

Na przestrzeni ostatnich lat stale zwiększa się liczba osób starszych obciążonych rozpoznaniem wczesnego raka piersi. Integralną częścią radykalnej terapii raka piersi jest leczenie systemowe, w tym uzupełniająca chemioterapia. Stosowanie cytostatyków niesie ze sobą istotne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Liczne badania poszerzyły wiedzę na temat skuteczności uzupełniającej chemioterapii, brakuje natomiast danych na temat profilu i czynników predykcyjnych toksyczności, w tym przede wszystkim kardiotoxyczności, adjuwantowej chemioterapii raka piersi w polskiej populacji kobiet, zwłaszcza w wieku podeszłym.

Celem pracy jest:

1. Ocena powikłań chemioterapii w zależności od wieku, schorzeń współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Charakterystyka dynamiki rozwoju powikłań hematologicznych i profilu działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu chemioterapii u osób w wieku podeszłym.
3. Zbadanie zależności pomiędzy rodzajem wczesnych powikłań chemioterapii a podtypem histologicznym i profilem receptorowym raka piersi.
4. Wyodrębnienie czynników predykcyjnych toksyczności, a przede wszystkim kardiotoxyczności, chemioterapii z udziałem antracyklin w populacji osób starszych.

Retrospektywnej analizie poddano 237 pacjentek leczonych uzupełniająco chemioterapią według schematu AC w Centrum Onkologii w Krakowie w okresie od stycznia 2008 roku do grudnia 2015 roku. Kryteriami włączenia do badania były: płeć żeńska, wiek w chwili pierwszej serii chemioterapii minimum 50 lat, zakończone radykalne leczenie chirurgiczne, potwierdzony histologicznie naciekaający rak piersi w I, II lub III stopniu zaawansowania według klasyfikacji pTNM oraz uzupełniająca chemioterapia według schematu AC.

Na podstawie danych uzyskanych z historii chorób stworzono bazę danych. Umieszczono w niej dane na temat wieku, BMI, chorób współistniejących, chorób przebytych, stosowanych leków, wyników badań echokardiograficznych wykonanych przed leczeniem chirurgicznym, daty rozpoznania nowotworu, podtypu histologicznego raka i patologicznego stopnia zaawansowania. Kolejno u wszystkich pacjentek odnotowano ilość serii chemioterapii, dawki cytostatyków, miejsce prowadzenia leczenia, stan sprawności, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki badań

elektrokardiograficznych i rodzaj oraz stopień nasilenia powikłań wg NCI CTCAE v4.0. U wszystkich pacjentek wartości parametrów biochemicznych nie stanowiły przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii. Badania biochemiczne i EKG wykonywane były przed każdą serią chemioterapii. Odnotowywano również wszystkie dodatkowe badania biochemiczne wykonywane pomiędzy cyklami chemioterapii oraz do 4 tygodni po jej zakończeniu. Następnie poddano analizie wyniki badań echokardiograficznych, rodzaj stosowanych dalszych linii leczenia, zarówno radykalnego, jak i paliatywnego, jeżeli u pacjentki doszło do nawrotu choroby oraz odnotowano datę ostatniej wizyty celem oceny czasu przeżycia całkowitego. Wszystkie serie chemioterapii oraz badania biochemiczne przeprowadzane były w Centrum Onkologii w Krakowie.

Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od wieku w chwili rozpoczęcia chemioterapii: starszą i młodszą. Do grupy starszej zakwalifikowano kobiety w wieku co najmniej 65 lat (wiek podeszły), a do grupy młodszej zakwalifikowano kobiety w wieku od 50 do 64 lat. Szczegółowej analizie poddano dane dotyczące liczby i rodzaju schorzeń współistniejących, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zażywanych leków, a także stopnia zaawansowania patologicznego i profilu receptorowego raka piersi. Na podstawie danych z przebiegu leczenia oceniono wczesne powikłania chemioterapii pod względem ich częstości, liczby, rodzaju i nasilenia w zależności od wieku pacjentek. Kolejno oceniono dynamikę zmian poziomu parametrów biochemicznych krwi w trakcie chemioterapii. W każdej z grup oddzielnie przeprowadzono analizę powikłań w zależności od liczby i rodzaju schorzeń współistniejących, liczby i poszczególnych rodzajów czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, podtypu histologicznego, profilu receptorowego i stopnia zaawansowania patologicznego raka piersi, liczby cykli chemioterapii, dawek kumulacyjnych cytostatyków, miejsca prowadzenia chemioterapii i rodzaju zażywanych leków. Oddzielnie przeprowadzono bilans częstości występowania wczesnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego wraz z oceną LVEF przed i po chemioterapii.

Z przeprowadzonej powyżej analizy można wysnuć następujące wnioski:

1. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że uzupełniająca chemioterapia według schematu AC spowodowała wczesne objawy uboczne u około 75% pacjentek niezależnie od wieku (50-64 lata vs 65 lat i starsze). Istotne różnice pomiędzy grupami stwierdzono dla dwóch rodzajów powikłań: neutropenia częściej występowała u pacjentek w młodszym wieku, natomiast osłabienie u pacjentek w wieku podeszłym. Pozostałe powikłania występowały z

podobną częstością. Nie stwierdzono, aby liczba lub rodzaj schorzeń współistniejących miały wpływ na występowanie powikłań. W badanej grupie stwierdzono występowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak: nadwaga lub otyłość, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca i palenie papierosów. Ustalono, że u kobiet w wieku od 50 do 64 roku życia współistnienie dwóch lub więcej w/w czynników ryzyka zwiększa częstość występowania zakażenia rany pooperacyjnej. Nie znaleziono zależności pomiędzy czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a powikłaniami dla kobiet w wieku podeszłym.

2. U pacjentek w wieku podeszłym uzupełniająca chemioterapia według schematu AC nie wywołuje ani istotnej toksyczności hematologicznej, ani hepato- lub nefrotoksyczności. Przeanalizowano częstość występowania następujących powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u kobiet w wieku podeszłym: dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca, choroba wieńcowa, choroby zastawek, arytmia komorowa, dodatkowe skurcze komorowe, dodatkowe skurcze nadkomorowe, nadciśnienie tętnicze, choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba naczyń obwodowych oraz nadciśnienie płucne i choroby osierdza. Odnotowano jedynie dwa rodzaje powikłań z tej grupy: dodatkowe skurcze nadkomorowe (1,75% pacjentek) oraz nadciśnienie tętnicze (3,51% pacjentek). Rysuje się tendencja do częstszego występowania powikłań kardiologicznych u kobiet w wieku podeszłym.

3. W żadnej z grup wiekowych nie stwierdzono związku pomiędzy podtypem histologicznym raka piersi, a powikłaniami chemioterapii. Profil receptorowy raka piersi miał wpływ na częstość występowania wczesnych powikłań o nasileniu G2 i G3, ale tylko w grupie pacjentek młodszych.

4. Otrzymane wyniki i zbyt mały odsetek powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego nie pozwoliły na wyodrębnienie czynników predykcyjnych kardiotoxyczności chemioterapii z udziałem antracyklin w populacji osób starszych, co wymaga dalszych badań.