

## Rak piersi u starszych kobiet

Michael Baum

*Przeciętna długość życia w krajach zachodnich wydłuża się, liczba zachorowań na raka piersi rośnie i coraz częściej spotykamy chore w wieku ponad 70 lat. Przewidywana długość życia kobiet w Wielkiej Brytanii wynosi obecnie 85 lat, a zatem 70-letnia kobieta ma przed sobą wiele lat, podczas których może dojść do rozpoznania raka piersi. Im kobieta jest starsza, tym większe jest prawdopodobieństwo, że umrze ona z innego powodu. Przede wszystkim należy stwierdzić, że sam wiek nie powinien określać sposobu leczenia; decyzję należy podejmować w zależności od cech nowotworu. Można natomiast szukać rozwiązań kompromisowych, kiedy przewidywany okres życia wynosi, np. poniżej trzech lat. Zagadnienie to zostanie przedstawione w oparciu o trzy badania kliniczne, w które jest zaangażowany autor. Pierwsze z nich porównuje chirurgię + tamoksyfen vs samą chirurgię, drugie to badanie TARGIT radioterapii śródoperacyjnej, trzecie – ATAC – porównuje tamoksyfen i arimidex. Autor uważa, że chirurgia ma swoje miejsce w leczeniu chorych o przewidywanym okresie życia ponad 3 lata, ale jest także uzasadnienie dla nowego badania klinicznego – inhibitorów aromatazy jako jedynego leczenia ponad 80-letnich chorych z ER+. Uważam również, że jest miejsce dla radioterapii śródoperacyjnej i że w pewnym przedziale wieku tamoksyfen może mieć przewagę nad inhibitorami aromatazy jako leczenie adjuwantowe pierwszego rzutu.*

### Breast cancer in the elderly

*As the expectation of life in the Western world increases the incidence of breast cancer rises and more and more of our patients present over the age of 70. The expectation of life amongst women in the UK is now 85 so a fit “elderly” woman of 70 has many years left for the natural history of breast cancer to express itself. Never the less the older the woman with breast cancer the more likely she is to die of co-morbidity. The first point to make therefore is that age alone should not be a determinant of therapy but that should remain a decision based on the stage and biological variables within the primary tumour. In spite of all that there may be a place to compromise on default therapies if the expectation of life of the woman is say less than three years. I will illustrate these points by focussing on three trials with which I’ve been actively involved.*

*The first are the trials comparing surgery plus tamoxifen versus surgery alone in women over the age of 70, secondly the TRAGIT trial of intra-operative radiotherapy and thirdly the ATAC trial comparing tamoxifen with arimidex. I will argue that surgery is still required in primary therapy in the elderly whose expectation of life exceeds 3 years but also there is room for a new trial of aromatase inhibitors as sole therapy for women with tumours that express the ER and are say 80 years or more at presentation. I also believe that there is a place for IORT for women with serious co-morbidity and I will argue that there may be an age of transition when tamoxifen might be favoured above aromatase inhibitors as first line adjuvant therapy.*

