Aleksandra Łacko, Rafał Matkowski

Katedra Onkologii, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Leczenie chorych na raka piersi w podeszłym wieku

Breast cancer therapy in elderly

Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii
Akademii Medycznej we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
e-mail: olalacko@wp.pl

STRESZCZENIE

Kobiety w wieku powyżej 65 roku życia stanowią obecnie około 50% chorych na raka piersi. W porównaniu z pacjentkami młodszymi wskaźniki umieralności w tej grupie są wyższe. Prawdopodobnymi przyczynami tego stanu rzeczy są późne rozpoznanie i współistnienie poważnych chorób ograniczających możliwości leczenia przeciwnowotworowego, a także chorobowość i umieralność związana z przyczynami pozanowotworowymi. Niepokojący jest fakt, że kobiety w starszym wieku częściej leczy się suboptymalnie. Dotyczy to także chorych, u których możliwe jest prowadzenie radykalnego leczenia. Wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych jednoznacznie wskazują na korzyści z terapii zarówno paliatywnej, jak i radykalnej. Wydaje się, że istotnymi czynnikami, które powinny być uwzględniane w wyborze metod leczenia, są indywidualnie oszacowane ryzyko jego powikłań, zakres korzyści w kontekście oczekiwanej długości życia oraz preferencje chorych.

Słowa kluczowe: rak piersi, podeszły wiek, leczenie przeciwnowotworowe

ABSTRACT

Currently, almost 50% of all breast cancer occur in women older than 65 years of age. In comparison to younger women, mortality in elderly patients is higher. The situation may be explained by late diagnosis, comorbidities which significantly limit treatment options, but also non-cancer specific morbidity and mortality. It has been observed that elderly women are often treated suboptimally, even if radical treatment is indicated. Results of clinical and observational studies provide convincing evidence that older patient may benefit from antineoplastic therapy. While discussing possible treatment options, it seems reasonable to consider individually assessed risk of adverse effects, magnitude of benefits with regard to life expectancy and patient's preferences.

Key words: breast cancer, elderly patients, anticancer treatment

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 3, nr 1, 16–22
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Wiek stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Nowotwór ten rozpoznaje się u zaledwie 7–8% kobiet poniżej 40 roku życia. Mediana wieku chorych na raka piersi wynosi około 60 lat, a wydłużenie oczekiwanej długości życia stwierdzane w większości krajów uprzemysłowionych sprawia, że obecnie już co druga chora na raka piersi należy do arbitralnie wydzielonej na podstawie wieku kalendarzowego kategorii „osób starszych". Umieralność wśród chorych na raka piersi w podeszłym wieku jest wyższa niż w populacji młodszej (41% *vs.* 59%, odpowiednio dla kobiet < 65 i ≥ 65 roku życia) [1]. Należy bardzo ostrożnie interpretować wskaźniki przeżycia w populacji chorych w starszym wieku, ponieważ umieralność tylko pośrednio odpowiada wynikom leczenia. Istnieje wiele przyczyn gorszego rokowania u chorych na raka piersi w podeszłym wieku. Istotne znaczenie mają chorobowość i umieralność niezwiązane z chorobą nowotworową. W populacji osób w starszym wieku prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn jest

wysokie i często trudno je oszacować. W metaanalizie potwierdzono, że czas przeżycia chorych w wieku powyżej 65 roku życia okazał się znamiennie krótszy w następstwie występowania umieralności niezwiązanej z rakiem piersi [2].

Wyniki badań obserwacyjnych świadczą o tym, że kobiety w podeszłym wieku uczestniczą w niewielkim zakresie w badaniach przesiewowych i paradoksalnie mają mniejszy dostęp do opieki medycznej. Na przykład przesiewowe badania mammograficzne istotnie rzadziej obejmują chore w starszym wieku [3]. Dlatego raka piersi rozpoznaje się u kobiet starszych w wyższym stopniu zaawansowania. Niepokojące są obserwacje wskazujące, że kobiety w starszym wieku częściej leczy się suboptymalnie, zwłaszcza pacjentki spełniające warunki leczenia radykalnego. Niewątpliwie na kwalifikację do leczenia i jego jakość wpływają gorsza tolerancja i ryzyko powikłań, co dotyczy wszystkich metod. Jednocześnie nowotwory piersi u tych kobiet częściej wykazują cechy korzystnego rokowania — ekspresję receptorów dla steroidowych hormonów płciowych, niską frakcję proliferacyjną, cechy diploidalności, prawidłową ekspresję białka p53, brak ekspresji receptora dla naskórkowych czynników wzrostu [4, 5]. Różnorodność populacji chorych w starszym wieku stanowi częściowe wytłumaczenie braku wzorców postępowania terapeutycznego w tej grupie. Kolejnym istotnym czynnikiem jest niewystarczająca liczba wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwnowotworowego wśród kobiet starszych.

