

Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Jakość życia chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych lapatynibem z kapecytabiną

Quality of life of patients with advanced breast cancer treated with lapatinib and capecitabine

Część informacji zawartych w niniejszym artykule przedstawiono w trakcie prezentacji wygłoszonej przez autora w sesji, której patronowała firma GSK, na Kongresie Edukacyjnym Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, który odbył się w Poznaniu w dniach 1–3 września 2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Piotr Potemski
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Katedry Onkologii, UM
 ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź
 Tel.: +48 (42) 689 54 31
 Faks: + 48 (42) 689 54 32
 e-mail: piotrpo@mp.pl

STRESZCZENIE

W odkrytym badaniu III fazy z randomizacją porównano lapatynib skojarzony z kapecytabiną do monoterapii kapecytabiną u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją HER2. Głównym punktem końcowym był czas do progresji. Stwierdzono znamiennej różnicę na korzyść leczenia skojarzonego (mediana 8,4 v. 4,4 miesiąca; HR = 0,49; 95% CI 0,34–0,71; p < 0,001). Jednak nie zaobserwowano różnicy w całkowitym czasie przeżycia. Ponieważ celem terapii paliatywnej jest wydłużenie czasu przeżycia lub poprawa jakości życia, opublikowano dwie odrębne analizy jakości życia chorych uczestniczących w tym badaniu. W pierwszej z nich użyto konwencjonalnej metody wykorzystującej kwestionariusze FACT-B i EQ-5D. Stwierdzono, że jakość życia chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną była zachowana. Metoda skorygowanego o jakość czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia (Q-TWIST) wykazała, że terapia skojarzona w porównaniu z kapecytabiną wpływa na istotne statystycznie wydłużenie Q-TWIST.

Słowa kluczowe: rak piersi, lapatynib, kapecytabina, jakość życia

ABSTRACT

A randomized, open-label, phase III trial compared lapatinib and capecitabine with capecitabine monotherapy in advanced, HER2-positive breast cancer. The primary end-point was time to progression and a significant difference in favour of combination therapy has been found (median 8.4 v. 4.4 months, HR = 0.49, 95% CI 0.34–0.71; p < 0.001). However, no advantage in an overall survival has been observed. As a goal of palliative therapy is the prolongation of overall survival or the improvement of quality of life, two separate quality of life analyses of patients treated in this trial have been published. The first one used conventional method based on FACT-B and EQ-5D questionnaires — quality of life was preserved in patients treated with lapatinib and capecitabine. The quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment (Q-TWIST) method showed that combined therapy resulted in statistically significant prolongation of Q-TWIST in a comparison with capecitabine alone.

Key words: breast cancer, lapatinib, capecitabine, quality of life

Wstęp

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (*health-related quality of life*) od wielu lat jest niemal stałym elementem badań klinicznych dotyczących nowych terapii przeciwnowotworowych. Jej przeprowadzenie pozwala na zbadanie wpływu leczenia na subiektywną jakość życia chorych. W tym celu opracowano wiele kwestionariuszy, które są wypełniane przez osoby uczestniczące w badaniach klinicznych. Do najbardziej znanych należą zaproponowany przez grupę EuroQoL formularz EQ-5D oraz amerykański kwestionariusz FACT (*The Functional Assessment of Cancer Therapy*) [1, 2].

Formularz EQ-5D (najnowsza wersja EQ-5D-5L) składa się z dwóch stron. Na pierwszej chory ocenia swój stan w odniesieniu do zdolności do poruszania się, zdolności do samoopieki, codziennej aktywności, bólu lub dyskomfortu oraz niepokoju lub depresji, wskazując na jedną z 5 możliwości najlepiej odpowiadającą swojemu samopoczuciu w każdym z wymienionych 5 obszarów. Na drugiej stronie znajduje się skala wizualno-analogowa obrazująca ogólnie rozumiany stan zdrowia — od najgorszego wyobraźalnego (0 pkt) do najlepszego (100 pkt). Analiza pierwszej strony formularza EQ-5D również jest ilościowa — wyborom dokonywanym przez chorych przypisuje się punkty od 1 do 5.

