

Jarosław Dyczka

Received: 14.10.2011

Accepted: 13.12.2011

Published: 30.12.2011

Systemowe leczenie rozsialego raka piersi bez nadekspresji HER2

Systemic treatment of disseminated HER2-negative breast cancer

Системное лечение диссеминированного рака молочной железы без сверхэкспрессии HER2

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Piotr Potemski, prof. UM
Correspondence to: Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel.: 42 689 54 31, faks: 42 689 54 32
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak piersi to najczęstsza choroba nowotworowa u kobiet i główna przyczyna zgonów związanych z nowotworami złośliwymi. Pacjentki z rozsiałym rakiem piersi stanowią zróżnicowaną grupę i wymagają różnych strategii postępowania. Zależy ona od wielu czynników, przede wszystkim od fenotypu raka (receptory steroidowe), stanu pacjentki, chorób współistniejących, dynamiki procesu nowotworowego, nasilenia objawów i preferencji chorej. W leczeniu rozsialego raka piersi uwzględnia się leczenie chemiczne, hormonalne oraz wspomagające i objawowe. U chorych z obecnością receptorów steroidowych, małą dynamiką procesu, lokalizacją zmian w tkankach miękkich lub kościach należy rozważyć przede wszystkim leczenie hormonalne. W tym rodzaju terapii stosuje się przede wszystkim antyestrogeny (tamoksyfen) jako leczenie I rzutu u kobiet premenopauzalnych, a u pacjentek po menopauzie tamoksyfen lub inhibitory aromatazy; rzadziej podaje się progestageny lub fulwestrant. Wymienione grupy leków są zwykle dobrze tolerowane i cechują się niewielką, lecz zróżnicowaną toksycznością. Chemioterapia pozostaje metodą zdecydowanie bardziej toksyczną i powinna być zarezerwowana dla kobiet z dużą dynamiką procesu nowotworowego, brakiem receptorów steroidowych, miąższową lokalizacją przerzutów lub brakiem efektu leczenia hormonalnego. Do najbardziej aktywnych cytostatyków w leczeniu raka piersi zaliczane są: taksoidy (docetaksel i paklitaksel), antybiotyki antracyklinowe (doksorubicyna i epirubicyna), winorelbina i kapecytabina. Najczęściej stosuje się schematy dwulekowe lub trójlekowe, ale uzasadniona jest również sekwencyjna monoterapia poszczególnymi lekami. Leczenie chemiczne związane jest z dużą liczbą objawów niepożądanych. Najczęściej występują nudności i wymioty, wypadanie włosów oraz uszkodzenie szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością lub małopłytkowością. Każdy sposób leczenia rozsialego raka piersi wymaga monitorowania zarówno objawów niepożądanych, jak i odpowiedzi według kryteriów RECIST.

Słowa kluczowe: rak piersi, choroba przerzutowa, chemioterapia, hormonoterapia, jakość życia

Summary

Breast cancer is the most frequent malignancy in the females and the main cause of malignancy-associated mortality. Patients with disseminated breast cancer are a heterogenous group and require different management strategies. This depends on several factors, first of all – tumor phenotype (steroid receptors), patient's performance, dynamics of the neoplastic process, severity of symptoms and patient's preferences. Treatment of disseminated breast cancer should include chemotherapy, hormonal therapy as well as supportive and symptomatic treatment. In patients with steroid receptors, low disease dynamics, localized lesions within soft tissues and bones, hormonal treatment should be considered in the first place. This type of therapy is based on antiestrogens (tamoxifen) as 1st line treatment in premenopausal women and tamoxifen or aromatase inhibitors in postmenopausal women; progestagens and fulvestrant are rarely administered. These classes of drugs are usually well tolerated and their toxicity is mild but variegated. Chemotherapy remains by far the most toxic modality and should be reserved for women with high dynamics of the disease, lack

of steroid receptors, interstitial metastases or not responding to hormonal treatment. Cytostatics most effective against breast cancer include taxoids (docetaxel and paclitaxel), anthracycline-derived antibiotics (doxorubicin and epirubicin), vinorelbine and capecitabine. Usually, two-drug or three-drug protocols are administered, although sequenced monotherapy using particular drugs is also justified. Chemotherapy is associated with an elevated incidence of adverse events, thereof the commonest are nausea and vomiting, hair loss and bone marrow aplasia, resulting in neutropenia, anemia and thrombocytopenia. Every type of treatment of disseminated breast cancer requires close monitoring of both adverse effects and therapeutic response according to the RECIST criteria.

