Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Artykuł w wersji pierwotnej:

Radecka B, Czartoryska-Arłukowicz B, Streb J, Litwiniuk M. Adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer patients — daily clinical practice in selected cancer centres in Poland. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 96–102.

Należy cytować wersję pierwotną.

stulecia spowodowały rozwój koncepcji leczenia ogólnoustrojowego jako leczenia następczego po zabiegu operacyjnym.

Historia badań klinicznych nad chemioterapią uzupełniającą zabieg operacyjny w raku piersi sięga lat 50. ub. wieku. Pierwsze próby z zastosowaniem preparatu tiotepa i 5-fluorouracylu polegały na podaniu kilkudniowej chemioterapii okołoperacyjnej [1]. Komórki nowotworowe przedostające się do krążenia w czasie zabiegu traktowano wówczas bowiem jako główne źródło rozsiewu. W 1968 roku wykazano, że u chorych przed menopauzą zastosowanie tej metody pozwala uzyskać znamienne wydłużenie czasu przeżycia [2]. Decydujący wpływ na dzisiejsze oblicze chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny u chorych na raka piersi miały wyniki dwóch badań z początku lat 70. W pierwszym z nich, przeprowadzonym przez amerykańską grupę NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) u kobiet z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych (cecha N+), oceniono skuteczność 2-letniego uzupełniającego leczenia melfalanem (cykle powtarzane co 6 tygodni przez 2 lata lub do wystąpienia progresji) w porównaniu do wyłącznego leczenia operacyjnego [3]. Badanie wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu do nawrotu choroby przy zastosowaniu chemioterapii, przy czym efekt ten był najbardziej widoczny u kobiet w wieku poniżej 50 lat. W tej grupie stwierdzono także wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, ale różnica ta nie była znamienna. Korzyść związaną z chemioterapią obserwowano też w grupie chorych po menopauzie, ale różnice nie były istotne statystycznie. W tym samym czasie we Włoszech Bonadonna i współpracownicy wykazali, że chemioterapia pooperacyjna wg schematu CMF pozwala na wydłużenie czasu do nawrotu w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, szczególnie w grupie chorych z przerzutami do więcej niż trzech pachowych węzłów chłonnych. Po trzech latach obserwacji udział zgonów spowodowanych chorobą nowotworową w grupie leczonej chemioterapią wyniósł 10,4%, podczas gdy w grupie kontrolnej — 21,4% [4, 5]. Schemat CMF szybko stał się standardem w leczeniu kobiet z cechą N+, szczególnie w grupie chorych przed menopauzą. Dane pochodzące z tego badania były w kolejnych latach nadal monitorowane i potwierdzono, że korzyść z takiego leczenia utrzymuje się w odległej obserwacji [6]. W następnych latach w leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego raka piersi pojawiły się antracykliny i taksoidy.

Począwszy od lat 70 ub. wieku dynamiczny rozwój badań klinicznych dotyczących leczenia wczesnego raka piersi spowodował napływ dużej ilości danych. Celem uporządkowania wiedzy w tym obszarze w 1983 roku zawiązano na Uniwersytecie w Oxfordzie grupę skupiającą badaczy zajmujących się tym zagadnieniem (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG). Początkowo było to kilkadziesiąt osób, dziś ta grupa skupia kilkuset badaczy

Tabela 1. Porównania różnych schematów chemioterapii w uzupełniającym leczeniu raka piersi