Aktualna, czwarta wersja ogólnego formularza FACT (FACT-G, *general*) zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). Wypełnienie kwestionariusza FACT-G zajmuje na ogół 5–10 min. Opracowano modyfikacje FACT dostosowane do oceny jakości życia chorych z różnymi rodzajami nowotworów, np. FACT-B (*breast*) dla chorych leczonych z powodu raka piersi [3]. Kwestionariusz FACT-B zawiera wszystkie pytania FACT-G uzupełnione o 14 dodatkowych (*Breast Cancer Subscale*) oceniających specyficzne aspekty życia chorych na raka piersi.

Dość często oceniając jakość życia chorych, wylicza się także FACT-TOI (*trial outcome index*) będący sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanów fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swoistej dla danego nowotworu.

Wadą powyższych metod opartych na sformalizowanych formularzach jest, poza subiektywizmem samej oceny, brak uwzględnienia czasu przeżycia chorych. Odmienne podejście do analizy jakości życia przyjęto, opracowując metodę TWIST (*time without symptoms of disease and toxicity*) — czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia [4]. TWIST jest czasem będącym różnicą między czasem wolnym od nawrotu (DFS,

disease-free survival) a czasem występowania objawów niepożądanych leczenia (TOX, *toxicity*):

$$\text{TWIST} = \text{DFS} - \text{TOX}$$

Bardzo istotny, oprócz samego czasu wolnego od objawów choroby, jest czas przeżycia od chwili wstąpienia nawrotu (REL, *relapse*). Konieczna była zatem modyfikacja uwzględniająca wszystkie składowe czasu przeżycia całkowitego i czas trwania toksyczności leczenia. Dodatkowo uwzględniono współczynniki, które mogły nadawać niejednakową wagę poszczególnym składowym — w ten sposób powstała metoda Q-TWIST (*quality-adjusted TWIST*), czyli skorygowanego o jakość czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia [5]. W metodzie tej czas ten jest obliczany następująco:

$$\text{Q-TWIST} = (\text{uTOX} \times \text{TOX}) + \text{TWIST} + (\text{uREL} \times \text{REL})$$

gdzie: uTOX — współczynnik wagi czasu trwania toksyczności leczenia; TOX — czas trwania toksyczności leczenia; TWIST — czas przeżycia bez objawów choroby i toksyczności (TWIST = DFS – TOX); uREL — współczynnik wagi czasu przeżycia po nawrocie; REL — czas przeżycia po nawrocie.

Współczynniki uTOX i uREL przyjmują wartości od 0 do 1 i są dobierane arbitralnie lub szacowane na podstawie danych uzyskiwanych z kwestionariuszy jakości życia. Toksyczność leczenia może być definiowana różnie — zwykle przyjmuje się, że oznacza występowanie objawów niepożądanych o nasileniu przynajmniej 3 stopnia. Czasami uwzględnia się wszystkie toksyczności związane z leczeniem. Można także nie uwzględniać tych, które nie powodują dolegliwości i nie wymagają leczenia (czyli nie mają znaczenia klinicznego), np. nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Zaletą analizy Q-TWIST jest niewątpliwie uwzględnienie efektywności terapii i występowania objawów niepożądanych. Aby jej dokonać, nie są potrzebne żadne kwestionariusze oceniające jakość życia, a jedynie dane dotyczące czasu przeżycia i czasu trwania objawów niepożądanych leczenia. Wynik analizy Q-TWIST zwykle jest przedstawiany w postaci średniej, a analiza różnicy między badanymi grupami chorych jest dokonywana analogicznie jak w tradycyjnej analizie przeżycia.

Pierwotnie metoda Q-TWIST została opracowana dla chorych na raka piersi leczonych uzupełniająco przez *International Breast Cancer Study Group* (wcześniej *Ludwig Group*) [6]. Ocena jakości życia bardzo często przeprowadzana jest jednak u pacjentów leczonych paliatywnie, u których uzyskanie całkowitej remisji nie jest częste. W analizie Q-TWIST u chorych na zaawansowane nowotwory zamiast DFS z czasem przeżycia bez objawów choroby utożsamiany jest czas wolny od

progresji (PFS, *progression-free survival*). Niestety jest to bardzo znacznym uproszczeniem i zwykle nie odpowiada rzeczywistości, ponieważ brak progresji choroby nowotworowej nie jest równoznaczny z brakiem objawów związanych z tą chorobą. Wzór pozwalający na obliczenie Q-TWIST jest taki sam, ale odpowiednio zmieniają się definicje jego trzech składowych:

- TWIST — czas przeżycia bez objawów choroby i toksyczności (TWIST = PFS – TOX);
- uREL — współczynnik wagi czasu przeżycia po progresji;
- REL — czas przeżycia po progresji.

