

## W zaawansowanym raku piersi nie należy kontynuować chemioterapii po progresji

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Podstawowym celem leczenia przerzutowego raka piersi jest wydłużenie czasu przeżycia przy zapewnieniu dobrej jakości życia i ograniczeniu objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Jednak optymalny czas trwania chemioterapii i wybór schematu leczenia, szczególnie I rzutu, pozostaje dyskusyjny. Nie ma również ostatecznych dowodów, że podtrzymująca chemioterapia wydłuża czas całkowitego przeżycia (OS). Wyniki metaanalizy badań, w których chore otrzymywały chemioterapię I rzutu o określonej wyjściowo liczbie kursów lub leczenie prowadzone do progresji, wykazały, że wydłużenie chemioterapii wiąże się ze zmniejszeniem o 36% ryzyka progresji w porównaniu z krótszą chemioterapią, ale wydłużenie OS było marginalne. Jedynym randomizowanym badaniem klinicznym, w którym udało się wykazać zysk w odniesieniu do wydłużenia mediany OS chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące, było badanie koreańskie, budzące z kolei wątpliwości merytoryczne. W każdym przypadku chemioterapii podtrzymującej znacząco wzrastał odsetek objawów niepożądanych. Ze względu na brak jednoznacznych dowodów na skuteczność podtrzymującej, paliatywnej chemioterapii, prowadzonej do progresji, dobór chorych do tej formy terapii powinien być ostrożny i poprzedzony rzetelną informacją o możliwych korzyściach i spodziewanych skutkach leczenia.

### Continuation of chemotherapy after progression of advanced breast cancer

The main purpose of metastatic breast cancer treatment is to prolong survival and preserve quality of life with reduction of the side effects associated with treatment. However, the optimal duration of chemotherapy and the choice of treatment regimen, especially first-line, remains debatable. There is also no conclusive evidence that maintenance chemotherapy prolongs overall survival (OS). A meta-analysis of trials that compared different chemotherapy durations in first-line treatment showed that the maintenance chemotherapy was associated with significant 36% reduction in the hazard of progression as compared with shorter chemotherapy duration. At the same time, longer chemotherapy was associated with marginally longer OS. The only randomised clinical trial to show significant OS benefit with maintenance chemotherapy was conducted in Korea. However, this trial evokes substantive doubts. In each case, the maintenance chemotherapy significantly increased the percentage of side effects. Due to the lack of conclusive evidence on the effectiveness of the maintenance, palliative chemotherapy continuing until disease progression. Patient selection for this form of therapy should be preceded by careful and reliable information about the possible benefits and the expected effects of treatment.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2016; 66, 1: 64–67

**Słowa kluczowe:** rak piersi, chemioterapia podtrzymująca, jakość życia

**Key words:** breast cancer, maintenance chemotherapy, quality of life

Wybór właściwej metody leczenia chorych na przerzutową postać raka piersi stanowi poważne wyzwanie dla większości onkologów. Pomimo znacznego rozwoju onkologii i stałego wprowadzania nowych leków uogólnienie choroby prawie zawsze prowadzi do śmierci, przy medianie przeżyć wynoszącej 2–3 lata [1]. W przypadku leczenia wczesnego raka piersi istnieją ściśle sprecyzowane zalecenia oparte na naukowych dowodach, natomiast leczenie postaci zaawansowanych nie jest poparte jednoznacznymi wynikami badań klinicznych, a co za tym idzie, konkretnymi wytycznymi. Należy mieć na uwadze, że jak w każdym przypadku paliatywnej terapii, podstawowym jej celem jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu do progresji przy zapewnieniu dobrej jakości życia i ograniczeniu objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Najwięcej kontrowersji dotyczy chorych, których guz charakteryzuje się brakiem lub bardzo niską ekspresją receptorów steroidowych i HER2, gdzie chemioterapia stanowi podstawową formę leczenia. Jednak optymalny czas trwania chemioterapii i wybór schematu leczenia, szczególnie I rzutu, pozostaje dyskusyjny. Wyniki kilku badań klinicznych sugerują, że ciągła chemioterapia prowadzona aż do progresji może wydłużyć czas trwania odpowiedzi, ale jej wpływ na czas przeżycia i jakość życia jest niejednoznaczny [2–4]. Niezdefiniowany jest również sam moment rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu. Należy także pamiętać, że nie ma żadnych dowodów, że wcześniejsze rozpoczęcie chemioterapii I rzutu u bezobjawowych chorych jest korzystniejsze od czekania na objawy choroby. Ostatnie zalecenia ESO-ESMO mówią, że wybór leków i optymalny czas leczenia powinien być rozważany indywidualnie z uwzględnieniem preferencji chorej [5].