Najbardziej wartościowe informacje pochodzą z badań klinicznych, do których nabór chorych w podeszłym wieku ograniczają wstępnie przyjęte kryteria włączenia do protokołów nierzadko bezpośrednio dyskwalifikujące osoby powyżej 70 roku życia lub pośrednio poprzez ograniczenia związane na przykład z obecnością chorób towarzyszących. Istotne znaczenie mają także osobiste przekonania badaczy i pacjentów. Chorym w starszym wieku rzadziej proponuje się udział w badaniach lub częściej spotyka się on z odmową z powodu obaw związanych z ryzykiem wynikającym z leczenia. W analizie danych z badań przeprowadzonych przez *South West Oncology Group* (SWOG) w latach 1993–1996 wykazano, że kobiety 65-letnie lub starsze stanowiły 9% uczestników badań klinicznych i 49% wszystkich chorych z rozpoznaniem raka piersi [6]. Obecnie w założeniach wielu protokołów badań przyjmuje się większy udział kobiet w podeszłym wieku. Ponadto, trwają próby kliniczne dotyczące wyłącznie tej grupy wiekowej, mimo że wciąż jest niewiele dostępnych badań tego rodzaju.

Starzenie się jest procesem bardzo indywidualnym i wiek metrykalny nie powinien być jedynym kryterium obiektywnym w ustalaniu wskazań do leczenia. Ocena osób w starszym wieku powinna obejmować rozpoznanie współistniejących chorób i obecnie przyjmowanych leków, ocenę stanu sprawności i odżywienia, identyfikację zespołów geriatrycznych oraz określenie warunków socjoekonomicznych. W oszacowaniu wskaźnika ryzyka i korzyści zasadnicze znaczenie ma ocena przewidywalnej długości życia, rezerw czynnościowych oraz ryzyka wystąpienia powikłań leczenia przeciwnowotworowego [7–9].

Leczenie chirurgiczne

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że chore w starszym wieku są znacznie rzadziej poddawane radykalnemu leczeniu chirurgicznemu oraz terapii oszczędzającej. Na przykład w analizie kanadyjskiej wykazano, że chore powyżej 70 roku życia w porównaniu z kobietami młodszymi znamiennie rzadziej poddawano zabiegom kwadrantektomii z limfadenektomią (76,7% *vs.* 86,3%; $p < 0{,}0001$) [10]. Decyzja o zaniechaniu leczenia chirurgicznego jest zwykle spowodowana ryzykiem zarówno dotyczącym powikłań chirurgicznych, jak i związanym ze znieczuleniem ogólnym. Minimalizują je nowe, bezpieczne metody znieczulania [11]. Podejmuje się próby ograniczenia zakresu zabiegów chirurgicznych, na przykład rezygnując z limfadenektomii. W badaniu *International Breast Cancer Study Group* 10–93 wykazano, że u chorych w wieku 60 lat i starszych z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi bez klinicznie podejrzanych pachowych węzłów chłonnych, które leczy się uzupełniająco tamoksyfenem, radykalna terapia chirurgiczna bez limfadenektomii pachowej jest postępowaniem o porównywalnej skuteczności i zapewnia lepszą jakość ich życia [12]. Tego rodzaju zabiegi zmniejszają ryzyko powikłań pooperacyjnych w postaci bólu kończyny, ograniczenia jej ruchomości oraz obrzęków limfatycznych. Metodą alternatywną wobec limfadenektomii jest biopsja węzła wartowniczego (SNB, *sentinel node biopsy*). W ostatnich latach SNB zastępuje limfadenektomię, tym samym zmniejszając liczbę powikłań związanych z tym zabiegiem w dużej grupie chorych.

