W zaawansowanym raku piersi należy kontynuować chemioterapię do czasu progresji

Renata Duchnowska

Podtrzymująca chemioterapia u chorych na zaawansowanego raka piersi jest nadal przedmiotem kontrowersji. Metaanaliza 11 badań z randomizacją, obejmująca heterogenne pod względem fenotypowym i terapeutycznym grupy chorych wykazała, że podtrzymująca chemioterapia wydłuża czas do progresji i czas przeżycia oraz nie obniża (a czasem poprawia) jakość życia chorych. Decyzja dotycząca czasu trwania leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi powinna jednak uwzględniać rodzaj chemioterapii, jej tolerancję i efekt, a także świadomy wybór chorej.

Option for continuation of chemotherapy until disease progression in advanced breast cancer patients

The maintenance chemotherapy in patients with advanced breast cancer is still a matter of controversy. A meta-analysis of 11 randomised trials including phenotypically and therapeutically heterogeneous groups of patients, showed that maintenance chemotherapy prolongs time to progression and survival, and does not affect (but sometimes actually improves) quality of life. However, the decision on treatment duration should take into account the type of chemotherapy, its tolerability and effect, as well as the informed preference of the patient.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2016; 66, 1: 61–63

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia, leczenie podtrzymujące

Key words: breast cancer, chemotherapy, maintenance therapy

Wstęp

Szacuje się, że u około 30–40% chorych na raka piersi dochodzi do rozsiewu [1]. W tym stadium zaawansowania choroby całkowita eliminacja komórek nowotworowych jest niemożliwa, a leczenie ma charakter paliatywny i pozwala na odroczenie progresji choroby oraz związanych z nią dolegliwości [2–4]. Uzyskana odpowiedź na leczenie systemowe ma charakter przejściowy, a większość chorych otrzymuje kolejne linie leczenia z coraz mniejszym efektem i coraz gorszą tolerancją.

Strategia leczenia systemowego 1. linii u chorych na zaawansowanego raka piersi

Głównym celem leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi jest zapobieganie wystąpieniu lub zmniejszenie dolegliwości związanych z nowotworem i przedłużenie życia

bez pogorszenia jego jakości. Z tego powodu ważnym elementem w wyborze systemowego leczenia jest jego przewidywana tolerancja [3, 4]. Kluczowe znaczenie ma również stan ogólny chorej, obecność dolegliwości wynikających z lokalizacji ognisk przerzutowych oraz fenotyp guza pierwotnego. Istotna jest także skuteczność dotychczasowego leczenia i jego tolerancja oraz obecność współistniejących chorób.

Wśród systemowych metod leczenia hormonoterapia pozostaje metodą z wyboru u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego lub/i progesteronowego, z wyjątkiem nowotworów o dużej dynamice i z gwałtownie narastającymi objawami [3–5]. U chorych z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (*human epidermal growth factor receptor type 2* — HER2) skojarzenie leków ukierunkowanych molekularnie — anty-HER2

Tabela I. Badania kliniczne z randomizacją dotyczące podtrzymującej chemioterapii w uogólnionym raku piersi ujęte w metaanalizie Gennari i wsp. [10]

Autor	Rok ¹	N	Schemat leczenia	TAM ²
Coates i wsp. [11]	1987	308	AC lub CMF (3x) →OR→ cykle przerywane vs do PD	NIE
Harris i wsp. [12]	1990	43	Mitoksantron (4x) →OR zakończenie leczenia vs do PD	NIE
Muss i wsp. [13]	1991	145	FAC (6x) vs FAC (6x) →OR→CMF (12x)	TAK
Ejlertsen i wsp. [14]	1993	359	FEC (8x) lub FEC (24x) vs do PD	TAK
Gregory i wsp. [15]	1997	107	VAC lub VEC lub MMM (6x) vs kolejne (6x)	NIE
Falkson i wsp. [16]	1998	195	Schematy z A (CAF×6) →CR→CMF(P)TAM/H do PD	TAK
French Epirubicin Study Group [17]	2000	417	FEC75 (11x) vs FEC100 (4x) →FEC50 (8x) vs FEC 100 (4x) do PD	NIE
Nooij i wsp. [18]	2003	204	CMF (6x) vs do PD	NIE
Gennari i wsp. [19]	2006	215	AP/EP (6/8x) →P (8x) lub do PD	TAK
Mayordomo i wsp. [20]	2009	180	E (3x) →TXL (3x) vs E (3x) →TXL (3x) →TXL do PD	NIE
Alba i wsp. [21]	2010	155	A (6x) →T(6x) →PLD (6x) vs obserwacja	NIE