GRUPA badań ER+ i ER-	RR	2p
CMF vs bez CHT	0,76	< 0,0001
CAF vs bez CHT	0,64	< 0,0001
4AC/EC vs bez CHT	0,78	0,01
4AC vs CMF	0,98	0,67
CAF/CEF vs 4AC	0,78	0,0004
Antra→Tax vs Antra ≤ 240	0,86	0,0005
Antra→Tax vs Antra > 240	0,94	0,33

z całego świata. Od czasu powstania grupy dane z badań klinicznych na temat wczesnego raka piersi są zbierane i systematycznie publikowane co 5 lat, począwszy od 1985 roku. Dają one ogólne spojrzenie na wartość różnych sposobów postępowania w leczeniu niezaawansowanego raka piersi. Ostatnia analiza pochodzi z 2010 roku i została opublikowana w 2011. Oceną objęto losy 101 tys. chorych na niezaawansowanego raka piersi, uczestniczących w badaniach klinicznych z randomizacją, do których nabór rozpoczął się w latach 1973–2003 [7]. Na poprawę wyników chorych na niezaawansowanego raka piersi wpływało stosowanie chemioterapii uzupełniającej w porównaniu z jej niestosowaniem, dodatek taksoidów do schematów opartych na antracyklinach oraz większe niż standardowe dawki antracyklin w porównaniu z CMF (tab. I).

Szczegółowe zalecenia są tworzone i aktualizowane na podstawie wyników bieżących badań. W Stanach Zjednoczonych obowiązują zalecenia NCCN, w Europie — ustalenia konferencji uzgodnieniowej St. Gallen, odbywającej się co 2 lata. Zalecenia amerykańskie i europejskie nie zawsze są zgodne, co ma zresztą miejsce także w odniesieniu do innych nowotworów. Polskie zalecenia powstają w zgodzie z zaleceniami St. Gallen. Obecnie systemowe leczenie uzupełniające dotyczy większości chorych na raka piersi.

Decyzja o zastosowaniu systemowego leczenia uzupełniającego powinna być podejmowana na podstawie oceny indywidualnego ryzyka nawrotu (czynniki rokownicze, predykcyjne) oraz prawdopodobieństwa korzyści z zastosowania danej metody. Konieczne jest także uwzględnienie przewidywanych niepożądanych działań, stanu sprawności chorej, jej preferencji, a także współistniejących schorzeń. Rozpoczyna się także era zastosowania testów genetycznych, które mają nas wspierać w coraz lepszym doborze sposobu leczenia uzupełniającego dla poszczególnych chorych. Nie ma idealnych jednoznacznych rozwiązań. Wiele chorych leczymy suboptymalnie, a wiele niepotrzebnie, bowiem tylko 15% chorych z cechą pN0 ma nawrót choroby, ale 50% takich chorych otrzymuje chemioterapię.

Cel pracy

Celem pracy była ocena postępowania w zakresie zastosowania uzupełniającej chemioterapii w codziennej praktyce klinicznej w 4 wybranych ośrodkach onkologicznych w różnych regionach Polski — w Opolu, Krakowie, Białymstoku i Poznaniu.

Materiał i metody

W oparciu o dokumentację medyczną przeprowadzono retrospektywną analizę rodzaju zastosowanej uzupełniającej chemioterapii w grupie 218 kobiet chorych na wczesnego raka piersi. Były to kolejne chore leczone w każdym ośrodku w ciągu kolejnych 3 miesięcy 2014 roku.

Wszystkie chore były poddane pierwotnie leczeniu operacyjnemu z następową chemioterapią, z analizy wyłączono chore leczone neoadiuwantowo, chore na raka nienaciekającego oraz chore, u których odstąpiono od uzupełniającej chemioterapii. Grupy były w poszczególnych ośrodkach dość zróżnicowane liczebnie. Mediana wieku w całej grupie chorych wyniosła 56 lat, ale występowały dość znaczne różnice pomiędzy ośrodkami (tab. II). U wszystkich chorych poddanych ocenie był dostępny kompletny wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego oraz badania immunohistochemicznego (IHC), określającego ekspresję receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) i HER2. Dominowały raki przewodowe średnio i nisko zróżnicowane, w ponad 50% przypadków wykazywały one ekspresję receptorów steroidowych, przy czym u ok. 5% chorych w całej grupie nie dysponowano oznaczeniem receptorów steroidowych. Receptor HER2 był oznaczony w każdym przypadku, a u chorych z niejednoznacznym wynikiem badania IHC (HER2 2+) w 90% przypadków oznaczono amplifikację metodą FISH. HER2-dodatniego raka piersi rozpoznano u 75/218 chorych, co stanowi 28% badanej grupy, przy czym u 62 chorych amplifikację genu stwierdzono na podstawie badania IHC, a u 13 chorych — testem FISH.