Radioterapia

Radioterapię stosuje się u chorych na raka piersi w ramach postępowania uzupełniającego po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym lub mastektomii oraz w terapii paliatywnej [13]. Wartość napromieniania uzupełniającego oceniała *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) w populacji chorych w wieku powyżej 70 roku życia z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi w pierwszym stopniu zaawansowania [14]. Chore losowo przydzielono do grupy poddawanej uzupełniającej radioterapii i leczeniu tamoksyfenem lub grupy otrzymującej wyłącznie tamoksyfen. Wykazano znamienne

zmniejszenie ryzyka wznowy w grupie napromienianej (4% *vs.* 1%; p < 0,001). Nie stwierdzono natomiast wpływu radioterapii na wskaźniki całkowitego przeżycia. Obecnie przygotowywane są wyniki analizy amerykańskiej bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), która oceni skuteczność napromieniania w populacji chorych w podeszłym wieku.

Hormonoterapia

Hormonoterapia jest wartościową metodą leczenia uzupełniającego oraz w stadium uogólnienia, ponieważ większość przypadków raka piersi rozpoznawanych u chorych w podeszłym wieku wykazuje hormonozależność.

Wyniki metaanalizy EBCCTG (*Early Breast Cancer Collaborative Trialist' Group*) wskazują na znamienne korzyści w następstwie 5-letniego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem u chorych w wieku powyżej 70 roku życia. Zastosowanie selektywnych modyfikatorów receptora dla estrogenów (SERM, *selective estrogen receptor modifiers*), do których należy tamoksyfen, wiąże się z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwiększającym się z wiekiem. Ponadto, stymulacja receptorów dla estrogenów obecnych w błonie śluzowej macicy może być przyczyną powstania raka trzonu macicy. Natomiast leki z grupy SERM dzięki agonistycznemu działaniu na receptory hormonalne w tkance kostnej spowalniają procesy osteopenii i zapobiegają osteoporozie. Leki hormonalne nowej generacji (inhibitory aromatazy, fulwestrant), które są pozbawione działania agonistycznego na poziomie receptora estrogenowego, charakteryzuje porównywalna lub wyższa skuteczność i odmienny profil toksyczności [16–21]. W badaniach randomizowanych wykazano większy odsetek koagulopatii i zachorowań na raka trzonu macicy wśród chorych leczonych tamoksyfenem i większą częstość powikłań kostnych (złamań) w grupach leczonych inhibitorami aromatazy [18, 21]. Wśród leczonych inhibitorami aromatazy stwierdzano także większą częstość hipercholesterolemii i powikłań kardiologicznych [16–21]. Konieczne są dalsze badania, aby ustalić wpływ leczenia inhibitorami aromatazy na chorobowość w zakresie układu sercowonaczyniowego.

Niezależnie od wymienionych zastrzeżeń, inhibitory aromatazy i inne leki stosowane w hormonoterapii raka piersi są ogólnie dobrze tolerowane i stanowią preparaty z wyboru u chorych na hormonozależnego raka piersi.

Chemioterapia

Ze względu na obniżone rezerwy czynnościowe związane z wiekiem i obciążenie współistniejącymi chorobami oraz zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków cytotoksycznych chemioterapia pozostaje terapią zarezerwowaną dla chorych, które wyczerpały możliwości leczenia hormonalnego, oraz dla chorych na raka hormononiezależnego. Szczególnie trudne są decyzje dotyczące zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, ponieważ postępowanie to w założeniu zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zgonu, natomiast niemożliwe jest monitorowanie jego skuteczności. Dotyczy to zwłaszcza chorych z dużym ryzykiem nawrotu (np. zajęcie wielu pachowych węzłów chłonnych, nadekspresja receptora HER2) i rakiem hormononiezależnym. W tej grupie wybór metod leczenia jest ograniczony i poza zaniechaniem systemowego leczenia uzupełniającego chemioterapia pozostaje postępowaniem z wyboru.

Skuteczność chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi wykazano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych i potwierdzono w ich metaanalizie [2, 22–25]. Chore w podeszłym wieku stanowią niewielki odsetek wszystkich uczestniczących w próbach klinicznych, co skłania do ostrożnego formułowania wniosków na podstawie metaanaliz dotyczących stosowania chemioterapii w tej grupie. Z kolei brak danych i względne kryteria definiujące „wiek podeszły" powodują, że zalecenia z St. Gallen i wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) nie ustalają arbitralnie górnej granicy wieku, w którym nie jest wskazane stosowanie chemioterapii uzupełniającej.