Key words: breast cancer, metastatic disease, chemotherapy, hormone therapy, quality of life

Содержание

Рак молочной железы это самая часто встречаемая опухолевая болезнь у женщин и главная причина летальных исходов, связанных со злокачественными опухолями. Пациентки с диссеминированным РМЖ составляют дифференцированную группу и нуждаются в разных стратегиях лечения. Выбор зависит от многих факторов, прежде всего от фенотипа рака (стероидные рецепторы), состояния пациентки, сосуществующих болезней, динамики опухолевого процесса, интенсивности симптомов и предпочтений больной. В лечении диссеминированного РМЖ принимают во внимание применение химической, гормональной, вспомогательной и симптоматической терапий. У больных с наличием стероидных рецепторов, низкой динамикой процесса, локализацией изменений в мягких тканях или костях прежде всего рассматривают гормональное лечение. При таком виде терапии применяют в основном антиэстрогены (тамоксифен) в качестве лечения I линии у женщин пременопаузальных, а у пациенток после менопаузы тамоксифен или ингибиторы ароматазы; реже назначают прогестагены или фулвестрант. Названные группы лекарственных препаратов отличаются, как правило, хорошей переносимостью и небольшой, но дифференцированной токсичностью. Химиотерапия несомненно остается методом более токсичным и должна применяться у женщин с большой динамикой опухолевого процесса, отсутствием стероидных рецепторов, паренхиматозной локализацией метастазов или отсутствием эффекта после курса гормонального лечения. К самым активным цитостатикам в лечении РМЖ принадлежат: таксоиды (доцетаксел и паклитаксел), антрациклиновые антибиотики (доксорубин и эпирубицин), винорельбин и капецитабин. Чаше применяют двухпрепаратные или трехпрепаратные комбинации, но обоснованной является также секвенционная монотерапия отдельными лекарственными препаратами. Химиотерапия связана с большим количеством побочных эффектов. Самые частые это тошнота и рвота, выпадение волос и повреждение костного мозга, проявляющееся нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией. Каждый способ лечения диссеминированного РМЖ нуждается в мониторинге как побочных эффектов, так и ответов по критериям RECIST.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатическая болезнь, химиотерапия, гормонотерапия, качество жизни

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i główną przyczyną zgonów z powodu nowotworu. Ocenia się, że rocznie na całym świecie zapada na tę chorobę około 1 500 000, a umiera około 400 000 kobiet. W Polsce liczby te wynoszą odpowiednio 13 000 oraz 6000. Pacjentki bez nadekspresji receptora HER2 stanowią około 70-75% wszystkich chorych na raka piersi.

Rozsiany rak piersi może mieć charakter pierwotny (rozpoznany po raz pierwszy w stadium uogólnienia) lub nawrotowy, kiedy do rozsiewu lub nieoperacyjnej wznowy miejscowej dochodzi po pewnym czasie od leczenia w intencji radykalnego. Pierwsza grupa chorych stanowi około 10%, a druga około 20% wszystkich kobiet chorujących na raka piersi. Choć pacjentki te tworzą zróżnicowaną rokowniczo populację, rozsiany rak piersi jest obecnie chorobą nieuleczalną. Jego terapia ma charakter wyłącznie paliatywny, co nakazuje zachowanie dużego rozsądku przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Podstawowym celem leczenia paliatywnego jest poprawa jakości życia (zmniejszenie dolegliwości), a w następnym rzędzie wydłużenie czasu przeżycia (*overall survival*, OS). Niektóre metody terapeutyczne nie wpływają na czas całkowitego przeżycia,

Breast cancer is the most common malignant tumor in the females and also the leading cause of malignancy-associated mortality. As estimated, its annual incidence worldwide approaches 1.5 million, thereof about 400 000 women die. In Poland, respective values amount to 13 000 and 6000. Patients not expressing HER2 receptor account for about 70-75% of all breast tumor cases.

Disseminated breast cancer may be primary (first diagnosed at the phase of generalized disease) or recurrent, when dissemination or inoperable local recurrence develop some time after initiation of intentionally radical or curative treatment. The former group accounts for about 10% and the latter – for about 20% of all women affected with breast cancer. While these patients constitute prognostically highly heterogenous population, disseminated breast cancer is at present an incurable disease. Its treatment is purely palliative and requires great caution and common sense when making therapeutic decisions. The key issue in palliative treatment is improvement of quality of life (alleviation of suffering) and, as secondary aim, prolongation of survival. Some therapeutic modalities do not improve overall survival (OS) but only affect progression-free survival (PFS)

lecz tylko na wydłużenie czasu do progresji (*time to progression*, TTP), co zwykle jednak wiąże się również z poprawą jego jakości. Medianę czasu przeżycia kobiet z rozsiałym rakiem piersi ocenia się na około 2,5-3 lata.