U połowy (50,9%; 111/218) chorych stwierdzono przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (cecha pN+). Marker proliferacji Ki-67 nie został oznaczony u 30% chorych.

Wyniki

W badanej grupie zastosowano 8 różnych schematów chemioterapii (tab. III). Niemal u wszystkich chorych (98%) zastosowano antracykliny. Najczęściej były to wyłącznie 4 cykle chemioterapii z antracyklinami — 4 AC (do dawki 240 mg/m² doksorubicyny) lub 4 × EC. Takie leczenie otrzymało 41% chorych (90/218). Tylko 2 chore otrzymały leczenie wg schematu CMF i 1 chora wg schematu TC, a właściwie TCH i była to chora leczona w ramach badania klinicznego.

Taksoidy zastosowano u niemal połowy chorych (48,6%; 106/218), aczkolwiek w jednym ośrodku ten odsetek był wyraźnie niższy. Niemal równie często stosowano 2 schematy — 4 cykle docetakselu co 3 tygodnie i 12 cotygodnio-

wych cykli paklitakselu. Jednak zastosowanie taksoidów niezupełnie pokrywało się z cechą pN+, choć w większości przypadków miało to miejsce. W niektórych przypadkach leki te stosowano u chorych z cechą pN0, a w niektórych przypadkach, pomimo obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, taksoidów nie stosowano (ryc. 1, wykres liczbowy). 27% (30/111) chorych z cechą pN+ nie otrzymało taksoidów w uzupełniającym leczeniu.

Nie odnotowano zastosowania w uzupełniającym leczeniu paklitakselu w dawkach co 3 tygodnie, a także zastosowania pochodnych platyny.

HER2-dodatniego raka piersi rozpoznano u 75/218 chorych, co stanowi 28% badanej grupy. W tej grupie u 14 chorych nie zastosowano trastuzumabu, u 2 chorych było to spowodowane przeciwwskazaniami kardiologicznymi, a u 12 chorych — wielkością guza pierwotnego poniżej 1 cm, co stanowi kryterium wyłączenia w programie lekowym. W większości przypadków trastuzumab był podawany sekwencyjnie, po zakończeniu chemioterapii, zdecydowanie rzadko (w dwóch ośrodkach wcale) jednocześnie z taksoidami.

Dyskusja

Wprowadzenie systemowego leczenia uzupełniającego zmieniło oblicze naturalnej historii raka piersi, przede wszystkim poprzez znaczące zmniejszenie częstości odległych nawrotów. W efekcie zwiększyły się szanse wyleczenia chorych na wczesnego raka piersi [8]. Analizy przeprowadzone przez EBCTCG jednoznacznie wykazały, że chemioterapia uzupełniająca wydłuża czas przeżycia, szczególnie u chorych w wieku poniżej 50 lat [7, 9]. W ciągu 40-letniej historii tego sposobu leczenia odnotowaliśmy kilka znaczących kroków (wprowadzenie polichemioterapii, schematu CMF, antracyklin, taksoidów, trastuzumabu), nadal jednak podstawowym wyzwaniem jest indywidualizacja, a więc dobór odpowiedniego leczenia dla odpowiednich chorych.

Żaden z uczestniczących w badaniu ośrodków nie jest dedykowany określonej kategorii wiekowej, jednak w niektórych leczonych chore są młodsze niż przeciętna populacja. Być może w niektórych regionach Polski emigracja ludzi młodszych powoduje, że leczymy starszą populację. Analiza nie pozwala na wyjaśnienie takich różnic, bowiem dotyczy tylko okresu 3 miesięcy, a grupy chorych znacznie różnią się liczebnie.