**Słowa kluczowe:** rak piersi, podeszły wiek

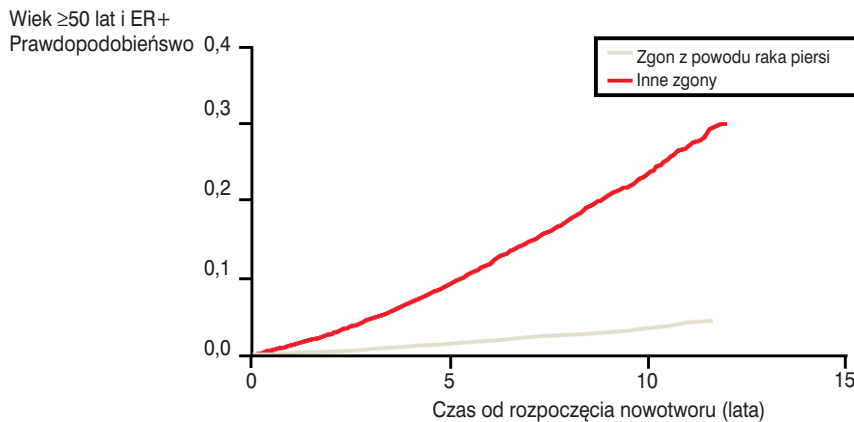
**Key words:** breast cancer, elderly

### Wstęp

Wraz ze wzrostem przewidywanej długości życia w krajach zachodnich zwiększa się zachorowalność na raka piersi i częściej spotyka się chore w wieku ponad 70 lat. Fakt, że autor sam przekroczył 70 lat i czuje się dobrze, potwierdza, że nie tylko żyjemy dłużej, ale i w lepszym zdrowiu. Przewidywana długość życia kobiet w Wielkiej Brytanii wynosi obecnie 85 lat, a zatem 70-letnia kobieta ma przed sobą wiele lat, podczas których może również zdarzyć się, że zachoruje na raka piersi. Co więcej, ponie-

waż „najdłużej żyją najmocniejsi”, 80-letnia kobieta może spodziewać się przeżycia do wieku 89 lat, a 86-letnia – ma jeszcze około 6 lat przed sobą, jeżeli poważnie nie zachoruje. Ogólne 1-roczone przeżycie kobiet chorych na raka piersi w wieku powyżej 80 lat wynosi 72%, 5-letnie – 58% [1]. Im starsza jest kobieta z rakiem piersi, tym większe jest prawdopodobieństwo, że umrze ona z innych powodów (Ryc. 1).

Po pierwsze zatem, wiek sam w sobie nie powinien określać sposobu leczenia, decyzję powinno się podjąć w oparciu o stopień zaawansowania, biologiczne cechy pierwotnego guza i obecność, lub brak, innych schorzeń. Co więcej, nie jest prawdą, że starsze kobiety przywiązują mniejszą wagę do swoich piersi niż młodsze.



ER+ – pozytywny receptor estrogenowy

Hanrahan et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4952-60

Ryc. 1. Różnice w przyczynach zgonów

Niezależnie od tego można modyfikować sposoby leczenia, jeżeli spodziewane przeżycie jest krótsze niż 3 lata. Obrazują to wyniki trzech badań klinicznych, w które autor jest aktywnie zaangażowany.

Pierwsze badanie – CRC – porównuje chirurgię + tamoksyfen z samą chirurgią u kobiet w wieku ponad 70 lat [2], drugie – TARGIT – ocenia śródoperacyjną radioterapię [3] i trzecie – ATAC – porównuje tamoksyfen i arimidex [4]. Autor uważa, że leczenie chirurgiczne jest nadal potrzebne w pierwotnym leczeniu starszych osób, o przewidywanym przeżyciu ponad 3 lata, ale że jest również miejsce dla nowego badania klinicznego inhibitorów aromatazy jako jedynej leczenia chorych w wieku powyżej 80 lat z dodatnim ER. Autor przekonuje ponadto, że jeden seans radioterapii śródoperacyjnej po leczeniu oszczędzającym pierś może być wystarczający, a ponadto, że w pewnych sytuacjach tamoksyfen może mieć przewagę nad inhibitorami aromatazy w adiuwantowym leczeniu pierwszego rzutu.

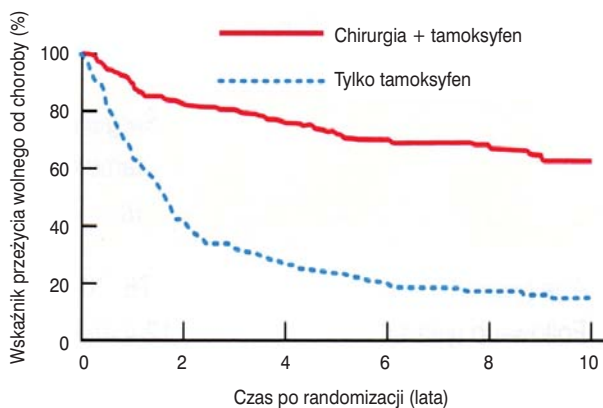
### Badania tamoksyfen vs chirurgia i tamoksyfen