W systemowym leczeniu rozsiałego HER2-ujemnego raka piersi wykorzystuje się dwa rodzaje postępowania: chemioterapię i hormonoterapię. Terapia celowana bevacizumabem, przede wszystkim tzw. potrójnie ujemnego raka piersi (tj. także bez obecności receptorów steroidowych), pozostaje metodą kontrowersyjną.

Wybór metody leczenia systemowego zależy od:

- wieku i stanu ogólnego chorej (*performance status*, PS);
- stanu menopauzalnego (kobiety pre- lub postmenopauzalne);
- chorób współistniejących (zwłaszcza układu krążenia), co wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych;
- stanu receptorów steroidowych: estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR);
- dynamiki procesu nowotworowego;
- nasilenia objawów (dolegliwości) nowotworu;
- lokalizacji przerzutów nowotworowych (np. narządy mięsiste – płuca, wątroba czy też kości/tkanki miękkie), ich liczby i wielkości;
- rodzaju ewentualnego leczenia adiuwantowego i czasu od jego zakończenia;
- rodzaju wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej, toksyczności tego leczenia i uzyskanej odpowiedzi;
- decyzji (preferencji) chorej.

Pacjentki z rozsiałym rakiem piersi cechują się zróżnicowanym rokowaniem. Do niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczane są: zły stan ogólny (PS), brak receptorów steroidowych (ER/PgR), duża dynamika procesu nowotworowego i lokalizacja przerzutów w narządach mięsistych (wątroba, płuca), a zwłaszcza w ośrodkowym układzie nerwowym^(1,2).

Przed rozpoczęciem leczenia rozsiałego raka piersi należy ustalić umiejscowienie przerzutów i ich wielkość (według kryteriów RECIST) oraz ocenić stan pacjentki i ryzyko powikłań związanych z planowaną terapią. Bezwzględnie konieczne jest również poznanie biologicznych cech nowotworu, zwłaszcza fenotypu. Ponowna ocena stanu receptorowego oraz mikroskopowa weryfikacja zmian zalecane są w przypadkach pojedynczych zmian przerzutowych lub długiego czasu pomiędzy leczeniem pierwotnym a wystąpieniem nawrotu choroby.

Ocena zaawansowania procesu obejmuje:

- badanie przedmiotowe i podmiotowe;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej lub tomografię komputerową (zwłaszcza w ocenie śródpiersia);
- ultrasonografię lub tomografię jamy brzusznej i miednicy (często występują przerzuty w jajnikach – 30%);
- scyntyografię kości (zwłaszcza w przypadku występowania dolegliwości bólowych) oraz ewentualną weryfikację radiologiczną podejrzanych ognisk (zdjęcie rentgenowskie, tomografia komputerowa);
- badanie morfologii krwi;
- badanie biochemiczne krwi (z uwzględnieniem enzymów cholestatycznych);

or time to progression (TTP), which usually also correlates with improved quality of life. Median survival time of women with disseminated breast cancer is estimated at 2.5-3 years.

Systemic treatment of disseminated HER2-negative breast cancer uses two basic instruments: chemotherapy and hormone therapy. Targeted therapy by bevacizumab, mainly in the so-called “triple-negative breast cancer” (i.e. not expressing steroid receptors either), remains a matter of debate.

Selection of systemic treatment modality depends on:

- patient’s age and performance status (PS);
- menopausal status (pre- or postmenopausal);
- comorbidities (mainly cardiovascular) enhancing the risk of adverse effects;
- **tumor receptor profile** [presence of estrogen (ER) and progesterone (PgR) receptors];
- tumor dynamics;
- severity of symptoms;
- location of metastases (parenchymal organs – lung, liver – or bones/soft tissues), their number and size;
- type of past adjuvant treatment and time elapsed since its completion;
- type of previous therapy, its potential toxicity and therapeutic response obtained;
- patient’s preferences.

Patients with disseminated breast cancer may have a very varied prognosis. Unfavorable prognostic factors include: poor general condition (low performance score), lack of steroid receptors (ER/PgR), high dynamics of the disease, presence of metastases in parenchymal organs (lung, liver) and particularly within the central nervous system^(1,2).