U ponad połowy chorych leczonych uzupełniająco chemioterapią stwierdzono ekspresję receptorów steroidowych w guzie. Chore z dodatnimi receptorami estrogenowymi to bardzo niejednorodna grupa, z różnym poziomem ekspresji receptora HER2, zróżnicowanym poziomem Ki67. Jak wskazują przytoczone wcześniej analizy oksfordzkie, w tej grupie także obserwujemy korzyść z zastosowania uzupełniającej chemioterapii [7]. U ok. 5% chorych w całej grupie nie dysponowano oznaczeniem receptorów steroidowych, co jest niepokojące, jest bowiem niezbędne dla podjęcia

Tabela II. Charakterystyka kliniczno-patologiczna

Cecha	Łącznie n = 218	Ośrodek 1 n = 51	Ośrodek 2 n = 19	Ośrodek 3 n = 48	Ośrodek 4 n = 100
Wiek (lata)					
mediana	56	51	45	60	57
zakres	(30–83)	(30–74)	(31–62)	(32–83)	(30–75)
Menopauza					
przed	117	30	11	14	62
po	71	21	8	34	8
brak danych	30	0	0	0	30
Typ histologiczny					
przewodowy	200	43	17	45	95
zrazikowy	8	4	1	2	1
inne	10	4	1	1	4
Stopień histologicznego zróżnicowania					
G 1	5	0	0	0	5
G 2	88	19	3	25	41
G 3	119	28	16	21	54
brak danych	6	4	0	2	0
Przerzuty do pachowych węzłów chłonnych					
0	107	23	10	29	45
1–3	54	16	3	12	23
4 i więcej	57	12	6	7	32
Ki67					
brak danych	31	0	1	30	0
< 21%	37	5	7	10	15
> 21%	150	46	11	8	85
Receptory estrogenowe					
dodatnie	150	29	12	38	71
ujemne	59	21	3	10	25
brak danych	9	1	4	0	4
Receptory progesteronowe					
dodatnie	128	24	10	35	59
ujemne	78	25	3	13	37
brak danych	12	2	6	0	4
Receptor HER2					
0	59	16	7	21	15
1+	64	4	6	14	40
2+ (wykonano FISH)	33 (30)	11 (11)	3 (2)	3 (3)	16 (14)
3+	62	20	3	10	29
brak danych	0	0	0	0	0

decyzji o leczeniu uzupełniającym. U wszystkich chorych oznaczono receptor HER2, a w przypadku niejednoznacznego wyniku badania IHC (Her2 2+) prawie zawsze (90%) wykonano badanie FISH. Oznaczenie wskaźnika Ki67 jest obecnie uważane za niezbędny element diagnostyczny. Mimo wątpliwości co do wartości granicznej wskaźnika jest on istotny dla ustalenia podtypu immunohistochemicz-

nego [10]. W przypadku raków średnio zróżnicowanych z ekspresją receptorów steroidowych może być dodatkową wskazówką co do zasadności zastosowania u takich chorych chemioterapii. W badanej grupie Ki67 nie zostało oznaczone tylko w przypadku chorych z guzem nisko zróżnicowanym, G3, zatem pozostało to bez wpływu na wybór uzupełniającego leczenia systemowego.