Po pierwszych sukcesach tamoksyfenu w leczeniu adiuwantowym oraz zaawansowanych przypadków opisywanych we wczesnych latach 80. XX wieku [5] popularne

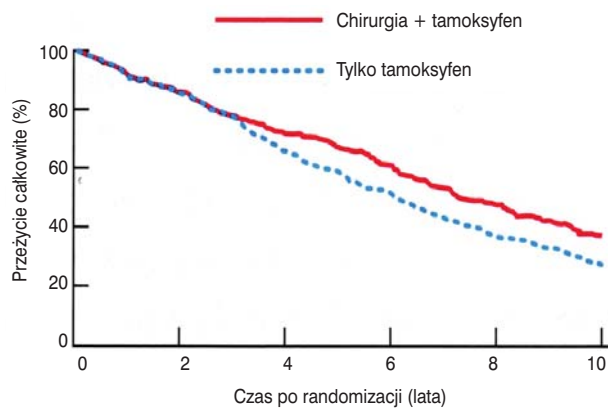
stało się leczenie raka piersi u starszych kobiet samym tamoksyfenem. Aby to ocenić, mój zespół zainicjował badanie samego tamoksyfenu vs chirurgii i tamoksyfenu u chorych w wieku powyżej 70 roku życia [2].

Dwie podstawowe oceniane cechy to przeżycie bez postępu choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Wyniki przedstawiono na Rycinie 2 i 3. Jest oczywiste, że przed upływem 2 lat 50% chorych z grupy leczonych samym tamoksyfenem miało niepowodzenia i większość poddano wtórnemu leczeniu chirurgicznemu w okresie, kiedy były już starsze i prawdopodobnie w gorszym stanie ogólnym. Niemniej, interesująca była obserwacja, że po 3 latach krzywe OS nakładają się. Było to prawdopodobnie pierwsze badanie, które pokazało, że leczenie chirurgiczne miało wpływ na długość przeżycia.

Dotychczas pojawiły się 3 badania, podobnie zaplanowane, które potwierdziły, że sam tamoksyfen nie jest wystarczającym sposobem leczenia starszych osób [6]. Dlaczego tak się dzieje? Po pierwsze, jak już wspomniano, przewidywana długość przeżycia 70-letniej kobiety wynosi co najmniej 13 lat, jeśli nie choruje ona na inne choroby i najwyraźniej sam tamoksyfen nie jest w stanie powstrzymać choroby przez tak długi okres, ponieważ guz może mieć lub uzyskać z czasem oporność *de novo*. Po drugie, tylko w jednym z badań posługiwano się oceną



Figures 2



Figures 3

Ryc. 2, 3. Badania dotyczące leczenia wg schematu: tylko tamoksyfen vs leczenie chirurgiczne + tamoksyfen w grupie chorych na raka piersi w wieku > 70 lat. Porównanie wskaźników przeżycia wolnego od choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS)



Ryc 4. Urządzenie do radioterapii śródoperacyjnej „Intrabeam”

stanu ER przy doborze pacjentek i nawet jeśli większość z nich miała ER+, badania te nie były w pełni rzetelne. Stwierdzono, że krzywe przeżycia w badaniu CRC nie różniły się przez pierwsze 3 lata, pomimo braku doboru grup, zatem być może trzeba przeprowadzić ponowną analizę. Obserwujemy teraz rosnącą populację starszych pacjentek z dodatkowymi chorobami. Co więcej, mamy obecnie nowy czynnik – inhibitory aromatazy (AI), które są lepsze od tamoksyfenu i równie proste w użyciu. Dla przykładu w badaniu IMPACT ogólna odpowiedź na anastrozol była znacząco lepsza niż na tamoksyfen w leczeniu neoadiuwantowym [7].

Wskazane jest zatem zaplanowanie nowego badania dla kobiet w wieku ponad 80 lat z hormonowrażliwymi guzami, w celu porównania samych AI z chirurgią + AI, z podawaniem leku aż do pogorszenia się stanu zdrowia.

