

Preferencje i możliwości leczenia chorych na raka piersi w Polsce – analiza kwestionariusza

Elżbieta Senkus-Konefka, Marcin Sinacki,
Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem

Wśród uczestników odbywającej się w dniach 14-16 kwietnia 2005 w Falentach IV Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi” przeprowadzono ankietę określającą wybór postępowania w wybranych przypadkach raka piersi, w których „medycyna oparta na dowodach naukowych” nie wyznacza jednoznacznych standardów. Składała się ona z dziewięciu pytań „wielokrotnego wyboru”. W ankiecie udział wzięło 67 lekarzy. W pracy omówiono wyniki ankiety.

Preferences and treatment possibilities for patients with breast cancer in Poland – questionnaire analysis

A survey was conducted among participants of the 4th Conference “Diagnostics and Treatment of Breast Cancer” held in Falenty, Poland on 14-16 April 2005. Participants were asked to choose management for selected cases of breast cancer, in which there are no precise answers in terms of evidence based medicine. The questionnaire consisted of nine questions. Sixty-seven participants filled in the questionnaire. Current paper describes the results of the survey.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie, medycyna oparta na faktach

Key words: breast cancer, management, evidence-based medicine

Wstęp

Rozwój onkologii klinicznej i nauk biologicznych powoduje, że na wybór metody leczenia chorych na raka piersi wpływa coraz więcej czynników klinicznych, patologicznych i biologicznych. W wyborze tym istotne są także preferencje i przekonania chorych oraz możliwości ośrodka leczącego. Postępująca złożoność procesu decyzyjnego sprawia, że w codziennej praktyce pojawia się coraz więcej sytuacji kontrowersyjnych, w których brak jest jednoznacznych dowodów naukowych umożliwiających optymalny wybór postępowania.

Celem naszej ankiety było zbadanie opinii polskich onkologów i lekarzy innych specjalności zajmujących się leczeniem raka piersi odnośnie wybranych sytuacji klinicznych, w których „medycyna oparta na dowodach naukowych” (*evidence based medicine*) nie dostarcza jednoznacznych odpowiedzi.

Metoda

Wśród uczestników odbywającej się w dniach 14-16 kwietnia 2005 w Falentach IV Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi” przeprowadzono ankietę określającą wybór postępowania

w 9 przypadkach raka piersi, w których – naszym zdaniem – nie da się jednoznacznie wskazać najlepszej metody postępowania. Ankieta zawierała dane krótko charakteryzujące uczestnika: wiek, płeć, posiadane specjalizacje (w tym specjalizacje w trakcie realizacji) i miejsce pracy. Osoby wypełniające ankietę mogły zachować anonimowość.

Analiza ankiety

Ogólna charakterystyka uczestników ankiety

Na ankietę odpowiedziało 67 osób. Niektórzy ankietowani nie udzielili odpowiedzi na wszystkie pytania. Ogólna charakterystyka respondentów przedstawiona jest w Tabeli I. Ze względu na niewielką liczebność ankietowanej grupy, nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej wyników, uwzględniającej charakterystykę uczestników ankiety (wiek, płeć, specjalizacja itp.). Wyniki ankiety przedstawione zostały zwykłą czcionką, a komentarze autorów – kursywą.

Przypadki przedstawione w ankiecie

1. U 30-letniej kobiety, której matka w wieku 40 lat zachorowała na raka piersi, wykonano badania genetyczne stwierdzające mutację genu *BRCA1*. Proponowane postępowanie:

Tab. I. Ogólna charakterystyka uczestników ankiety

Charakterystyka uczestników ankiety		N
Specjalizacja	Onkologia kliniczna	37
	Radioterapia onkologiczna	17
	Chirurgia onkologiczna	11
	Choroby wewnętrzne	9
Płeć	Kobiety	40
	Mężczyźni	27
Wiek (lata)	≤30	8
	31-40	29
	41-50	14
	>50	11
	Nie podano	5
Ośrodek	Klinika/Ośrodek Onkologiczny	35
	Przychodnia/Szpital	31