Before starting treatment of disseminated breast cancer, location and size of metastases should be determined (according to the RECIST criteria) as well as the patient’s condition and risk of complications associated with contemplated therapeutic option. Determination of biological features of the tumor, mainly its phenotype, is an absolute necessity. A repeat microscopic verification and evaluation of receptor profile are recommended in the case of isolated metastatic lesions and long time elapsed between primary treatment and manifestation of recurrence.

Clinical staging of the disease includes:

- medical history and physical examination;
- chest X-ray or CT-scan looking for mediastinum invasion;
- **abdominal and pelvic sonography or CT-scan, looking particularly for metastases to the ovaries** (present in about 30% of the cases);
- bone scintigraphy, particularly if patient complains of pain, followed by radiological verification of suspicious-looking foci (X-ray or CT);
- peripheral blood count;
- lab. tests, including cholestatic enzymes;
- breast cancer marker CA-15-3 (of dubious predictive value in most authors’ opinion);
- **depending on clinical situation – bone marrow biopsy, mammography, brain CT-scan and cerebrospinal liquor study, magnetic resonance imaging in the case of spinal or medullary lesions⁽¹⁾.**

- ewentualną ocenę markera nowotworowego dla raka piersi CA-15-3 (kwestionowana wartość przez większość autorów);
- w zależności od sytuacji klinicznej – biopsję szpiku kostnego, mammografię, tomografię komputerową mózgu lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, rezonans magnetyczny (NMR) w przypadkach zmian w kręgosłupie lub rdzeniu kręgowym⁽¹⁾.

Ocena skuteczności leczenia powinna być przeprowadzana co 2-3 cykle leczenia chemicznego oraz co 2-3 miesiące hormonoterapii. Należy stosować powszechnie używane w monitorowaniu odpowiedzi guzów litych kryteria RECIST przy użyciu tej samej metody obrazowania przez cały czas leczenia.

Oszacowanie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych wymaga oceny stanu wydolności układu krążenia (zwłaszcza przed zastosowaniem antracyklin), funkcji wątroby (przed taksoidami), nerek (toksyczność cisplatyny) oraz szpiku kostnego (zwłaszcza po poprzedniej chemioterapii).

W leczeniu systemowym rozlanego HER2-ujemnego raka piersi uwzględnia się następujące metody:

- chemioterapię;
- hormonoterapię;
- terapię celowaną bewacyzumabem (ostatnio podważa się jej wartość);
- leczenie wspomagające i objawowe.

Sposób leczenia objawowego nie odbiega od stosowanego w innych nowotworach i nie będzie w niniejszej pracy omawiany. W leczeniu wspomagającym rutynowo przy braku przeciwwskazań (np. hipokalcemia lub nasilona niewydolność nerek) uwzględnia się bisfosfoniany przy obecności przerzutów w układzie kostnym⁽³⁾. Ich zastosowanie prowadzi (co udowodniono też w niektórych innych nowotworach) do zmniejszenia częstości występowania tzw. niepożądanych zdarzeń kostnych (m.in. przykład złamań patologicznych, kompresji rdzenia kręgowego, wskazań do radioterapii).

Ze względu na paliatywny charakter leczenia rozlanego raka piersi zawsze należy rozważyć mniej toksyczny sposób postępowania, którym pozostaje hormonoterapia⁽²⁾. Leczenie hormonalne jest uzasadnione wyłącznie u pacjentek z obecnością receptorów steroidowych (estrogenowych lub progesteronowych). U kobiet z ich brakiem hormonoterapia nie ma zastosowania i uwzględniana jest wyłącznie chemioterapia. Względny wskazaniem do leczenia hormonalnego pozostają również powolna dynamika procesu nowotworowego, lokalizacja w tkankach miękkich lub kościach oraz objawy o małym nasileniu. Hormonoterapia pozwala uniknąć nudności, wymiotów i wyłysienia, które mogą stanowić duży problem dla kobiet z rakiem piersi poddanych chemioterapii, oraz oczywiście objawów niepożądanych zagrażających życiu, np. supresji szpiku kostnego (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość).

W pozostałych przypadkach należy wdrożyć leczenie chemiczne. Wskazaniami są zwłaszcza nasilone dolegliwości związane z nowotworem, duża dynamika choroby oraz lokalizacja w narządach miękkich (obecnie wskazanie coraz bardziej względne).

W leczeniu hormonalnym stosuje się następujące grupy leków:

- antyestrogeny (tamoksyfen);
- inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan);

Monitoring of therapeutic response should be performed every 2-3 chemotherapy cycles and every 2-3 months of hormonal therapy. RECIST criteria generally used in the monitoring of effectiveness of therapy of solid tumors should be used, relying on the same imaging modality throughout the entire treatment.