Należy zauważyć, że dla wyniku analizy Q-TWIST bardzo duże znaczenie mają przyjęte wartości uTOX i uREL, co ilustruje tabela 1.

Skuteczność lapatynibu z kapecytabiną u chorych na raka piersi

Korzyść z dodania lapatynibu do kapecytabiny u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją HER2 wcześniej leczonych antracykliną, taksoidem i trastuzumabem oceniono w odkrytym badaniu III fazy [7–9]. Leczenie skojarzone porównano z monoterapią kapecytabiną. Głównym punktem końcowym był czas do progresji zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji nowotworu lub zgonu z powodu raka piersi, a pozostałymi PFS, całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*), odsetek odpowiedzi bezpośrednich, odsetek korzyści klinicznej (obiektywna odpowiedź lub trwająca przynajmniej pół roku stabilizacja) i bezpieczeństwo terapii.

Wyniki opublikowano w 2006 roku dla grupy 324 chorych [7], uaktualnienie 2 lata później [8], a ostateczna analiza OS dotyczyła 399 chorych i ukazała się w 2010 roku [9]. Stwierdzono różnicę zarówno w czasie do progresji (mediana 8,4 v. 4,4 miesiąca; HR = 0,49; 95% CI 0,34–0,71; $p < 0,001$), jak i PFS (8,4 v. 4,1 miesiąca; HR = 0,47; 95% CI 0,33–0,67; $p < 0,001$) na korzyść chorych leczonych lapatynibem. Odsetki odpowiedzi bezpośredniej (22 v. 14%; $p = 0,09$) i korzyści klinicznej nie różniły się istotnie. W grupie leczonej w sposób skojarzony znamiennej częściej obserwowano biegunkę (60 v. 39%), bóle przy połykaniu (11 v. 3%) i wysypkę (27 v. 15%). W publikacji, która ukazała się w 2008 roku, potwierdzono wydłużenie czasu do progresji (6,2 v. 4,3 miesiąca; HR = 0,57; 95% CI 0,43–0,77; $p < 0,001$) i wykazano istotne różnice w częstości odpowiedzi bezpośredniej (24 v. 14%; $p = 0,017$) oraz odsetku korzyści klinicznej (29 v. 17%; $p = 0,008$).

Ostateczna analiza przeżycia wykazała, że OS był podobny (75,0 v. 64,7 tygodnia; HR = 0,87; 95% CI 0,71–1,08; $p = 0,210$). Należy wspomnieć, iż mimo że projekt badania nie zakładał zmiany terapii po stwierdzeniu progresji, w chwili kiedy przerwano rekrutację

do badania 36 chorych stosujących pierwotnie samą kapecytabinę otrzymało dodatkowo lapatynib (tylko u 1 chorej wcześniej wystąpiła progresja) — leczenie lapatynibem zastosowano zatem u 18% chorych z grupy kontrolnej. Kiedy osoby te w ogóle wyłączono z analizy przeżycia, uzyskano istotną różnicę w OS (75,0 v. 56,4 tygodnia; HR = 0,78; 95% CI 0,62–0,97; $p = 0,023$). Takie postępowanie może jednak zaniżyć czas przeżycia grupy kontrolnej. Z kolei analiza przeżycia, w której obserwacje dla tych chorych traktowano w chwili zmiany ramienia badania jako niekompletne, nie wykazała istotnego wpływu lapatynibu na OS. Wykonano także analizę metodą regresji logistycznej, uwzględniającą zarówno zmianę ramienia badania, jak i inne czynniki prognostyczne (stan sprawności ogólnej, obecność przerzutów do wątroby, liczbę miejsc przerzutów), która sugerowała, że podanie aktywnego leku po stwierdzeniu progresji w grupie kontrolnej (*cross-over*) może wpływać na zmniejszenie względnego ryzyka zgonu [9].

Omawiane badanie III fazy, mimo osiągnięcia głównego punktu końcowego, nie wykazało w sposób bezsporny, że zastosowanie lapatynibu wydłuża OS. Ponieważ chore leczone w sposób skojarzony częściej doświadczały niektórych działań niepożądanych, bardzo ważna, w kontekście wprowadzenia tego leku do praktyki klinicznej, stała się ocena jakości życia.