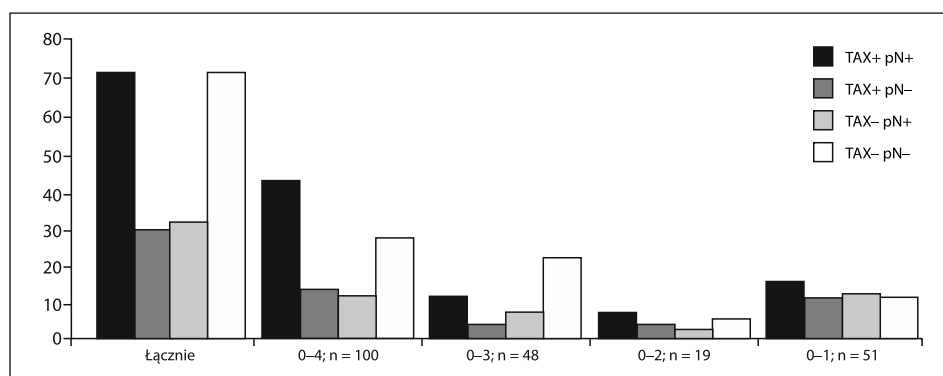
Tabela III. Leczenie uzupełniające

Cecha	Łącznie n = 218	Ośrodek 1 n = 51	Ośrodek 2 n = 19	Ośrodek 3 n = 48	Ośrodek 4 n = 100
Chemioterapia					
1 — FAC/FEC	19	17	2	0	0
2 — 6 × CMF	2	0	0	1	1
3 — TAC	12	11	0	1	0
4 — 4 × AC/EC	90	9	6	32	43
5 — 6 × AC	1	0	0	0	1
6 — antra → pct q1	51	3	2	0	46
7 — antra → dct q3	42	10	9	14	9
8 — inna (jaka?)	1	1-TCH	0	0	0
Trastuzumab					
bez	156	25	17	40	74
po CHT	36	16	2	8	10
z taksoidami	21	5	0	0	16
badanie kliniczne	5	5	0	0	0
Badania kliniczne	5/218	5/51	0/19	0/48	0/100
T w HER2+ (IHC/FISH)					
bez	75 (62/13)	28 (20/8)	3 (3/0)	12 (10/2)	32 (29/3)
po CHT	41	22	1	8	10
równocześnie z taksoidami	19	3	0	0	16
badanie kliniczne	1	1	0	0	0

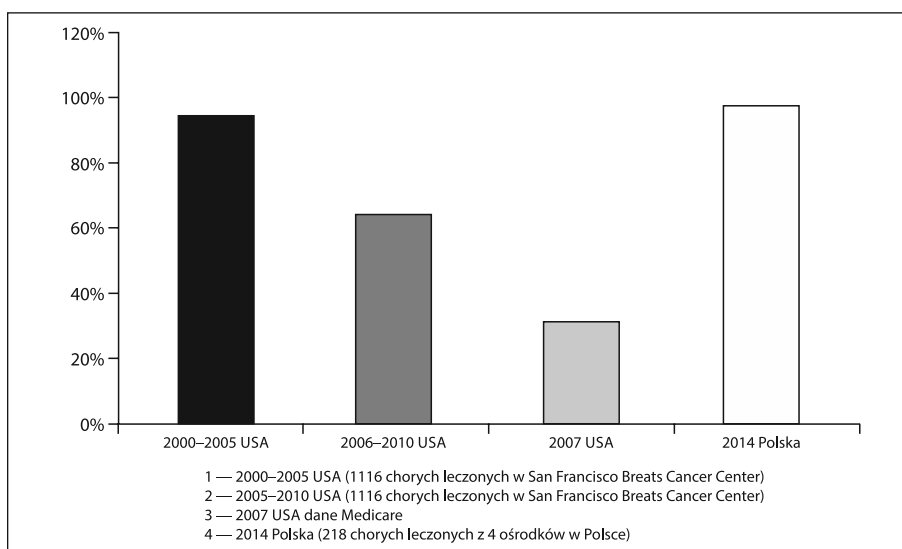
Większość proponowanych w zaleceniach schematów uzupełniającej chemioterapii jest oparta o antracykliny, jednak odstępianie od zastosowania antracyklin jest postępowaniem wartościowym i może być rozważane w grupie chorych o podwyższonym ryzyku kardiotoxyczności, a więc takich, gdzie współistnieje nie tylko obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory, ale także choroba niedokrwienna serca, wieloletnie lub niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze, otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, palenie tytoniu. W badaniu porównującym 4 cykle chemioterapii AC i 4 cykle docetakselu z cyclofosfamidem