#### **Czy możemy uniknąć radioterapii po leczeniu oszczędzającym piersi?**

Radioterapia pooperacyjna jest uciążliwa dla starszych kobiet. Stałe dojazdy do szpitala przez 6 tygodni są wyczerpujące, angażują dodatkowo rodziny, wymagają zorganizowania transportu. Dodatkowym problemem może być kardiotoxyczność leczenia.

Zarówno badania EBCCTG, jak i Milan, nie wykazały wpływu na zmniejszenie częstości wznów miejscowych w tej grupie wiekowej, ale może to mieć związek z małą liczebnością grup lub innymi schorzeniami [8, 9].

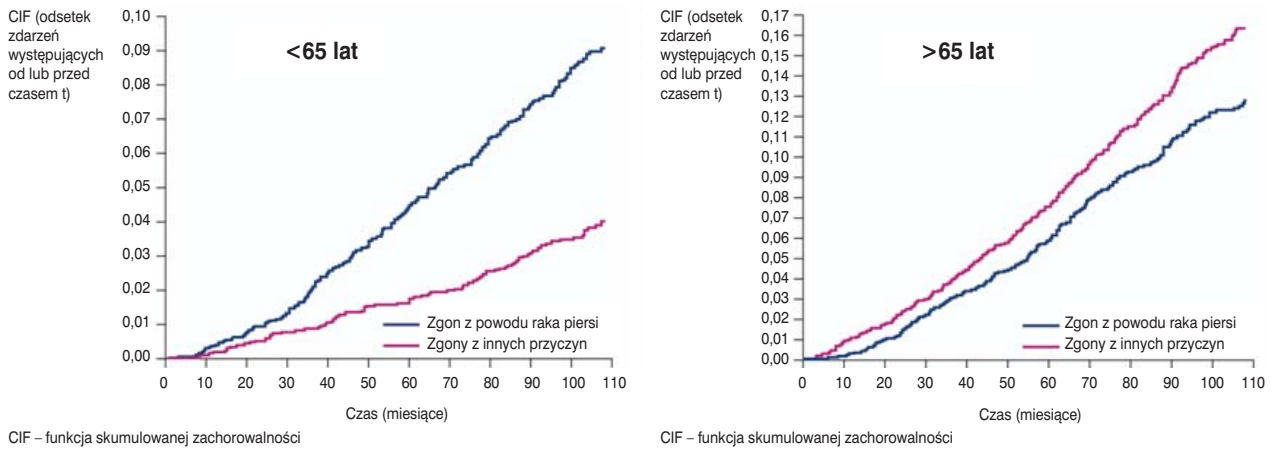
Planowanych jest obecnie szereg badań porównujących brak napromieniania vs konwencjonalne napromienianie wiązkami z pól zewnętrznych (np. badanie UKNCRN). Moim zdaniem jednorazowe napromienienie śródoperacyjne (IORT) może być w tej grupie chorych idealnym rozwiązaniem kompromisowym. Mój zespół bada IORT, używając urządzenia „INTRABEAM” (Ryc. 4), już od ponad dziesięciu lat [3]. Podstawowym założeniem jest fakt, że niezależnie od wieloogniskowości raka piersi, stwierdzanej w blisko 70% przypadków badaniem mikroskopowym preparatów po mastektomii, 90%

wznów miejscowych (LR) stwierdza się w tym samym kwadrancie. Od wprowadzenia hormonalnego adiuwantowego leczenia szansa LR poza tym samym kwadrantem jest taka sama, jak nowego ogniska w drugiej piersi. Jeżeli jest to prawda, to leczenie obszaru innego kwadrantu jest tak samo słuszne, jak leczenie drugiej piersi. Badanie TARGIT, porównujące napromienianie całej piersi (EBRT) vs IORT, jest na ukończeniu [10], ale w międzyczasie warto wziąć pod uwagę wyniki leczenia samą IORT grupy chorych, które nie mogły mieć EBRT z powodu wieku lub poważnych chorób towarzyszących [1]. Odsetek LR był znikomy, a zgony spowodowane innymi przyczynami. Obecnie planowane jest nowe badanie TARGIT E, porównujące EBRT z IORT i z brakiem napromieniania w grupie chorych w wieku powyżej 70 lat, przez zespół prof. Josepha z Perth – z założeniem, że uzasadnione byłoby leczenie starszych kobiet, dla których uciążliwe jest podróżowanie do ośrodków napromieniania, samym IORT po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym.