Niejasny pozostaje przede wszystkim zakres korzyści z uzupełniającej chemioterapii. W grupie chorych poniżej 40 roku życia chemioterapia prowadzi do względnego zmniejszenia rocznego ryzyka nawrotu o 40% i ryzyka zgonu o 29%, natomiast wśród kobiet powyżej 70 roku życia ryzyko to jest mniejsze o odpowiednio 12% i 13% [22]. Podkreśla się, że mała liczebność grupy badanej (zaledwie około 1% wszystkich chorych) nie pozwala na wiarygodne określenie korzyści dotyczących przeżycia. W metaanalizie randomizowanych badań CALGB, prowadzonych w latach 1975–1999, w której wykazano korzyści z chemioterapii uzupełniającej, nie stwierdzono związku między wiekiem pacjentek a czasem przeżycia wolnym od choroby. W tej retrospektywnej analizie chore w wieku powyżej 70 roku życia stanowiły zaledwie 2% (159) badanej populacji [2]. Wobec ograniczonych dowodów pochodzących z badań randomizowanych wartościowym źródłem informacji mogą być populacyjne badania obserwacyjne. W 2005 roku ukazały się 3 publikacje przygotowane na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER, w których analizie poddano chore na raka piersi w wieku powyżej 65 roku życia, leczone przeciwnowotworowo w latach 1992–1999. Chemioterapii poddano 10,9% (4500) chorych z grupy 41 390 kobiet spełniających warunki analizy [26–28]. Stwierdzono wzrost częstości stosowania chemioterapii

uzupełniającej, które w ocenianej dekadzie się podwoiło (7,4% w 1991 roku *vs.* 16,3% w 1999 roku) [27]. Ważną obserwacją jest również stwierdzenie faktu częstszego wykorzystania schematów leczenia z udziałem antracyklin. Połowa chorych (52,5%) otrzymywała chemioterapię według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl) i niemal tyle samo (41,3%) chorych poddawano leczeniu z zastosowaniem antracyklin. Aż 30,4% kobiet w podeszłym wieku otrzymywało taksoidy w leczeniu uzupełniającym [27]. Korzyści ze stosowania chemioterapii nie zależały od wieku lub rodzaju schematu, natomiast dotyczyły grupy chorych z rakiem hormononiezależnym oraz przerzutami w pachowych węzłach chłonnych. W analizie zbiorczej, która objęła wszystkie chore (rak hormonozależny i hormononiezależny, węzły chłonne bez lub z przerzutami w ocenie patologicznej), nie wykazano statystycznie znamiennych korzyści z uzupełniającej chemioterapii [26, 27]. Dopiero analiza podgrup pozwoliła zidentyfikować grupę odnoszącą największe korzyści z leczenia, do której należą chore z hormononiezależnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych. Ta podgrupa budzi największe zainteresowanie, ponieważ nie istnieją inne (poza trastuzumabem) opcje leczenia, które można by zaproponować tym chorym. Wymienione czynniki świadczą o zwiększonym ryzyku nawrotu, co skłania lekarzy i chore do zaakceptowania chemioterapii jako możliwej metody leczenia uzupełniającego. Ograniczenia badań obserwacyjnych są oczywiste i niemożliwe jest definitywne wykluczenie możliwości uzyskania korzyści z chemioterapii w innych podgrupach chorych.