Estimation of risk of adverse effects requires evaluation of cardiovascular status (particularly prior to administration of anthracyclines), liver function (prior to the use of taxoids), renal function (toxicity of cisplatin) and bone marrow (particularly after previous chemotherapy).

Systemic treatment of disseminated HER2-negative breast cancer includes the following modalities:

- chemotherapy;
- hormonal therapy;
- targeted therapy using bevacizumab (recently its value is being questioned);
- supportive and palliative measures.

Symptomatic treatment does not differ from what is currently used in other malignancies and will not be discussed in this paper. Supportive management, if there are no contraindications (e.g. hypocalcemia or severe renal failure), should include bisphosphonates when there are bony metastases⁽³⁾. Their application, as confirmed in some other tumors as well, results in reduction of rate of the so-called adverse bony events, e.g. pathological fractures, spinal cord compression and indications for radiotherapy.

In view of the essentially palliative character of disseminated breast cancer treatment, less toxic therapeutic options should always be considered, e.g. hormonal therapy⁽²⁾. Hormonal treatment is justified only in patients with confirmed steroid receptors (proved affinity to estrogen or progesterone). In patients lacking those, hormonal therapy is useless and chemotherapy is the only viable option. A relative indication for hormonal treatment is slow dynamics of the disease, location in soft tissue or bones and mild symptoms. Hormonal therapy allows to avoid nausea, vomiting and alopecia, which may pose a significant problem for women with breast cancer subjected to chemotherapy, as well as other potentially life-threatening adverse effects, e.g. bone marrow suppression with resulting neutropenia, anemia and thrombocytopenia.

In all other cases, chemotherapy should be instituted. Indications include severe malignancy-associated ailments, high dynamics of the disease and location in parenchymal organs (currently the latter indication is considered as increasingly relative).

Hormonal therapy makes use of the following classes of drugs:

- antiestrogens (tamoxifen);
- aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane);
- LH-RH analogs;
- progestagens (megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate);
- fulvestrant.

Surgical or radiological castration are now of historical interest only.

- analogi LH-RH;
- progestageny (octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu);
- fulvestrant.

Kastracja chirurgiczna lub radiologiczna mają obecnie znaczenie tylko historyczne.

Standardowe dawkowanie leków hormonalnych:

- tamoksyfen – 20 mg dziennie doustnie;
- anastrozol – 1 mg dziennie doustnie;
- letrozol – 2,5 mg dziennie doustnie;
- eksemestan – 25 mg dziennie doustnie;
- goserelina – 3,6 mg co 28 dni podskórnie;
- octan megestrolu – 160 mg dziennie doustnie;
- octan medroksyprogesteronu – 500-1000 mg dziennie doustnie;
- fulvestrant – 250 mg co 28 dni domięśniowo.

Do najczęściej występujących objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem antyestrogenów (tamoksyfenu) zaliczamy powikłania zakrzepowo-zatorowe, przerost lub raka *endometrium* oraz uderzenia gorąca. Bardzo rzadko występującym, aczkolwiek poważnym powikłaniem jest pierwotny rak wątroby. Pacjentki otrzymujące tamoksyfen wymagają regularnej kontroli ginekologicznej.

Działanie inhibitorów aromatazy związane jest z niekorzystnymi zmianami profilu lipidowego surowicy i wynikającymi z tego konsekwencjami dla układu sercowo-naczyniowego oraz z obniżeniem gęstości tkanki kostnej i nasileniem osteoporozy. Leki z grupy progestagenów mają działanie anaboliczne powodujące przyrost masy ciała. Oprócz tego mogą nasilać epizody zakrzepowo-zatorowe oraz powodować obrzęki. Obecnie znaczenie progestagenów w hormonoterapii rozlanego raka piersi jest niewielkie – wykazano ich mniejszą skuteczność niż tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy, a głównym wskazaniem do ich stosowania pozostaje wyniszczenie (kacheksja).

Istnieją istotne różnice w leczeniu hormonalnym pacjentek z rozlanym rakiem piersi w zależności od stanu menopauzalnego. U chorych premenopauzalnych nie mają zastosowania inhibitory aromatazy jakiegokolwiek generacji; stosuje się wyłącznie tamoksyfen, ewentualnie skojarzony z analogiem LH-RH, choć zasadność łączenia tych leków budzi wątpliwość⁽⁴⁾. Istnieją dowody bazujące na wynikach badań klinicznych z randomizacją, że u pacjentek po menopauzie nieco większą skutecznością cechują się inhibitory aromatazy⁽⁵⁾. Po wyczerpaniu ich efektu tamoksyfen może być zastosowany w II rzucie^(6,7).