¹ — rok publikacji wyników badania; ² — tamoksyfen z chemioterapią; AC — doksorubicyna i cyklofosfamid; CMF — cyklofosfamid, metoterksat, fluorouracyl; OR — *objective response*, odpowiedź obiektywna (CR, PR lub SD); CR — *complete response*, całkowita regresja; PR — *partial response*, częściowa regresja; SD — *stabilization of disease*, stabilizacja choroby; PD — *disease progression*, progresja choroby; FAC/FEC — fluorouracyl, doksorubicyna lub epirubicyna, cyklofosfamid; VAC/VEC — winkrystyna, doksorubicyna lub epirubicyna i cyklofosfamid; MMM — mitoksantron, metoterksat, mitomycyna C; PR — prednizon; H — Halotestin (fluoksymeteron); P — paklitaksel co 3 tygodnie; TXL — paklitaksel co tydzień; PLD — pegylowana liposomalna doksorubicyna

w skojarzeniu z chemioterapią lub hormonoterapią znacząco poprawia wyniki [3–5]. Z kolei w tzw. „potrójnie ujemnym” fenotypie raka piersi (ER/PgR/HER2-), a także w przypadku niepowodzenia hormonoterapii stosuje się chemioterapię. Do leków cytotoksycznych stosowanych w monoterapii lub w wielolekowych schematach wykorzystuje się najczęściej antracykliny, taksony, antymetabolity i leki alkilujące [3–5]. Liposomalna postać antracyklin — leków szeroko stosowanych w 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi — pozwala na zwiększenie ich kumulacyjnej dawki, bez zwiększenia ryzyka kardiotoxyczności [6–8]. Szczególnie istotne jest również leczenie wspomagające: profilaktyka nudności i wymiotów, powikłań hematologicznych, niepożądanych zdarzeń kostnych oraz postępowanie przeciwbólowe.

Koncepcja leczenia podtrzymującego

W podtrzymującej chemioterapii można zastosować przedłużone leczenie z wykorzystaniem pierwszorazowego schematu, z ewentualnym zmniejszeniem dawek lub wykorzystaniem tylko jednego z wcześniej stosowanych leków. Odminną koncepcją jest tzw. konsolidacja — „wcześniejsze wdrożenie leczenia 2. linii”, czyli zastosowanie innego leku lub schematu — mniej toksycznego lub/i bez ograniczeń wynikających z kumulacyjnej dawki [9]. W rozsiały raku piersi rola podtrzymującego leczenia była przedmiotem metaanalizy obejmującej 11 badań z randomizacją, opublikowanych w latach 1987–2010, o zróżnicowanej metodologii, obejmujących łącznie 2269 niejednorodnych fenotypowo chorych na raka piersi (tab. I) [10]. W metaanalizie tej wykazano istotny wpływ leczenia podtrzymującego na wydłużenie czasu wolnego od progresji (*progression free survival* — PFS): HR = 0,64 (95% CI 0,55–0,76; p < 0,001) oraz, w mniejszym

stopniu, na całkowity czas przeżycia (*overall survival* — OS): HR = 0,91 (95% CI 0,84–0,99; p = 0,046, przy akceptowalnej toksyczności [10]. Wydaje się, że mniejsza korzyść w zakresie OS mogła wynikać z wpływu kolejnych linii leczenia w grupie kontrolnej, a z drugiej strony — z selekcji komórek chemoopornych w grupie otrzymujących podtrzymujące leczenie. W analizie podgrup nie wykazano wpływu na PFS i OS rodzaju chemioterapii, liczby kursów, zastosowania hormonoterapii u chorych z ekspresją receptorów steroidowych czy też okresu, w których przeprowadzono badanie [10]. Przeprowadzona w jednym z badań włączonych do metaanalizy ocena jakości życia chorych wykazała korzyść w odniesieniu do kontroli bólu, poprawy nastroju, apetytu i ogólnego samopoczucia w grupie chorych otrzymujących podtrzymującą chemioterapię [11]. Z kolei w innym z badań wykazano, że również w opinii lekarzy kontrola objawów związanych z chorobą nowotworową miała istotne znaczenie w utrzymaniu jakości życia chorych [18].