Podejmuje się również próby stosowania chemioterapii metronomicznej samodzielnie lub w skojarzeniu z hormonoterapią. Chemioterapia metronomiczna polega na częstym podawaniu leków cytotoksycznych w małych dawkach, co zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych i przerywania leczenia. Tego rodzaju terapia może oddziaływać na komórki nowotworu pośrednio przez hamowanie angiogenezy, ponieważ zapewnia stałą ekspozycję wolniej proliferujących komórek śródbłonka na leki cytotoksyczne. Ze względu na bardzo dobrą tolerancję chore w starszym wieku wydają się dobrymi kandydatkami do chemioterapii metronomicznej. W badaniu II fazy porównującym skuteczność hormonoterapii letrozolem w skojarzeniu z cyklofosfamidem wobec leczenia wyłącznie letrozolem prowadzonego wśród chorych w wieku 70 lat i starszych stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi w grupie otrzymującej cyklofosfamid w schemacie metronomicznym (87,7% *vs.* 71,9%). W grupie leczonej letrozolem/cyklofosfamidem stwierdzono znacząco większe obniżenie ekspresji Ki67, wskaźnika proliferacji oraz czynnika wzrostu śródbłonka naczyń A (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) niż w grupie leczonych samym letrozolem, czego konsekwencją była niższa ekspresja Ki67 oraz VEGF-A w przetrwałym guzie [29].

Toksyczność chemioterapii

W populacji chorych w starszym wieku dochodzi do obniżenia rezerw szpikowych oraz współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), co prowadzi do zwiększonego ryzyka toksyczności po stosowaniu leków o działaniu silnie mielosupresyjnym (np. doksorubicyny) lub wydalanych przez nerki (np. metotreksatu). Działanie to można minimalizować poprzez modyfikację dawek leków na podstawie GFR. W następstwie upośledzenia metabolizmu wątrobowego zależnego od enzymów systemu cytochromu P450 może dochodzić do nasilenia toksyczności leków alkilujących (np. cyklofosfamidu) oraz antymetabolitów (np. fluorouracylu) [7, 8]. Upośledzenie wchłaniania oraz obniżony katabolizm pochodnych fluoropirymidynowych może odpowiadać za ich gorszą tolerancję i niepełne procesy naprawcze DNA w tkankach zdrowych [7, 8]. Do związanych z wiekiem powikłań chemioterapii należą: neutropenia, zapalenie błon śluzowych, kardiomiopatia, neuropatia obwodowa i niedokrwistość. Wielu autorów podkreśla konieczność zapobiegania niedokrwistości w tej populacji chorych, ponieważ zwiększa ona ryzyko wystąpienia innych objawów mielosupresji po zastosowaniu inhibitorów topoizomeraz (antracyklin, pochodnych podofilotoksyny oraz kamptotecyny), a także wobec częstych u osób w starszym wieku zaburzeń przepływów naczyniowych (czynnik ryzyka niedotlenienia mięśnia sercowego i zawału serca) [9].

Większą toksyczność leczenia potwierdzają również dane z badań klinicznych. W doświadczeniu Crivellari i wsp. [30] wykazano większą częstość występowania powikłań hematologicznych oraz związanych z uszkodzeniem błon śluzowych (biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej) u chorych w wieku 65 lat lub starszych, poddawanych chemioterapii według schematu CMF [30]. W metaanalizie badań randomizowanych CALGB umieralność związana z leczeniem była znacząco większa u chorych w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z kobietami młodszymi (2% *vs.* 0,5%) [2]. Du i wsp. [31] ocenili toksyczność chemioterapii u 35 060 chorych na raka piersi, wykazując, że u 6,3% tej populacji konieczna była hospitalizacja z powodu neutropenii, gorączki neutropenicznej, trombocytopenii i innych powikłań związanych z leczeniem. Częstość hospitalizacji nie wiązała się jednak z wiekiem, natomiast wykazano jej korelację ze schorzeniami współistniejącymi oraz stosowaniem antracyklin [31].

Niezależnie od podkreślanych powszechnie obaw przed toksycznością antracyklin stwierdza się ich coraz częstsze wykorzystanie. Informacje na temat częstości i nasi-