Niepowodzenie lub wyczerpanie efektu hormonoterapii I rzutu u kobiet premenopauzalnych stanowi zwykle wskazanie do wdrożenia chemioterapii. U pacjentek po uzupełniającej hormonoterapii za niewrażliwy na leczenie hormonalne uznaje się nawrót, który wystąpił w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii.

Leczenie hormonalne kontynuuje się do progresji nowotworu, gdyż zwykle objawy niepożądane tego leczenia mają niewielkie nasilenie i nie powodują konieczności przerwania terapii.

Rak piersi zaliczany jest do nowotworów o dużej wrażliwości na leczenie chemiczne, które stanowi wartościową metodę

Standard doses of hormonal agents are:

- tamoxifen – 20 mg daily orally;
- anastrozole – 1 mg daily orally;
- letrozole – 2.5 mg daily orally;
- exemestane – 25 mg daily orally;
- goserelin – 3.6 mg every 28 days subcutaneously;
- megestrol acetate – 160 mg daily orally;
- medroxyprogesterone acetate – 500-1000 mg daily orally;
- fulvestrant – 250 mg every 28 days intramuscularly.

Most frequent antiestrogen (tamoxifen)-associated adverse effects include thromboembolic complications, endometrial hyperplasia or endometrial cancer and hot flashes. An extremely rare yet dangerous complication is primary liver cancer. Patients treated with tamoxifen require a close gynecologic supervision.

Application of aromatase inhibitors is associated with unfavorable alterations of serum lipid profile and resulting thereof cardiovascular sequels, reduced bone density and exacerbation of osteoporosis. Progestagens have an anabolic effect, resulting in increased body mass. Furthermore, they may cause thromboembolic events and edema. Currently, the role of progestagens in hormonal treatment of disseminated breast cancer is limited – they proved less effective than tamoxifen and aromatase inhibitors while cachexia remains the main indication for their use.

There are significant differences in hormonal treatment of patients with disseminated breast cancer depending on their menopausal status. In premenopausal patients, aromatase inhibitors of whatever generation are contraindicated and only tamoxifen may be used, sometimes combined with LH-RH analog, although the rationale for the use of these drugs is disputable⁽⁴⁾. Data based on randomized clinical trials indicate that in postmenopausal women aromatase inhibitors are slightly more effective⁽⁵⁾. After cessation of their therapeutic effect, tamoxifen may be used as second-line drug^(6,7).

Failure of loss of therapeutic effect of first-line hormonal therapy in premenopausal women is usually considered an indication for chemotherapy. In patients after adjuvant hormonal therapy, any recurrence less than 12 months after completion of treatment is considered hormone-resistant.

Hormonal treatment is continued until tumor progression, as adverse effects of this type of therapy are mild and usually do not necessitate interruption thereof.

Breast cancer is considered highly chemosensitive, therefore chemotherapy remains a valuable therapeutic modality in this setting. Protocols used do not differ in menstruating and non-menstruating women. Any differences may be associated with toxicity, resulting in a less aggressive approach in elderly women burdened with higher risk of complications.

Chemical treatment of patients with disseminated breast cancer should be considered in the following cases:

- lack of steroid receptors (ER/PgR);
- highly dynamic disease;
- severe symptoms of neoplastic disease;
- parenchymal location of metastases (lungs, liver);
- young age of the patient;
- outworn potential of hormonal therapy.

w terapii tej choroby. Sposób jego zastosowania zwykle nie różni się u kobiet miesiączkujących i niemiesiączkujących. Ewentualne różnice mogą być związane z toksycznością, co nakazuje mniej agresywne postępowanie u starszych kobiet obciążonych większym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Leczenie chemiczne pacjentek z rozsianym rakiem piersi powinno być uwzględnione w następujących przypadkach:

- brak receptorów steroidowych (ER/PgR);
- duża dynamika choroby;
- nasilone objawy choroby nowotworowej;
- mięszysta lokalizacja przerzutów (płuca, wątroba);
- młody wiek chorej;
- wyczerpanie możliwości leczenia hormonalnego.

Leczenie chemiczne jest dużo bardziej toksyczne niż hormonoterapia i wiąże się z powikłaniami ze strony szpiku kostnego, wyłysieniem, nudnościami i wymiotami oraz toksycznością narządową zależną od zastosowanego leku.