- Kastracja chirurgiczna i amputacja obu piersi
- Wyłącznie amputacja piersi
- Wyłącznie kastracja
- Tamoksyfen przez 5 lat
- Ścisła obserwacja

Spośród 67 ankietowanych 58 osób (87%) wybrało ścisłą obserwację, 6 (9%) – kastrację chirurgiczną, 2 (3%) – kastrację chirurgiczną i amputację piersi, a 1 (1%) – tamoksyfen przez 5 lat. Prawdopodobieństwo wyboru poszczególnych opcji nie zależało od płci, wieku, specjalizacji i miejsca pracy ankietowanych.

- W kontrolnym badaniu mammograficznym u 44-letniej kobiety stwierdzono mikrozwłknięcia na obszarze ok. 1,5 cm. W pobranym fragmencie tkankowym rozpoznano przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) w II stopniu zróżnicowania. Zmianę wycięto bez marginesu tkanek zdrowych. Proponowane postępowanie:
 - Amputacja piersi metodą Patey'a
 - Amputacja prosta
 - Napromienianie piersi
 - Poszerzenie zakresu wycięcia w celu uzyskania marginesów wolnych od nowotworu i napromienianie
 - Wyłącznie poszerzenie marginesów
 - Tamoksyfen

Spośród 67 ankietowanych większość (43 osoby, 65%) zaproponowała poszerzenie zakresu wycięcia celem uzyskania wystarczających marginesów tkanek zdrowych, a następnie napromienianie, 18 (27%) – wyłącznie poszerzenie zabiegu, 3 (5%) – napromienianie piersi, a 2 (3%) – amputację prostą. Udział osób, które wybrały opcję „d” i „e” był zbliżony jedynie w grupie onkologów klinicznych (odpowiednio 49% i 41%) oraz grupie wiekowej 41-50 (odpowiednio 43% i 43%).

- 67-letnia kobieta po amputacji piersi sposobem Patey'a z powodu raka przewodowego w stopniu T2N1, w badaniu histopatologicznym: II stopień w skali Richardsona-Blooma (R-B), receptor estrogenowy (ER) dodatni w 70% komórek, receptor progesteronowy

(PgR) dodatni w 40% komórek, HER2 ujemny, przerzuty w 2 spośród 16 usuniętych pachowych węzłów chłonnych, powinna otrzymać:

- Chemioterapię CMF, następnie hormonoterapię
- Chemioterapię opartą na antracyklinach, następnie hormonoterapię
- Tamoksyfen
- Inhibitor aromatazy
- Napromienianie i hormonoterapię

Spośród 67 ankietowanych 45 osób (67%) zaproponowało chemioterapię wg schematu CMF, a następnie hormonoterapię, 11 (16%) – chemioterapię opartą na antracyklinach, a następnie hormonoterapię, 6 (9%) – napromienianie i hormonoterapię, a 5 (8%) – tamoksyfen. Prawdopodobieństwo wyboru poszczególnych opcji nie zależało od płci, specjalizacji i miejsca pracy ankietowanych. Jedynie w grupie wiekowej ≤30 lat wyższy (50%) był udział osób, które wybrały opcję „b”.