Analiza jakości życia chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną

Ocena konwencjonalna

Chore uczestniczące w badaniu III fazy wypełniały kwestionariusze FACT-B i EQ-5D [10]. Wyliczono punktową wartość FACT-B, FACT-G, FACT-TOI i EQ-5D w trakcie trwania badania (przed rozpoczęciem leczenia, co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, później co 12 tygodni i w chwili zakończenia terapii). Nie stwierdzono istotnych różnic w tak ocenionej jakości życia między chorymi leczonymi w sposób skojarzony i chorymi otrzymującymi wyłącznie kapecytabinę, choć dla większości badanych wskaźników zarysowała się nieznaczna tendencja w kierunku jej poprawy u osób otrzymujących lapatynib.

Analiza Q-TWIST

Czas TOX zdefiniowano jako czas trwania objawów niepożądanych w stopniu przynajmniej 3, począwszy od randomizacji aż do wystąpienia progresji choroby; jeśli u chorej stwierdzono więcej niż 1 objaw nie wpływało to na obliczoną wartość TOX [11]. Dokonując analizy, założono, że uTOX i uREL przyjmują wartości zmienia-

Tabela 1. Znaczenie przyjętych wartości uTOX i uREL dla wyniku analizy Q-TWIST

Table 1. Importance of assumed values of uTOX and uREL on a result of Q-TWIST analysis

uTOX	uREL	Q-TWIST
1,0	1,0	Całkowity czas przeżycia (OS, <i>overall survival</i>)
1,0	0	Czas wolny od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>).
0	1,0	Czas wolny od progresji i objawów niepożądanych (TWIST) + czas przeżycia po progresji
0	0	Czas wolny od progresji i objawów niepożądanych (TWIST)

Tabela 2. Oszacowanie współczynników w analizie Q-TWIST na podstawie jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D

Table 2. Assessment of utility values of Q-TWIST analysis based on quality of life in EQ-5D questionnaire

Współczynnik	Lapatynib + kapecytabina	Kapecytabina
uTOX	0,60	0,59
uTWIST	0,66	0,66
uREL	0,41	0,44

jące się od 0 do 1,0, co 0,25 (łącznie daje to 25 możliwych kombinacji). Średnia wartość TOX (bez uwzględnienia współczynników) u chorych leczonych w sposób skojarzony wynosiła 1,7 tygodnia (1,5 tyg. w grupie otrzymującej samą kapecytabinę), TWIST — 32,1 tygodnia (21,3 tyg.), a REL — 19,0 tygodnia (26,6 tyg.). Istotne różnice dotyczyły zarówno TWIST, jak i REL.

Po uwzględnieniu współczynników uTOX i uREL istotną statystycznie różnicę w Q-TWIST na korzyść chorych leczonych lapatynibem uzyskano dla 20 ich kombinacji — różnica w średnich wynosiła 5,4–11,1 tygodnia. Dla wartości uTOX i uREL wynoszących 0,5 (co może być interpretowane jako zrównanie 2 dni życia z obecnymi objawami niepożądanymi lub życia po progresji z 1 dniem życia bez progresji i objawów niepożądanych) różnica wynosiła 7,2 tygodnia. Wynik analizy Q-TWIST był natomiast podobny niezależnie od wartości uTOX, jeśli przyjęto, że uREL wynosi 1,0.

U chorych, które wypełniły EQ-5D, na podstawie uzyskanego wyniku oszacowano wartości współczynników uTOX i uREL, a także współczynnika określającego wagę jakości życia w czasie TWIST (uTWIST), co przedstawiono w tabeli 2.

Ponieważ w analizie Q-TWIST zakłada się, że jakość życia w TWIST jest referencyjna (tzn. uTWIST = 1,0), dokonano normalizacji uzyskanych wartości współczynników, przypisując uTWIST wartość 1,0; uTOX wyniósł wtedy 0,90, a uREL — 0,65. Przy takim założeniu różnica w Q-TWIST wyniosła 6,1 tygodnia i także była istotna statystycznie.

Podsumowanie

Konwencjonalna analiza jakości życia chorych uczestniczących w badaniu III fazy porównującym skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną do samej kapecytabiny wykazała, że jakość życia chorych leczonych lapatynibem jest przynajmniej taka sama (ale nie istotnie lepsza) jak osób otrzymujących tylko kapecytabinę. Trudno jednak uznać to za wystarczający argument przemawiający za wartością kliniczną takiej terapii, ponieważ nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych. W tym kontekście wynik analizy Q-TWIST ma bardzo duże znaczenie, ponieważ pokazuje, że chore leczone w sposób skojarzony istotnie dłużej zachowują dobrą jakość życia.