Istnieje kilka możliwych scenariuszy odnoszących się do tzw. chemioterapii podtrzymującej; pierwszy z nich zakłada kontynuowanie chemioterapii po osiągnięciu najlepszej odpowiedzi (CR, PR, S) aż do progresji (P) lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych. W tym przypadku leczenie prowadzone jest cały czas tym samym schematem. Scenariusz drugi zakłada, że po osiągnięciu satysfakcjonującej odpowiedzi dalsze leczenie kontynuuje się schematem o mniejszej toksyczności, w tym także możliwe jest zastosowanie monoterapii. I w tym przypadku leczenie trwa do progresji choroby. Trzecia opcja, preferowana przeze mnie, to zaprzestanie leczenia po osiągnięciu dobrej odpowiedzi klinicznej i najczęściej po podaniu zdefiniowanej liczby kursów chemioterapii. Czas trwania przerwy w leczeniu jest również dyskusyjny i najczęściej przyjmuje się, że wznowienie leczenia powinno mieć miejsce albo w momencie progresji, albo pojawienia się objawów choroby. Są też zwolennicy koncepcji zakładającej z góry założony czas przerwy w leczeniu, np. 3-miesięcznej. Ten „darowany”, wolny od nawrotu choroby czas pozwala chorym na odpoczynek i nabranie sił przed dalszym leczeniem, ale też

umożliwia załatwienie ważnych życiowo spraw, a nawet zrealizowanie marzeń.

W 2006 roku zostały opublikowane wyniki dobrze zaprojektowanego badania MANTA 1, w którym chore na przerzutowego raka piersi, u których nie doszło do progresji choroby w trakcie leczenia I rzutu zawierającego antracyklinę i paklitaksel (6–8 kursów), były randomizowane do kontynuacji leczenia samym paklitaksellem w cyklu co trzytygodniowym lub poddane obserwacji [4]. U chorych z ekspresją estrogenowych receptorów było możliwe stosowanie hormonoterapii. Spośród 459 chorych zakwalifikowanych do pierwszego etapu leczenia indukcyjnego randomizację przeprowadzono u 255. Wyniki leczenia chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące i poddanych obserwacji w odniesieniu do czasu do progresji (PFS), jak i przeżyć całkowitych (OS) w obu grupach były prawie identyczne i wynosiły odpowiednio 8 i 9 miesięcy oraz 28 i 29 miesięcy. Hematologiczne i niehematologiczne (głównie neuropatie) objawy niepożądane związane z leczeniem podtrzymującym dotyczyły odpowiednio 26% i 56% chorych. Wyniki pośredniej analizy sprawiły, że badanie zamknięto przed czasem, podsumowując, że wydłużenie do progresji chemioterapii podtrzymującej nie poprawia wyników leczenia, natomiast generuje objawy niepożądane, pogarszające jakość życia leczonych chorych. Pięć lat później ta sama autorka opublikowała metaanalizę obejmującą 11 badań klinicznych, w których chore otrzymywały chemioterapię I rzutu o określonej wyjściowo liczbie kursów lub leczenie prowadzone do progresji [6]. Wydłużenie chemioterapii wiązało się ze zmniejszeniem o 36% ryzyka progresji w porównaniu z krótszą chemioterapią (HR 0,64; CI 0,55–0,76;  $p = 0,001$ ), ale wydłużenie OS było marginalne (HR 0,91; CI 0,84–0,99;  $p = 0,046$ ). Należy jednak zwrócić uwagę, że część z tych badań pochodziła z lat 90. ubiegłego wieku; tylko w trzech zastosowano taksoidy i nie oceniano toksyczności leczenia ani jakości życia.