- Czy u chorej bez innych czynników zwiększających ryzyko nawrotu silna ekspresja HER2 (3+) stwierdzona po podjęciu decyzji o zastosowaniu w leczeniu uzupełniającym chemioterapii CMF a następnie tamoksyfenu, wpłynie na zmianę Twojej decyzji?
 - Tak, zastosuję chemioterapię opartą na antracyklinach
 - Tak, zastąpię tamoksyfen inhibitorem aromatazy
 - Tak, zastosuję chemioterapię opartą na antracyklinach i zastąpię tamoksyfen inhibitorem aromatazy
 - Nie

Spośród 67 ankietowanych u 27 osób (40%) wynik HER2 (3+) spowodowałby rezygnację ze schematu chemioterapii CMF na rzecz chemioterapii opartej na antracyklinach oraz dodatkowo zastąpienie tamoksyfenu inhibitorem aromatazy, u 25 (37%) zmiana dotyczyłaby jedynie zmiany schematu chemioterapii, 12 ankietowanych (18%) nie zmieniłoby decyzji o leczeniu uzupełniającym, a 3 (5%) zamieniłoby jedynie tamoksyfen na inhibitor aromatazy.

Nie zaobserwowano znaczących różnic w zależności od płci, wieku, specjalizacji czy miejsca pracy.

Zwraca tu uwagę (podobnie, jak w pytaniu 5) silne uwarunkowanie rodzaju proponowanej chemioterapii i hormonoterapii od stanu receptora HER2 (łącznie w 82% przypadków), podczas gdy w momencie przeprowadzania ankiety nadal aktualne były zalecenia St. Gallen 2003, które nie uwzględniały tego czynnika przy wyborze metody uzupełniającego leczenia [1].

- U 39-letniej miesięczkującej chorej po operacji oszczędzającej pierś (BCT) z powodu *Carcinoma ductale partim lobulare* II stopień w skali R-B, średnica guza 1,5 cm, ER dodatni w 70% komórek, PgR dodatni w 80% komórek, HER2 klinicznie niejednoznaczny (2+), brak przerzutów w 16 usuniętych węzłach chłonnych, jako leczenie uzupełniające powinno się zastosować:
 - Kastrację farmakologiczną + tamoksyfen
 - Chemioterapię CMF, następnie tamoksyfen

- c. Chemioterapię opartą na antracyklinach, następnie tamoksyfen
- d. Chemioterapię CMF, a po zakończeniu, o ile chora nadal miesiączkuje – kastrację farmakologiczną + tamoksyfen
- e. Uzależnić decyzję od wyniku oznaczenia HER2 metodą FISH.

Spośród ogółu ankietowanych 33 (50%) uzależniło swoją decyzję dotyczącą leczenia uzupełniającego od wyniku oznaczenia amplifikacji genu HER2 metodą FISH, 17 (26%) zaproponowało chemioterapię wg schematu CMF, a po zakończeniu, o ile pacjentka nadal będzie miesiączkowała – kastrację farmakologiczną i tamoksyfen, 9 (14%) – chemioterapię opartą na antracyklinach a następnie tamoksyfen, 5 (7%) – kastrację farmakologiczną i tamoksyfen, 2 (3%) – chemioterapię wg schematu CMF a następnie tamoksyfen. Wybór poszczególnych opcji nie zależał od płci, wieku, specjalizacji i miejsca pracy ankietowanych.

6. Jaka powinna być sekwencja chemio- i radioterapii u 44-letniej, miesiączkującej chorej, po operacji oszczędzającej piersi (BCT) z powodu *Ca lobulare* III stopień w skali R-B, średnica guza 2 cm, zatory z komórek nowotworowych w naczyniach guza, margines 0,5 cm, ER dodatni w 80% komórek, PgR dodatni w 10% komórek, HER2 ujemny, brak przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych?
 - a. Chemioterapia zawierająca antracykliny, następnie radioterapia
 - b. Radioterapia, potem chemioterapia oparta na antracyklinach
 - c. Chemioterapia CMF z jednoczasową radioterapią
 - d. Kastracja farmakologiczna + tamoksyfen z jednoczasową radioterapią
 - e. 3 cykle FAC – radioterapia – 3 cykle FAC