Powstaje oczywiście pytanie, jaka różnica w Q-TWIST może być uznana za istotną klinicznie? Sugeruje się powiązanie jej z OS w grupie kontrolnej — różnica większa niż 15% OS ma być, a wynosząca 10–15% OS może być, istotna klinicznie [12]. Mediana OS chorych leczonych kapecytabiną wyniosła, w chwili wykonywania analizy Q-TWIST, 66,6 tygodnia [8]. Wartość 10% to 6,7 tygodnia, a 15% to 10 tygodni. Jedynie dla 5 kombinacji uTOX i uREL, wtedy gdy uREL wynosił 0 (czyli nie uwzględniono w ogóle czasu przeżycia po progresji), różnica Q-TWIST może być uznana za z pewnością istotną klinicznie, a dla kolejnych 10 kombinacji (uREL 0,25 lub 0,5) za najprawdopodobniej istotną klinicznie.

Zaprezentowane wyżej podejście, uznające wartość 10% OS grupy kontrolnej za próg korzyści klinicznej, bywa krytykowane, ponieważ ocena wartości zysku w Q-TWIST może zależeć od długości życia — 10% u chorych żyjących 2 miesiące (czyli 6 dni) jest czymś innym niż ten sam odsetek u chorego żyjącego 3 lata (3,6 mies.) [13]. Niemniej jednak całkowity subiektywizm i dowolność w ocenie tego, co klinicznie istotne, z pewnością nie sprzyjają podejmowaniu racjonalnych decyzji dotyczących implementacji danego leku do praktyki klinicznej [14].

Należy pamiętać, że zastosowanie analizy Q-TWIST do oceny leczenia paliatywnego jest sporym uproszczeniem wynikającym głównie z tego, że zarówno w okresie przed progresją, jak i po progresji pacjent może doświad-

czać objawów wynikających z choroby nowotworowej. Innymi słowy, zwykle niedoszacowana jest jakość życia po progresji, które może być niekiedy znacznie dłuższe niż TWiST. W takich sytuacjach dyskusyjne jest przypisywanie mu takiego samego współczynnika jak dla czasu przeżycia z objawami niepożądanymi przynajmniej 3. stopnia. Trudno bowiem zgodzić się z założeniem, że jakość życia chorych żyjących np. rok od stwierdzenia progresji jest przez cały ten czas jednakowo zła.

Jak zatem interpretować przedstawione wyniki analiz jakości życia chorych na raka piersi leczonych lapatynibem z kapecytabiną? Częstsze występowanie niektórych objawów niepożądanych nie przekłada się na pewno na pogorszenie jakości życia chorych leczonych schematem dwulekowym. Analiza Q-TWiST wskazuje natomiast, że kobiety te dłużej zachowują dobrą jakość życia w porównaniu z osobami otrzymującymi tylko kapecytabinę. To, czy stwierdzone różnice w Q-TWiST należy uznać za istotne klinicznie, pozostaje kwestią indywidualnej oceny.

Piśmiennictwo

1. http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documents/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L.pdf.
2. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G. i wsp. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 570–579.
3. Brady M.J., Cella D.F., Mo F. i wsp. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 974–986.
4. Gelber RD, Goldhirsch A. A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1772–1779.
5. Glasziou P.P., Simes R.J., Gelber R.D. Quality adjusted survival analysis. *Stat. Med.* 1990; 9: 1259–1276.
6. Gelber R.D., Goldhirsch A., Cavalli F. Quality-of-life-adjusted evaluation of adjuvant therapies for operable breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 621–628.
7. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
8. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 533–543.
9. Cameron D., Casey M., Oliva C. i wsp. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase 3 randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924–934.
10. Zhou X., Cella D., Cameron D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 577–589.
11. Sherrill B., Amonkar M.M., Stein S. i wsp. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2008; 99: 711–715.
12. Revicki D.A., Feeny D., Hunt T.L., Cole B.F. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual. Life Res.* 2006; 15: 411–423.
13. Stephens R. Clinically important differences in Q-TWiST — one TWiST too many? *Qual. Life Res.* 2006; 15: 425–426.
14. Revicki D.A., Feeny D., Hunt T.L., Cole B.F. Clinically important differences in Q-TWiST: one TWiST too many or TWiST and shout? *Qual. Life Res.* 2006; 15: 427–428.