Jedynym randomizowanym badaniem klinicznym, w którym udało się wykazać zysk w odniesieniu do wydłużenia mediany OS chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące, było badanie koreańskie z 2013 roku [7]. W I rzucie leczenia podawano sześć kursów chemioterapii (paklitaksel i gemcytabina), a następnie chore u których uzyskano stabilizację lub remisję, były randomizowane do kontynuowania dotychczasowej terapii lub do obserwacji. Bezwzględna różnica pomiędzy medianą czasu do progresji wynosiła 3,7 miesiąca na korzyść chorych leczonych podtrzymująco (HR 0,73 CI 0,55–0,97;  $p = 0,026$ ). Mediana OS dla chorych leczonych podtrzymująco i obserwowanych wynosiła odpowiednio 32,3 i 23,5 miesiąca (HR 0,65 CI 0,42–0,99;  $p = 0,047$ ). Największą korzyść z leczenia podtrzymującego odniosły chore młode, przed menopauzą, z przerzutami do narządów trzewnych i bez ekspresji hormonalnych receptorów. Pozornie logicznym wnioskiem

nasuwającym się z prezentowanego badania jest stwierdzenie, że chore na przerzutowego raka piersi powinny w I rzucie leczenia otrzymywać chemioterapię do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia, jednak bardziej wnikliwa analiza badania, szczególnie w kontekście wcześniej prezentowanych wyników Gennari, nasuwa kilka wątpliwości. Pierwsza dotyczy wyboru leczenia — większość chorych uczestniczących w przedstawianym badaniu miała dodatnie receptory estrogenowe, ale tylko 41% otrzymało uzupełniającą hormonoterapię, a u 20% zastosowano hormonoterapię w leczeniu choroby przerzutowej, podczas gdy zgodnie ze standardami powinna to być podstawowa forma terapii. Biorąc pod uwagę przedstawioną charakterystykę kliniczną uczestniczących w badaniu pacjentek, wydaje się, że blisko połowa z nich powinna być z powodzeniem poddana hormonoterapii. Ponadto chore mające ekspresję receptorów hormonalnych w ramieniu obserwacyjnym również nie otrzymywały hormonoterapii, co jest niezgodne z obowiązującymi standardami [8]. W podobnym, wcześniej prezentowanym badaniu Gennari wszystkie chore z dodatkowymi receptorami hormonalnymi otrzymywały podtrzymującą hormonoterapię, co pozwoliło na uzyskanie w ramieniu z leczeniem podtrzymującym znacznie dłuższego czasu do progresji niż w badaniu Parka (9 vs 3,8 miesiąca) [4]. Ponieważ mediana wieku kobiet uczestniczących w badaniu koreańskim była zdecydowanie niższa niż w innych tego typu badaniach, wydaje się, że wydłużenie chemioterapii mogło zwiększać efekt kastracyjny i w ten sposób wzmacniać działanie przeciwnowotworowe. Nie bez znaczenia jest również fakt, że aż 30% chorych leczonych podtrzymująco wycofało swoją zgodę na dalsze leczenie przede wszystkim ze względu na objawy niepożądane (neutropenię w stopniu  $\geq 3$  obserwowano u ponad 60% chorych).

Pomimo więc wcześniej przedstawionych, korzystnych dla leczenia podtrzymującego wyników uzyskanych przez autorów badania, zbyt wiele istniejących zastrzeżeń nie pozwala na uznanie przedstawionego schematu leczenia za mogący mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Jednocześnie należy pamiętać, że podejmowanie decyzji w oparciu o wyniki badań klinicznych zawsze musi być krytyczne, tym bardziej, że nie odzwierciedlają one rutynowej praktyki klinicznej, a badania negatywne są rzadziej publikowane [9].