Spośród 67 ankietowanych 28 (42%) zaproponowało chemioterapię zawierającą antracykliny, następnie radioterapię, 13 (19%) – chemioterapię wg schematu CMF z jednoczasową radioterapią, 12 (18%) – 3 cykle chemioterapii wg schematu FAC, następnie radioterapię i kolejne 3 cykle chemioterapii wg schematu FAC, 9 (13%) – kastrację farmakologiczną i tamoksyfen z jednoczasową radioterapią, 5 (8%) – radioterapię a następnie chemioterapię opartą na antracyklinach. Prawdopodobieństwo wyboru poszczególnych opcji nie zależało od płci oraz miejsca pracy ankietowanych. Prawdopodobieństwo wyboru opcji „a” i „e” było zbliżone jedynie w grupie radioterapeutów (odpowiednio 29% i 35%), natomiast wśród osób w wieku poniżej 30 lat przeważała opcja „e” (38%).

7. Chora lat 55 otrzymała 6 kursów chemioterapii FAC z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi w stopniu T4bN1, ER dodatni w 80% komórek, PgR ujemny, HER2 ujemny. Uzyskano częściową remisję zmian (w badaniu mammograficznym naciek średnicy 3 cm, ustąpiły cechy naciekania skóry). Proponowane postępowanie:
 - a. Dodatkowo 3 kursy chemioterapii zawierającej taksoidy
 - b. Tamoksyfen
 - c. Inhibitory aromatazy
 - d. Napromienianie i hormonoterapia
 - e. Amputacja metodą *Patey'a*, uzupełniająca radioterapia, następnie hormonoterapia
 - f. BCT, następnie hormonoterapia

- a. Dodatkowo 3 kursy chemioterapii zawierającej taksoidy
- b. Tamoksyfen
- c. Inhibitory aromatazy
- d. Napromienianie i hormonoterapia
- e. Amputacja metodą *Patey'a*, uzupełniająca radioterapia, następnie hormonoterapia
- f. BCT, następnie hormonoterapia

62 (93%) spośród 67 ankietowanych zaproponowało amputację piersi metodą *Patey'a*, uzupełniająca radioterapię a następnie hormonoterapię, 3 (5%) – napromienianie i hormonoterapię, 1 (1%) – dodatkowo 3 kursy chemioterapii zawierającej taksoidy, 1 (1%) – BCT, a następnie hormonoterapię.

W tym przypadku przeważająca większość ankietowanych zaproponowała postępowanie zgodne z ogólnie przyjętym standardem w tej grupie chorych. Z powodu silnego przekonania lekarzy do celowości amputacji nigdy niestety nie udało się (i prawdopodobnie nie uda się w przyszłości) potwierdzić jej wartości w porównaniu z leczeniem zachowawczym [2].

8. Chora lat 40, 3 lata wcześniej leczona z powodu raka piersi T1N1, *Carcinoma ductale*, II stopień w skali R-B, ER dodatni w 60% komórek, PgR dodatni w 40% komórek, HER2 ujemny, przerzuty w 1 z 12 usuniętych węzłów chłonnych. Po amputacji otrzymała CMF a następnie tamoksyfen. W trakcie badania kontrolnego stwierdzono guz jajnika, usunięto przydatki i macicę. W jednym jajniku znaleziono guz średnicy 2 cm (h-p: *adenocarcinoma metastaticum*). Innych cech rozsiewu nie stwierdzono. Proponowane postępowanie:
 - a. Obserwacja
 - b. Chemioterapia z udziałem taksoidów
 - c. Chemioterapia z udziałem antracyklin
 - d. Inhibitor aromatazy
 - e. Chemioterapia dootrzewnowa

Spośród 67 ankietowanych 39 (58%) zaproponowało zastosowanie chemioterapii z udziałem antracyklin, 20 (30%) – chemioterapię z udziałem taksoidów, 4 (6%) – inhibitory aromatazy, a 4 (6%) – jedynie obserwację. Wybór opcji nie zależał o płci, wieku, specjalizacji oraz miejsca pracy ankietowanych.