#### **Czy jest uzasadniony wybór tamoksyfenu, a nie AI, jako adiuwantowego leczenia hormonalnego, ze względu na wiek, z powodu ryzyka złamań i zgonu?**

Zalecenia ASCO (w Stanach Zjednoczonych) i NICE (w Zjednoczonym Królestwie) rekomendują stosowanie AI zamiast tamoksyfenu w trakcie leczenia postmenopauzalnych chorych na raka piersi z ER+ w chwili rozpoznania. Stało się tak przede wszystkim pod wpływem badania ATAC, o którym doniesiono po raz pierwszy w 2002 r. [4]. Ostatnie wyniki tego badania przedstawiono w *Lancet oncology* w 2007 r. [13]. Średni wiek chorych przy około 100-miesięcznym okresie obserwacji wynosił 72 lata. Po zakończeniu leczenia (5 lat), złamań i inne poważne niepożądane skutki były nadal obserwowane. Po średnim okresie obserwacji 100 miesięcy statystycznie znamiennej poprawę stwierdzono w grupie AI w subpopulacji chorych hormonododatnich. Bezwzględna różnica w przeżyciu wolnym od choroby – 2,8% (anastrozol 9,7% vs tamoksyfen 12,5%) po 5 latach zwiększyła się do 4,8% (anastrozol 17,0% vs tamoksyfen 21,8%) po 9 latach. Spadek liczby zgonów po wznowie nie był statystycznie znamiennej i nie obserwowano wpływu na (OS) (HR=0,97, 95% CI 0,86-1,11, p=0,7). Odsetek złamań był wyższy po anastrozolu niż po tamoksyfenie podczas leczenia, ale nie różnił się po zakończeniu leczenia. Nie było cech wzrostu powikłań lub zgonów w wyniku kardiotoxyczności po 100 miesiącach obserwacji. Te dane wskazały na długoterminową przewagę w skuteczności i bezpieczeństwie użycia anastrozolu nad tamoksyfenem jako pierwotnego adiuwantowego leczenia u pomenopauzalnych kobiet z hormonowrażliwym wczesnym rakiem piersi i dostarczyły pierwszych dowodów na korzyść związaną z 5-letnim adiuwantowym leczeniem anastrozolem.

Pozostaje jednak do wyjaśnienia paradoks, że stwierdzono wysoce znamiennej redukcję DFS na korzyść AI, blisko 5%, przy braku znamiennej różnicy w ogólnej lub specyficznej śmiertelności.



Buzdar et al ASCO 2008

Ryc. 5. Wpływ wieku chorych na liczbę zgonów bez wznowy lub po wznowie (połączenie anastrozolu i tamoksyfenu)

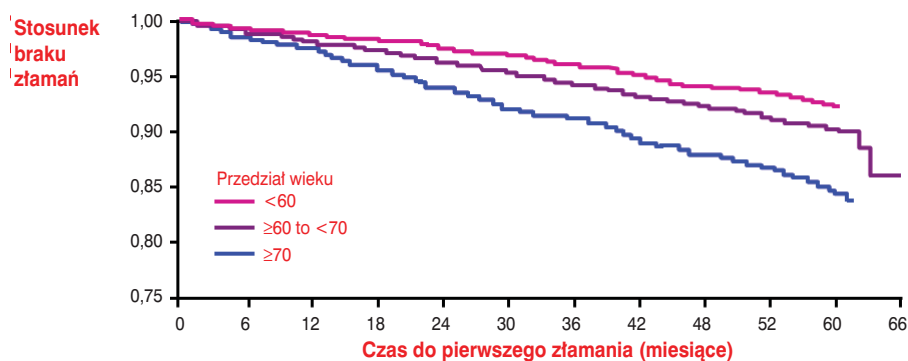
Moje własne wytłumaczenie tego zjawiska odnosi się do wieku chorych w tym badaniu.