lenia powikłań kardiologicznych po leczeniu antracyklinami są sprzeczne. W badaniu, które przeprowadzili Dees i wsp. [32], oceniającym stosowanie uzupełniającej chemioterapii według schematu AC (doksorubicyna i cyklofosfamid) w grupie chorych w wieku 65 lat lub starszych, stwierdzono podobną jak u pacjentek młodszych częstość występowania działań niepożądanych oraz podobny stopień upośledzenia wskaźników jakości życia związanych z leczeniem. Natomiast w analizie Doyle'a i wsp. [28], przeprowadzonej na podstawie danych z bazy SEER zebranych w latach 1992–1999, w grupie 5 575 chorych poddawanych chemioterapii uzupełniającej wykazano wzrost ryzyka wystąpienia kardiomiopatii, niewydolności układu sercowo-naczyniowego oraz innych chorób serca u kobiet otrzymujących chemioterapię w porównaniu z grupą chorych niepoddawanych leczeniu (odpowiednio, współczynniki względnego ryzyka 2,48 przy 95-procentowym przedziale ufności 2,10–2,93 i 1,38 przy 95-procentowym przedziale ufności 1,25–1,52). Ryzyko kardiomiopatii wzrastało 3-krotnie w pierwszym roku terapii, zwłaszcza w podgrupie kobiet leczonych antracyklinami; co więcej, nawet po 5-letniej obserwacji nadal było o 50% większe niż u chorych nieleczonych. Także pacjentki leczone według schematu CMF były narażone na zwiększone ryzyko powikłań kardiologicznych. Obserwacje z tej analizy wskazują na konieczność starannego monitorowania układu sercowo-naczynowego przed, podczas i po zakończeniu leczenia oraz odpowiedniego doboru chorych do leczenia schematami chemioterapii o wyższej intensywności i obciążonych ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieją możliwości poprawy wskaźnika terapeutycznego antracyklin przez modyfikację schematu leczenia (podawanie dawek frakcjonowanych) lub wybór mniej kardiotoksycznych postaci leków (np. epirubicyny bądź postaci liposomalnych doksorubicyny).

Stosowanie odpowiednio dobranej chemioterapii uzupełniającej u starszych kobiet z rozpoznaniem raka hormononiezależnego jest obecnie oceniane w randomizowanym badaniu klinicznym *Chemotherapy Adjuvant Study for Women at Advanced Age*, prowadzonym przez *Breast International Group* (CASA).

Leczenie trastuzumabem

Trastuzumab stosuje się w leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 w stadium choroby uogólnionej i jej wczesnym okresie (terapia uzupełniająca). Trudności z ustaleniem ewentualnych wskazań do leczenia chorych w podeszłym wieku wynikają przede wszystkim z braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu w tej populacji. Spośród chorych uczestniczących w badaniach *National Surgical Breast and Bowel Project* (NSABP) B-31 oraz *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831 tylko 16% ukończyło 60 lat, a kryteria wyłączenia z badania obejmowały choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie [33]. Leczenie trastuzumabem wiąże się z ryzykiem powikłań kardiologicznych i istnieje obawa, że ich częstość może być większa u chorych w starszym wieku. Wyniki analiz określających czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego są sprzeczne. W analizie badań NSABP B-31 [33] i *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006 [34] wiek okazał się niezależnym czynnikiem wystąpienia tych powikłań, podczas gdy w analizie *Cardiac Review and Evaluation Commitee* [35] oraz badaniu obserwacyjnym *MD Anderson Cancer Center* [36] nie stwierdzono takiej zależności. Wykazano natomiast, że ryzyko kardiotoksyczności zwiększają choroby mięśnia sercowego (np. wady zastawkowe, choroba wieńcowa) oraz inne (np. cukrzyca). Schorzenia te występują z większą częstością w populacji osób w starszym wieku. Jak należało się spodziewać, odsetek chorych z powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego w badaniach klinicznych mieścił się w granicach 1,7–4,7%, natomiast w badaniach obserwacyjnych (dłuższe stosowanie trastuzumabu — mediana > 20 miesięcy) w mniej wyselekcjonowanej populacji okazał się wielokrotnie wyższy (15,6% w stopniu drugim i 10,9% w stopniu trzecim) [36]. Wobec braku informacji na temat odległych następstw leczenia trastuzumabem obserwacje te potwierdzają konieczność starannego doboru kandydatek do tego rodzaju leczenia [37].

Przedmiotem dyskusji jest predykcyjne znaczenie wieku dla prawdopodobieństwa uzyskania korzyści w następstwie stosowania trastuzumabu. W badaniu *Herceptin Adjuvant* (HERA) prowadzonym przez *Breast International Group* 01–01 chore w wieku powyżej 60 roku życia stanowiły około 16% ogólnej populacji [34]. Analiza podgrup wykazała, że chore z tej kategorii wiekowej nie odnosiły znamiennych korzyści; istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby było natomiast udziałem pacjentek w pozostałych grupach wiekowych. Jednak ze względu na niewielki odsetek chorych w starszym wieku w całej populacji badanej nie można w sposób ostateczny rozstrzygnąć kwestii wartości leczenia trastuzumabem osób w podeszłym wieku. W tym zakresie konieczne są dalsze badania.