Podobne wyniki w zakresie wydłużenia PFS i OS wykazano w prospektywnym badaniu Korean Cancer Study Group BR07-02, w którym w 1. linii leczenia porównano 6 cykli chemioterapii zawierającej paklitaksel i gemcytabinę (PG) lub to samo leczenie kontynuowane do progresji. W ramieniu leczonym PG do progresji zysk w zakresie PFS wyniósł około 4 miesiące (7,5 vs 3,8 miesiąca; HR = 0,73 (95% CI 0,55–0,97); p = 0,026), a OS około 9 miesięcy (32,3 vs 23,5 miesiąca; HR = 0,65 (95% CI 0,42–0,99); p = 0,047) [22]. Analiza podgrup wykazała, że korzyść z leczenia odniosły zwłaszcza chore w wieku do 50 lat, z fenotypem nieluminalnym raka piersi i wyższym zaawansowaniem choroby, a jednocześnie z lepszą odpowiedzią na chemioterapię. Co prawda, w ramieniu z wydłużonym leczeniem częściej występowała neutropenia, ale nie miało to wpływu na jakość życia chorych [22].

Dowody pośrednie na korzyść podtrzymującej chemioterapii pochodzą również z ostatnio opublikowanych badań III fazy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi CEREBEL i CLEOPATRA [23–25]. W obu badaniach 1. linia chemioterapii w połączeniu z leczeniem anty-HER2 kontynuowana do progresji choroby lub nietolerancji leczenia pozwoliła na wydłużenie PFS, a w badaniu CLEOPATRA — znacząco wydłużyła OS [23–25].

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań oraz ich metaanaliza wskazują na korzyść kliniczną związaną z kontynuacją pierwszorazowej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi. Podtrzymująca chemioterapia wydłuża czas do progresji i czas przeżycia, a przy tym nie obniża (a czasem poprawia) jakość życia. Uzasadnione wydaje się kontynuowanie leczenia do wystąpienia progresji lub toksyczności, bez wstępnego określania łącznej liczby cykli. Decyzja dotycząca kontynuacji leczenia powinna uwzględniać rodzaj zastosowanego leku lub schematu, tolerancję leczenia i jego efekt, a także świadomą wolę chorej.

Dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

e-mail: rdt@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 2 lipca 2015 r.

Na podstawie wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, 10–11 kwietnia 2015 roku.

Piśmiennictwo

1. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10 Suppl 3: 20–29.
2. Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Ann Oncol* 2011; 22: 1000–1010.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 25: 1871–1888.
4. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Bilewicz B i wsp. Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Tom I. Gdańsk: Via Medica; 2013, 211–263.
5. www.nccn.org.
6. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444–1454.
7. Rafiath SM, Rasul M, Lee B i wsp. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 10.
8. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M i wsp. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440–449.
9. Duchnowska R. Consolidation therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78: 439–444.
10. Gennari A, Stockler M, Puntoni M i wsp. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2144–2149.
11. Coates A, Gebbski V, Bishop JF i wsp. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317: 1490–1495.
12. Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J i wsp. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitozantrone) for advanced breast cancer. *Lancet* 1990; 335: 186–190.
13. Muss HB, Case LD, Richards F 2nd i wsp. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991; 325: 1342–1348.
14. Ejlersten B, Pfeiffer P, Pedersen D i wsp. Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 527–531.
15. Gregory RK, Powles TJ, Chang JC i wsp. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2194–2197.
16. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ i wsp. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1669–1676.
17. French Epirubicin Study Group. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3115–3124.
18. Nooij MA, de Haes JC, Beex LV i wsp. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients, clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer* 2003; 39: 614–621.
19. Gennari A, Amadori D, De Lena M i wsp. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3912–3918.
20. Mayordomo J, Baena JM, Cirera P i wsp. Final results of a randomised trial on the role of maintenance chemotherapy with weekly paclitaxel for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 41s (abstr 1001).
21. Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M i wsp. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 169–176.
22. Park YH, Jung KH, Im SA i wsp. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1732–1739.
23. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B i wsp. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1564–1573.
24. Baselga J, Cortés J, Kim SB i wsp. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–119.
25. Swain SM, Baselga J, Kim SB i wsp. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734.