Zwraca tu uwagę skłonność do wyboru agresywnego leczenia w uzupełnieniu usunięcia ogniska przerzutowego mimo braku dowodów skuteczności chemioterapii w takich sytuacjach. Istnieje oczywiście znaczne prawdopodobieństwo, że postępowanie to może poprawić wyniki leczenia, nadal jednak ma ono charakter typowo empiryczny [3, 4].

9. U 60-letniej chorej w rok po radykalnej amputacji piersi uzupełnionej CMF doszło do wznowy miejscowej w postaci ograniczonego guzka o średnicy 1,5 cm w obrębie blizny. ER (-), PgR (+) w 40% komórek. Proponowane postępowanie:
 - a. Wycięcie zmiany i napromienianie ściany klatki piersiowej
 - b. Napromienianie ściany klatki piersiowej

- c. Wycięcie zmiany, napromienianie ściany klatki piersiowej i chemioterapia
- d. Wycięcie zmiany, napromienianie ściany klatki piersiowej i hormonoterapia
- e. Hormonoterapia

Spośród 67 ankietowanych wszyscy zaproponowali wycięcie zmiany i napromienianie ściany klatki piersiowej. Różnice dotyczyły systemowego leczenia uzupełniającego. 37 osób (55%) zaproponowało jako leczenie uzupełniające hormonoterapię, 22 (33%) – chemioterapię, a 8 ankietowanych (12%) nie zastosowałoby leczenia uzupełniającego. Nie zaobserwowano istotnych trendów w zależności od płci, wieku, specjalizacji czy miejsca pracy.

Jest to klasyczna sytuacja, w której istnieje bardzo niewiele dowodów z randomizowanych badań klinicznych odnośnie skuteczności którejkolwiek z metod leczenia systemowego [5, 6]. Badanie EORTC 10920 oceniające wartość chemioterapii w uzupełnieniu leczenia miejscowego zostało przerwane z powodu niewystarczającego naboru chorych. Zagadnienie to jest obecnie przedmiotem innego badania randomizowanego (IBCSG 27-02).

Dyskusja

Pomimo braku formalnej analizy statystycznej, na podstawie przedstawionych danych można wysnuć kilka wniosków. Zgodnie z oczekiwaniami odpowiedzi na zadane pytania (z wyjątkiem jednego) nie były jednoznaczne, co najpewniej jest spowodowane brakiem ścisłych zaleceń w odniesieniu do przedstawionych sytuacji klinicznych. W większości przypadków nie zaobserwowano istotnych różnic w zależności od cech ankietowanych, co może świadczyć o ich jednolitym poziomie wykształcenia i zbliżonych zasadach postępowania. Zwracać uwagę może jedynie zaobserwowana w części pytań pewna odmiennosc odpowiedzi w najmłodszej grupie wiekowej, która może być wyrazem jej mniejszego doświadczenia klinicznego, ale może też świadczyć o większej skłonności młodych lekarzy do stosowania niestandardowych metod w sytuacji, kiedy brak jest powszechnie przyjętych zaleceń.

Podziękowania

Autorzy doniesienia dziękują wszystkim PT Kolegom za wypełnienie ankiety dotyczącej wyboru metody leczenia w przedstawionych sytuacjach klinicznych.

Dr med. Elżbieta Senkus-Konefka
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: elsenkus@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD i wsp. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.
2. Sinacki M, Jassem J, Van Tienhoven D. Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: A randomised phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail? *Eur J Cancer* 2005; 41: 2187-8.
3. Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU i wsp. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. *Breast J* 2002; 8: 2-9.
4. Juan O, Lluch A, de Paz L i wsp. Prognostic factors in patients with isolated recurrences of breast cancer (stage IV-NED). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 105-12.
5. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J i wsp. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 355-62.
6. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A i wsp. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2071-7.

Otrzymano i przyjęto do druku: 20 listopada 2005 r.