Prawdopodobnie bardziej precyzyjna ocena wskazań do uzupełniającego leczenia trastuzumbem oraz wiarygodne określenie ryzyka kardiotoksyczności będą związane z wykorzystaniem markerów molekularnych. Przykładem znaczenia czynników o charakterze molekularnym jest wykazanie większego prawdopodobieństwa uzyskania korzyści terapeutycznych u chorych z amplifikacją genów *HER2* i *C-MYC*, u których w ba-

daniu NSABP B-31 stosowano chemioterapię i trastuzumab, w porównaniu z chorymi poddawanymi wyłącznie chemioterapii [38].

Wnioski

Uogólnianie wniosków z badań randomizowanych wiąże się z ryzykiem odnoszenia wyników leczenia stwierdzanych w bardzo starannie wyselekcjonowanych grupach chorych (dobry stan ogólny, wysoki stopień sprawności, brak poważnych chorób ograniczających prowadzenie toksycznego leczenia) do nieporównywalnej, przeciętnej populacji pacjentów w tej grupie wiekowej. Chore w podeszłym wieku odnoszą korzyści z leczenia przeciwnowotworowego, chociaż ich zakres i powikłania są inne niż u chorych młodszych. Wykazano korzyści z postępowania radykalnego (leczenie chirurgiczne, radioterapia, systemowe leczenie uzupełniające) i paliatywnego w tej grupie. U chorych na raka hormonozależnego (ekspresja receptorów hormonalnych) nie budzi wątpliwości wykorzystanie hormonoterapii, która jest najlepiej tolerowaną metodą leczenia systemowego, niezależnie od zaawansowania choroby. Chociaż częstość stosowania chemioterapii uzupełniającej u chorych w podeszłym wieku w ostatnich latach wzrasta, to nadal jest ona wykorzystywana w ograniczonym zakresie. Opublikowane w 1993 roku wyniki badania wykazały, że tylko 35% chorych na raka piersi w wieku powyżej 65 roku życia proponowano chemioterapię [39]. Co więcej, pacjentki z tej grupy 2-krotnie częściej niż młodsze rezygnowały z leczenia w obawie przed działaniami niepożądanymi chemioterapii. Wiele dowodów świadczy o skuteczności uzupełniającej chemioterapii u chorych w podeszłym wieku, zwłaszcza z rakiem hormononiezależnym i zajęciem pachowych węzłów chłonnych. Niewątpliwie propozycję stosowania chemioterapii należy poprzedzić staranną oceną pacjentek, z uwzględnieniem chorób towarzyszących i zespołów geriatrycznych. W wyborze leczenia uzasadnione wydaje się stosowanie schematów chemioterapii o jak najniższej toksyczności, a zwłaszcza pozbawionych ryzyka wystąpienia poważnych powikłań. Decyzja dotycząca podjęcia leczenia uzupełniającego u chorych w wieku podeszłym jest trudna. Nie można kwestionować faktu, że toksyczność terapii jest w tej grupie większa, a ryzyko wystąpienia powikłań (np. po leczeniu antracyklinami) pozostaje duże nawet po wielu latach od zakończenia leczenia. Współistnienie innych schorzeń znacząco ogranicza możliwości wykorzystania wielu leków cytotoksycznych i prowadzenie leczenia w należnej intensywności dawki. Jednak przy przewidywanej długości życia statystycznej Polki wynoszącej około 78 lat chora 70-letnia w dobrym stanie ogólnym, u której rozpoznano raka piersi w stadium operacyjnym, ma przed sobą kilkanaście lat życia. Chemioterapia uzupełniająca, zwłaszcza wobec braku innych opcji leczenia, obniżając o kilkanaście procent ryzyko nawrotu choroby i zgonu, może się przyczynić do przedłużenia życia takiej pacjentki. Wyniki analizy Mussa i wsp. [2] świadczą o tym, że chore odnoszą korzyści niezależnie od wybranego schematu, co uzasadnia rozważania schematów o możliwie najlepszym profilu tolerancji.