(TC) wykazano, że leczenie wg schematu TC było związane z poprawą odsetka przeżyć wolnych od choroby i przeżytych całkowitych, a korzyść utrzymywała się w wieloletniej obserwacji [11]. Schemat TC charakteryzował się odmiennym profilem działań niepożądanych. W populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi także potwierdzono wartość leczenia z wyłączeniem antracyklin, również w wieloletniej obserwacji [12]. Leczenie takie jest bezpieczniejsze dla układu krążenia.

W badanej grupie u ponad 95% chorych zastosowano antracykliny, tymczasem w innych krajach leki z tej grupy są



Rycina 1. Zastosowanie taksoidów w zależności od obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych



Rycina 2. Odsetek chorych leczonych uzupełniająco antracyklinami

coraz rzadziej stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi (ryc. 2) [14].

W przedstawionej grupie u większości chorych, u których stosowano schematy zawierające antracykliny i taksany, zastosowano leczenie sekwencyjne AC → T. Schemat TAC zastosowano w całej grupie tylko u 5,5% chorych. W jednym z 4 ośrodków ten sposób leczenia zastosowano u ponad 20% chorych. Może to świadczyć o tym, że na wybór schematu leczenia wpływają również względy pozamedyczne. Leczenie wg schematu TAC jest krótsze, wymaga mniejszej ilości wizyt w ośrodku. Skuteczność obu sposobów leczenia jest porównywalna, przy zastosowaniu G-CSF (czynników wzrostu stymulujących tworzenie kolonii granulocytów) w trakcie terapii TAC; porównywalna jest również toksyczność [14].

Co ważne, leczenie wg schematu 6 kursów AC otrzymały tylko 2 chore, a więc w całej grupie poniżej 1%. Do niedawna w wielu ośrodkach w Polsce takie leczenie było powszechnie stosowane. Ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności przy zastosowaniu standardowych dawek doksorubicyny (do 240 mg/m², a więc 4 kursy leczenia wg schematu AC) wynosi 2–3%. Zastosowanie większej dawki konwencjonalnej doksorubicyny istotnie zwiększa ryzyko rozwoju jatrogennej niewydolności serca [15].

Zwraca uwagę bardzo rzadkie stosowanie leczenia wg schematu CMF. Ten wprowadzony 40 lat temu, „klasyczny schemat” leczenia uzupełniającego został w latach 80. wyparty przez nowsze kombinacje leków zawierające antracykliny i taksany [4]. Wydaje się jednak, że w pewnych sytuacjach klinicznych, na przykład u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania antracyklin i z małym ryzykiem nawrotu (N0), leczenie wg schematu CMF nadal może być stosowane. Pojawiły się również doniesienia wskazujące na większą skuteczność tego schematu w grupie chorych z guzami bez ekspresji receptorów steroidowych i bez nad-

ekspresji receptora HER2. W przedstawionej grupie większość chorych stanowiły kobiety młodsze, w wieku przedmenopauzalnym. W grupie tej były jednak również kobiety po 70. i 80. roku życia, a schemat CMF zastosowano tylko u 2 chorych. Wynika to prawdopodobnie z przekonania o wyższości 4 kursów AC nad 6 kursami CMF, tymczasem skuteczność tych 2 sposobów leczenia jest porównywalna [16]. Długoletnia obserwacja potwierdza bezpieczeństwo i utrzymującą się skuteczność leczenia wg schematu CMF [17].

W badanej grupie nie zastosowano chemioterapii gęstą dawką (*dose dense*). Taki sposób dawkowania leków jest przedmiotem badań od kilkunastu lat, a wyniki wskazują, że może on przynosić dodatkową korzyść szczególnie w grupie chorych młodszych i nieobciążonych schorzeniami współistniejącymi [18–22]. Aktualne zalecenia międzynarodowe (NCCN, St. Gallen, ESMO) dopuszczają zastosowanie chemioterapii gęstą dawką szczególnie w populacji chorych z dużym ryzykiem nawrotu (wysoki wskaźnik proliferacji Ki67, potrójnie ujemny rak piersi czy rak luminalny B) [10, 23, 24].