Niezależnie od ewentualnych korzyści wynikających z wydłużenia PFS w leczeniu paliatywnym pierwszoplanową rolę odgrywa jakość życia (QoL). Niestety, tylko nieliczne badania III fazy zawierają ocenę tego parametru, często kwestionariusze wypełniane są niechlujnie, nierzadko przez członków rodziny. Stąd też należy sądzić, że częstość i nasilenie objawów wpływających na QoL, w tym związanych z leczeniem podtrzymującym, jest niedoszacowana i niewystarczająco dobrze raportowana. Podobnie jest z raportowaniem objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Według danych podanych przez Tanoca blisko

40% toksyczności nie jest odnotowywane w jakichkolwiek publikacjach [10].

Poważny problem stanowi również brak odpowiedniej komunikacji pomiędzy chorą a jej lekarzem. Zgodnie z obowiązującymi standardami lekarz powinien jasno przedstawić chorej jej sytuację zdrowotną i przedyskutować opcje leczenia, w tym również rokowanie. Wszyscy onkolodzy wiedzą, jak trudne i emocjonalne są to rozmowy. Według szacunkowych danych aż 80% chorych nie ma świadomości, że paliatywna chemioterapia może nie wyleczyć raka. Jak wynika z wielu opracowań, około 20%–40% chorych otrzymuje chemioterapię w ostatnim miesiącu życia, a 18% w ostatnich dwóch tygodniach [11–13]. Wyniki australijskiego badania wykazują, że jedynym czynnikiem predykcyjnym dla takich decyzji jest lekarz [11]. Wykazano również, że nadużycie leczenia onkologicznego ma niekorzystny wpływ na jakość życia, czas przeżycia i koszty. W obserwacyjnym badaniu obejmującym 1200 chorych, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej, stwierdzono, że chorzy, którzy w ostatnim miesiącu życia otrzymywali chemioterapię, mieli w porównaniu z chorymi nieleczonymi znamienne krótszy czas przeżycia od rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii do zgonu, częściej wymagali hospitalizacji spowodowanej powikłaniami leczenia i częściej umierali w szpitalu [14].

Podsumowując, uważam, że przy braku jednoznacznych dowodów na skuteczność podtrzymującej, paliatywnej chemioterapii prowadzonej do progresji i ze świadomością objawów niepożądanych związanych z leczeniem dobór chorych do tej formy terapii powinien być niezwykle ostrożny i poprzedzony rzetelną informacją o możliwych korzyściach i spodziewanych skutkach leczenia.

**Prof. dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz**

*Klinika Onkologii i Radioterapii GUM*

*ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk*

*e-mail: mwelej@gumed.edu.pl*

*Otrzymano i przyjęto do druku: 16 lipca 2015 r.*

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

#### **Piśmiennictwo**

1. Siegel R, Najshadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
2. Dixon AR, Jackson L, Chan SY i wsp. Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: a role for tumour markers? *Br J Cancer* 1993; 68: 181–185.
3. Nooq 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.
4. Gennari A, Amadori D, de Lena M i wsp.: Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3912–3918.
5. Cardoso F, Costa A, Norton L i wsp. ES-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23: 489–502.

6. Gennari A, Stockler M, Puntoni M i wsp. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29: 2011; 2144–2149.
7. 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.
8. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer (online), 2015.
9. Curt GA, Chabner BA. One on five cancer clinical trials is published: a terrible symptom — what's the diagnosis? *Oncologist* 2008; 13: 923–924.
10. Tannock I. Prezentacja na konferencji ESMO w Madrycie w 2014.
11. Kao S, Shafiq J, Vardy J i wsp. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 1555–1559.
12. Earle CC, Naville BA, Landrum MB i wsp. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* 2004; 22: 315–321.
13. Guerra-Pereira N, Cassiano F, Gandolfo P i wsp. Is breast cancer treatment in the end of life less aggressive? *J Palliat Care Med* 2014; 4: 2–6.
14. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH i wsp. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol* 2011; 22: 2375–2380.