Rosnąca liczba chorych na raka piersi w podeszłym wieku sprawia, że ustalenie optymalnego postępowania w tej grupie nabiera coraz większego znaczenia. Wymaga to uzyskania dowodów z badań klinicznych obejmujących bardziej jednolite grupy chorych w starszym wieku, a także dobrze przeprowadzonych badań obserwacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Ries L.A.G., Eisner A., Kosary C.L. i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http:/" seer. cancer.gov/csr/1975 2002.
2. Muss H.B., Woolf S., Berry D. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005; 293: 1073–1081.
3. Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G. i wsp. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J. Clin. Oncol. 2003; 19: 3580–3587.
4. Diab S.G., Elledge R.M., Clark G.M. i wsp. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 550–556.
5. Trimble E.L. Cancer biology and aging. ASCO Educational Book. 2000; 96–98.
6. Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J. i wsp. Underpresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 2061–2067.
7. Balducci L., Extermann M. A practical approach to the older patients with cancer. Curr. Probl. Cancer 2001; 25: 1–76.
8. Balducci L. General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology — NCCN Proceedings 2000; 221–227.
9. Repetto L., Balducci L. A case for geriatric oncology. Lancet Oncol. 2002; 3: 289–297.
10. Hebert-Croteau N., Brisson J., Latreille J. i wsp. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early breast carcinoma in elderly women. Cancer 1999; 85: 1104–1113.
11. Berger D.H., Roslyn J.J. Cancer surgery in the elderly. Clin. Geriat. Med. 1997; 13: 119–141.
12. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10–93. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 337––344.
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1444–1455.
14. Hughes K.S., Schnaper L., Berry D. i wsp. Lumpectomy plus tamoxifen with and without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 971––977.
15. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 351: 1451–1467.
16. ATAC Trialists Group. Anastrozole Alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment in postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359: 2131–2139.
17. ATAC Trialists Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60–62.
18. Howell A on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the 'Arimidex'

(anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. Breast Cancer Res. Treat. 2003; 82 (supl. 1): 27.
19. Howell A., Cuzick J., Baum M. i wsp. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60–62.
20. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. i wsp. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA17. J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97: 1262–1271.
21. Subar M., Goss P.E., Thomsen T., Banke-Bochita J. Effects of steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors (AIs) on markers of bone turnover and lipid metabolism in healthy volunteer. J. Clin. Oncol. 2004; 23: 734 (a8038).
22. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on reccurence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365: 1687–1717.
23. Clarke M. The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Groups reviews of the treatment for women with breast cancer. American Society of Clinical Oncology. Educational Book 2003; 751–758.
24. Cufer T. Adjuvant therapy of breast cancer: update. Ann. Oncol. 1999; 10 (supl. 6): 129–137.
25. Huria A. Adjuvant therapy for breast cancer in older women. ASCO Educational Book 2006; 286–287.
26. Elkin E.B., Hurria A., Mitra N. i wsp. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in population based observational cohort. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 2757–2764.
27. Giordano S.H., Duan Z., Kuo Y. i wsp. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 2750–2756.
28. Doyle J.J., Neugut A.I., Jacobson J.S. i wsp. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 8597–8605.
29. Bottini A., Generali D., Brizzi M. Randomized trial of letrozole and letrozole plus metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3623–3628.
30. Crivellari D., Bonetti M., Castiglione-Gertsh M. i wsp. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breastc Cancer Study Group Trial VII. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 1412–1422.
31. Du X.L., Osborne C., Goodwin J.S. Population based assessment of hodpitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 4636–4642.
32. Dees E.C., O'Reilly S., Goodman S.N. i wsp. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Cancer Invest. 2000; 18: 521–529.
33. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1673–1684.
34. Piccard-Gebhard M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1659–1672.
35. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. i wsp. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 1215–1221.
36. Guarneri V., Lenihan D., Valero V. i wsp. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 4107––4115.
37. Perez E., Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 322–329.
38. Kim C., Bryant J., Horne Z. i wsp. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with coamplifcation of HER2 and cMYC suggests proapoptotic function of dysregulated cMYC *in vivo*. Breast Cancer Res. Treat. 2005; 94 (supl. 1): 46.
39. Newcomb P.A., Carbone P.P. Cancer treatment and age: patients perspectives. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85: 1580–1584.