W badanej grupie przeważało podawanie trastuzumabu w sposób sekwencyjny, po zakończonej chemioterapii. Szereg badań wskazuje na większą korzyść z zastosowania trastuzumabu jednocześnie z taksoidami. Badania ankietowe wśród onkologów potwierdzają, że jest to obecnie najpowszechniejsza praktyka w Europie [25]. Za takim postępowaniem opowiedziało się 97% uczestników panelu uzgodnieniowego konferencji w St. Gallen [10]. Obecnie obowiązujące w Polsce uregulowania związane ze sprawozdawaniem i rozliczaniem programu lekowego ograniczają możliwość takiego leczenia.

Wnioski

Postęp w zakresie uzupełniającego leczenia wpływa na zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi. Ża-

den standard uzupełniającego leczenia nie jest doskonały, a rak piersi jest chorobą zróżnicowaną, możliwa jest jednak większa indywidualizacja uzupełniającej chemioterapii.

Zebrany materiał wskazuje na powszechne w badanej grupie zastosowanie antracyklin w uzupełniającym leczeniu. Część chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych nie otrzymała taksonidów. Trastuzumab był najczęściej podawany sekwencyjnie, co nie jest postępowaniem optymalnym. Badana grupa nie jest reprezentatywna, jednak odzwierciedla codzienną praktykę w różnych regionach Polski.

Obecna praca ma charakter pilotażowy. Autorki rozważają zaproszenie do współpracy badaczy z innych polskich ośrodków, a także pogłębienie analizy pod kątem podtypów immunohistochemicznych i wyboru uzupełniającej chemioterapii.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii
ul. Katowicka 66a
45-061 Opole
tel. 77 441 60 88
e-mail: brad@onkologia.opole.pl

Otrzymano: 13 września 2016 r.

Przyjęto do druku: 11 listopada 2016 r.

Piśmiennictwo

- Noer RJ. Breast adjuvant chemotherapy: effectiveness of Thio-TEPA (Triethylene thiophosphoramide) as adjuvant to radical mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1961; 154: 629–645.
- Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK i wsp. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168: 337–356.
- Fisher B, Carbone P, Economou SG i wsp. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Engl J Med* 1975; 292: 117–122.
- Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P i wsp. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405–410.
- Bonadonna G, Rossi A, Valagussa P i wsp. The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. Updated analysis on the disease-free interval, site of relapse and drug tolerance. *Cancer* 1977; 39: 2904–2915.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A i wsp. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901–906.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–784.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Price KN i wsp. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet* 1994; 343: 377–381.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988; 319: 1681–1692.
- 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.
- Jones SE, Savin MA, Holmes FA i wsp. Phase III Trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381–5387.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
- Crozier J, Swaika A, Moreno-Aspitia A. Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 529–538.
- Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J i wsp. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1041–1047.
- Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D i wsp. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002843.
- Munzone E, Curigliano G, Burstein HJ i wsp. CMF revisited in the 21st century. *Ann Oncol* 2012; 23: 305–311.
- Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M i wsp. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 217–223.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C i wsp. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–1439.
- Venturini M, Del Mastro L, Aitini E i wsp. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724–1733.
- Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P i wsp. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–1872.
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L i wsp. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1845–1854.
- Duarte LI, Lima JP, Lima PCS i wsp. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast* 2012; 21: 343–349.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R i wsp. NCCN guidelines insights breast cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1475–1485.
- 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.
- Zardavas D, Ades F, Spasojevic IB i wsp. Controversial issues in early-stage breast cancer: a global collaborative survey, supported by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2014; 25: 1558–1562.