W chemioterapii stosuje się najczęściej następujące schematy lecznicze:

- AC: doksorubicyna – 60 mg/m², cyklofosfamid – 600 mg/m² i.v. co 21 dni;
- FAC: fluorouracyl – 500 mg/m², doksorubicyna – 50 mg/m², cyklofosfamid – 500 mg/m² i.v. co 21 dni;
- T: docetaksel – 75 mg/m² i.v. co 21 dni;
- NF1: winorelbina – 25 mg/m², fluorouracyl – 500 mg/m² i.v. co 7 dni;
- MM1: mitoksantron – 12 mg/m² i.v. co 21 dni, metotreksat – 50 mg/m² i.v. co 7 dni;
- winorelbina: 30 mg/m² i.v., dzień 1. i 8. co 21 dni;
- paklitaksel: 80 mg/m² i.v. co 7 dni lub 175 mg/m² co 3 tygodnie;
- gemcytabina: 1000 mg/m² i.v. co 7 dni;
- kapecytabina: 2500 mg/m² dziennie doustnie w 2 dawkach podzielonych przez 14 dni co 21 dni.

Optymalna sekwencja stosowania leków cytostatycznych nie jest jednoznacznie ustalona, podobnie jak przewaga schematów wielolekowych nad monoterapią. Uważa się, że leczenie wielolekowe pozwala uzyskać większy odsetek obiektywnych odpowiedzi kosztem większej toksyczności i zwykle nie jest powiązane z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z monoterapią. W praktyce agresywne leczenie wielolekowe wskazane jest w procesie o dużej dynamice z masowym zajęciem narządów mięszystych⁽⁸⁾.

Najczęściej leczenie chemiczne rozsianego raka piersi rozpoczyna się od schematu zawierającego antybiotyki antrycylinowe (np. AC). Następnie po wyczerpaniu efektu tego postępowania wykorzystuje się lek z grupy taksoidów, czyli docetaksel lub paklitaksel. Uważa się, że paklitaksel w dawce 80 mg/m² co 7 dni jest bardziej skuteczny niż w dawce 175 mg/m² stosowany co 3 tygodnie^(9,10). Standardowym postępowaniem po niepowodzeniu tych 2 linii chemioterapii pozostaje zastosowanie kapecytabiny. Ewentualne zastosowanie innych leków, takich jak cisplatyna, winorelbina, schemat MM1 (mitoksantron, metotreksat) lub gemcytabina, powinno być rozważane wyłącznie w indywidualnych przypadkach. Warunkami ich podania są: uzyskiwanie wcześniejszych odpowiedzi na

Chemotherapy is much more toxic than hormonal treatment and is associated with severe complications on the part of bone marrow, alopecia, nausea, vomiting and organ-specific toxicity depending on the protocol used.

The following protocols are most often used:

- AC: doxorubicin (60 mg/m²), cyclophosphamide (600 mg/m² i.v.) every Q3W;
- FAC: fluorouracil (500 mg/m²), doxorubicin (50 mg/m²), cyclophosphamide (500 mg/m² i.v.) Q3W;
- T: docetaxel (75 mg/m² i.v.) Q3W;
- NF1: vinorelbine (25 mg/m²), fluorouracil (500 mg/m² i.v.) QW;
- MM1: mitoxantrone (12 mg/m² i.v.) Q3W, methotrexate (50 mg/m² i.v.) QW;
- vinorelbine (30 mg/m² i.v.) day 1 and 8 Q3W;
- paclitaxel (80 mg/m² i.v. QW or 175 mg/m² Q3W);
- gemcitabine (1000 mg/m² i.v.) QW;
- capecitabine (2500 mg/m² daily p.o. in 2 divided doses over 14 days) Q3W.

To date, an optimal sequence of cytostatic agents has not been determined, just as the advantage of multidrug regimens over monotherapy. In general opinion, multidrug protocols provide higher rates of objective responses at the cost of higher toxicity and usually do not correlate with improved overall survival time as compared with monotherapy. In practice, aggressive multidrug treatment is indicated in the setting of highly dynamic disease with massive invasion of parenchymal organs⁽⁸⁾.

Chemotherapy of disseminated breast cancer is usually initiated by an anthracycline-based protocol (e.g. AC). Next, upon exhaustion of its therapeutic effect, taxoids may be resorted to, e.g. docetaxel or paclitaxel. The latter at a dose of 80 mg/m² QW is considered more effective than at a dose of 175 mg/m² Q3W^(9,10). Standard management after failure of these 2 lines of chemotherapy is application of capecitabine. Possible use of other drugs, e.g. cisplatin, vinorelbine, mitoxantrone, methotrexate (MM1 protocol) or gemcitabine, should be contemplated in individual cases only. A prerequisite for their administration is: favorable response to previously administered drugs of that class, patient's good general condition and lack of significant toxicity.