Rycina 5 ukazuje fakt, że znamiennie więcej kobiet w wieku powyżej 65 lat w badaniu ATAC umiera z powodu innych powodów niż rak piersi, natomiast odwrotnie jest w wieku poniżej 65 lat [14]. Co więcej, nadmierne ryzyko złamania w grupie leczonej AI, w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem, zwiększa się z wiekiem (patrz Ryc. 6). Sądzę, że to redukuje potencjalny zysk wynikający ze stosowania AI dla zredukowania śmiertelności z powodu raka piersi i poprawy OS. Biorąc pod uwagę, że tamoksyfen jest uważany za „agonistę zdrowych kości” i że złamania u starszych kobiet mogą prowadzić do ich przedwczesnej śmierci z powodu zapalenia płuc lub choroby zakrzepowo-zatorowej, można przypuszczać (choć jest to obecnie jedynie spekulacja), że może istnieć linia graniczna, np. w wieku 70 lat, kiedy tamoksyfen może być lepszy od AI. Dłuższa obserwacja w badaniu ATAC pozwoli na uzyskanie odpowiedzi na to pytanie, ale w międzyczasie zalecany jest wybór tamoksyfenu, a nie AI u starszych kobiet z niską gęstością kości lub stwierdzoną osteoporozą.

## Wnioski

Starość to pojęcie względne. Optymalnie pacjentki chore na raka piersi powinny leczyć się zgodnie z ich fizjologicznym, a nie chronologicznym wiekiem. Nie uważam zatem, że należy iść na kompromis w leczeniu tylko dlatego, że pacjentka jest w grupie wiekowej ponad 70 lat. Jednak jeśli współwystępuje jakieś inne poważne schorzenie, a przewidywana długość życia wynosi poniżej 3 lat, próba leczenia samym tamoksyfenem może być właściwym rozwiązaniem. Dla innych kobiet w wieku powyżej 80 lat z ER+ zaleca się badanie nad skutecznością samych AI. Dla kobiet w wieku ponad 70 lat, u których przeprowadzono operację oszczędzającą pierś, planowane są badania porównawcze: EBRT vs IORT lub bez pooperacyjnej radioterapii. Moim zdaniem IORT poza protokołem stanowi rozwiązanie dopuszczalne u kobiet, u których występują również inne poważne schorzenia. Reasumując, istnieją zarówno wady, jak i zalety stosowania tamoksyfenu vs AI u kobiet w wieku powyżej 70 lat, chociaż najlepiej byłoby leczyć pacjentki ze stwierdzoną osteoporozą tamoksyfenem.

Professor Michael Baum MD, PhD  
Professor emeritus of surgery  
University College London



Ryc. 6. Kaplan Meier: prawdopodobieństwo czasu do pierwszego złamania (wiek). Chorzy którzy nie mieli złamań w trakcie leczenia w ramach trialu są liczeni wg liczby dni podczas, w których otrzymywali leczenie w ramach trialu



## Piśmiennictwo

1. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH i wsp. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0 M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4952-60.
2. Fennessy M, Bates T, MacRae K i wsp. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 699-704.
3. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M i wsp. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:165-73.
4. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists group. Anastrozole alone or in combination for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *The Lancet* 2002; 359: 2131-9.
5. 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: 1687-717.
6. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2253-63.
7. Smith IE, Dowsett M i wsp. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. 2005; 23: 5108-16.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
9. Veronesi U, Marubini E, Mariani L i wsp. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
10. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS i wsp. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1335-8. Epub 2006 Nov 2.
11. Keshtgar M i wsp – w druku 2009.
12. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A I wsp. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
13. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
14. Buzdar A, Cuzick J, Baum M on behalf of the ATAC Trialists' Group. Is overall survival an appropriate endpoint in studies of early breast cancer? Data from ATAC study at 100 months median follow up, Poster presentation, ASCO, Chicago, May 2008.

Przyjęto do druku: 5 października 2009 r.