Chemotherapy of any line should be interrupted in the case of significant deterioration of patient's condition (PS 3 or 4).

Duration of chemotherapy of disseminated breast cancer has not been clearly defined. Acceptable is administration of 6-9 courses of chemotherapy and continuation of treatment until disease progression or development of unacceptable adverse effects. However, duration of therapy depends mostly on therapeutic response obtained and patient's quality of life, necessitating judicious consideration of benefits and complications.

Chemotherapy should be monitored for signs of toxicity specific for particular drugs, e.g. anthracyclines – cardiotoxicity, cisplatin – renal failure, vinorelbine – venous damage, taxoids – neurotoxicity.

At present, there are no evidence-based data indicating superior effectiveness of high-dose chemotherapy with bone marrow rescue or peripheral blood-derived stem cell transplantation in the treatment of breast cancer patients.

zastosowane leczenie, dobry stan ogólny pacjentki oraz brak istotnej toksyczności.

Chemioterapię któregośkolwiek rzutu rozlanego raka piersi należy przerwać w przypadku istotnego pogorszenia stanu ogólnego chorej (do PS 3 lub 4).

Czas trwania leczenia chemicznego rozlanego raka piersi nie jest jednoznacznie ustalony. Można podać 6-9 kursów chemioterapii, kontynuować leczenie do progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowanych objawów niepożądanych. Zwykle jednak czas ten zależy od efektu terapii i jakości życia chorej i wymaga wyważenia pomiędzy odnoszonymi korzyściami i powikłaniami.

Leczenie chemiczne należy monitorować pod względem toksyczności specyficznej dla zastosowanych leków, np. antybiotyki antrycylinowe – kardiotoxyczność, cisplatyna – niewydolność nerek, winorelbina – uszkodzenie żył, taksoidy – neurotoksyczność.

Obecnie nie dysponujemy dowodami naukowymi wskazującymi na większą skuteczność wysokodawkowanej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi obwodowej w leczeniu chorych na raka piersi.

Badania kliniczne z randomizacją dotyczące skojarzenia bewacyzumabu – przeciwciała anti-VEGF o działaniu antyangiogennym – z chemioterapią nie wykazały wpływu leku na czas całkowitego przeżycia chorych, pomimo dość wyraźnego opóźnienia progresji choroby w jednym z tych badań (w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co tydzień). Z powodu toksyczności związanej ze stosowaniem przeciwciała oraz, przede wszystkim, braku wpływu na rokowanie bewacyzumab nie jest obecnie rekomendowany w terapii raka piersi.

Większość paucjentek z rakiem piersi, również przerzutowym, stanowią kobiety po 65. roku życia. Dlatego interpretacja wyników badań klinicznych, w których dominującą populacją są kobiety młodsze, nakazuje dużą ostrożność w przenoszeniu ich do praktyki klinicznej.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. i wsp.: Central European Cooperative Oncology Group (CECOG): Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1771-1785.
2. Cardoso F., Castiglione M.: ESMO Guidelines Working Group: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO

Randomized clinical trials on chemotherapy combined bevacizumab (an anti-VEGF antibody featuring an antiangiogenic activity) did not show any significant improvement of overall survival, in spite of clearly delayed disease progression in one of the studies (combined with paclitaxel administered QW). Due to antibody-associated toxicity and, most of all, lack of any impact on prognosis, bevacizumab currently is not recommended in the treatment of breast cancer.

Most breast cancer patients at metastatic stage are women over 65. Therefore, interpretation of results of clinical trials where younger women predominate, requires great caution when extrapolating them to the clinical practice.

clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 suppl. 4: 15-18.

3. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M.: Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann. Surg.* 2008; 247: 732-738.
4. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F. i wsp.: Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 343-353.
5. Colozza M., de Azambuja E., Personeni N. i wsp.: Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253-270.
6. Thürlimann B., Robertson J.F., Nabholz J.M. i wsp.: Arimidex Study Group: Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2310-2317.
7. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. i wsp.: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1664-1670.
8. Carrick S., Parker S., Wilcken N. i wsp.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD003372.
9. Ghersi D., Wilcken N., Simes R.J.: A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 93: 293-301.
10. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M. i wsp.: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1980-1986.