

81 chorych leczono z powodu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka piersi w Wielkopolskim Centrum Onkologii w latach 1983-1987. Chore były zdyskwalifikowane od zabiegu operacyjnego i leczone następnie napromienianiem skojarzonym z chemioterapią i/lub hormonoterapią. 37 chorych (45,7 proc.) przeżyło 5 lat ogółem, w tym 29 (35,8 proc.) bezobjawowo. Uzyskanie remisji całkowitej zwiększyło odsetek przeżyć do 75,8 proc., w grupie chorych z remisją częściową 5 lat przeżyło 36,4 proc. ($p < 0,05$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy odsetkiem przeżyć 5-letnich a zastosowaną metodą leczenia, umiejscowieniem guza w sutku oraz stopniem zaawansowania klinicznego wg TNM.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak piersi, wyniki leczenia.

81 patients with locally advanced breast cancer were treated in Greatpoland Cancer Center between 1983 and 1987. They were disqualified from mastectomy and treated then with radiotherapy and chemotherapy or hormone therapy. 37 patients (45.7%) survived 5 years, 29 (35.8%) without symptoms of recurrence. Total remission achieved in 4th week after the end of treatment was significant prognostic factor - in this group 75.8% of patients survived 5 years. In group with partial remission only 36.4% patients survived 5 years ($p < 0.05$). Correlations between 5-year survival rate, methods of treatment, localisation of tumor within the breast and clinical stage were not observed.

Key words: locally advanced breast cancer, methods of treatment.

Wyniki leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Results of treatment of locally advanced breast cancer treated in Greatpoland Cancer Center

Janusz Skowronek, Krystyna Adamska, Dorota Jaroszyk, Maria Kubaszewska, Elżbieta Nowakowska, Agnieszka O'Shea

I Oddział Radioterapii Ogólnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi stanowią nadal znaczną część leczonych z powodu tego nowotworu (4-20 proc.), a uzyskiwane wyniki leczenia są często złe [1-3]. Ma to miejsce pomimo wzrostu świadomości znaczenia wczesnego wykrycia raka piersi oraz wprowadzania przesiewowych badań mammograficznych.

Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określamy najczęściej heterogenną grupę nowotworów obejmującą guzy znacznych rozmiarów (T3, 4), guzy z nieruchomym pakietem węzłów chłonnych pachowych (N2), guzy z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie (M1) oraz guzy z towarzyszącym obrzękiem kończyny górnej. Grupa ta obejmuje zarówno chore z cechą N2 (niezależnie od T i często z niewielkim guzem piersi), jak i wszystkie chore z cechą T3 (niezależnie od N), często z dużym, wolno rosnącym pierwotnym guzem piersi [1, 4]. Odrębnym problemem klinicznym jest rak zapalny (*carcinoma inflammatorium*) ze względu na swój agresywny przebieg i zdecydowanie gorsze rokowanie.

Pomimo zróżnicowania objawów 2 zagadnienia dla klinicysty są wspólne: uzyskanie kontroli miejscowej guza oraz wydłużenie okresu przeżycia poprzez prewencję rozwoju przerzutów odległych [4].

Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo (i związany z tym krótki okres przeżycia) przerzutowania drogą krwi (70 do 80 proc.) leczeniem z wyboru w tej grupie chorych jest chemioterapia. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są: FAC (FEC), tzw. nasycający CMF (podawany co tydzień) bądź też schemat wg Ansfielda. U kobiet pomenopauzalnych z zaawansowanym, nieoperacyjnym guzem oraz u pacjentek, których stan ogólny oraz wiek ograniczają możliwość leczenia operacyjnego, dobre efekty można uzyskać leczeniem hormonalnym. Radioterapia ma istotne znaczenie uzupełniające leczenie ogólnoustrojowe, a jej celem jest zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego raka oraz zapobieżenie dolegliwościom. U części chorych po uzyskaniu

znacznej regresji guza po leczeniu ogólnoustrojowym możliwe staje się wykonanie mastektomii.

Wielkość stopni zaawansowania oraz postaci histologicznych powoduje istnienie szeregu odmiennych schematów postępowania zależnie od ośrodka.

Przedstawiamy retrospektywne wyniki leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Wyniki leczenia porównaliśmy z wybranymi cechami klinicznymi i histopatologicznymi.

MATERIAŁ I METODY

81 chorych leczono z powodu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka piersi w latach 1983-1987. Stanowiło to 9,2 proc. (81/878) wszystkich chorych poddanych 5-letniej obserwacji.

Wiek chorych wahał się od 27 do 75 lat, średni wiek wynosił 57,7 lat. Najwięcej chorych było w grupach wiekowych 51-60 (n=25) i 61-70 (n=27).

Rozpoznanie histopatologiczne ustalono metodą biopsji cienkoigłowej, największą grupę chorych stanowiły chore z rozpoznaniem *adenocarcinoma partim solidum* (n=24), *carcinoma solidum* (n=18) i *cellulae carcinomatosae* (n=19).

Guzy umiejscowiony był najczęściej w kwadrancie zewnętrznym górnym piersi (n=36), w 19 wypadkach obejmował wg opisu klinicysty całą pierś.

Chore były zdyskwalifikowane od zabiegu operacyjnego i leczone następnie napromienianiem skojarzonym z chemioterapią i/lub hormonoterapią. W grupie 36 chorych leczenie rozpoczynano od chemioterapii, w grupie 44 chorych - od radioterapii. Jedną chorą leczono wyłącznie hormonalnie ze względu na schorzenia internistyczne.

Wyniki leczenia i dane pacjentek opracowano na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób oraz przeprowadzonej katamnezy.

Ocenę statystyczną wykonano przy użyciu testu chi-2.

WYNIKI

Pomimo znacznego zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania 37

Tab. 1. Przeżycia odległe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w zależności od wieku chorych w momencie rozpoznania

Wiek chorych	n=	< 5 lat n = proc.	>5 lat	
			Ogółem n = proc.	Bezobjawowo n = proc.
< 30	2	2	-	-
31-40	2	1	1	1
41-50	17	1164,7	635,3	635,3
51-60	25	1456,0	1144,0	728,0
61-70	27	1348,1	1451,9	1140,7
>70	8	337,5	562,5	450,0
Ogółem	81	4454,3	3745,7	2935,8

Tab. 2. Przeżycia odległe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w zależności od metody leczenia

Metoda leczenia	n=	<5 lat n = proc.	>5 lat	
			Ogółem n = proc.	Bezobjawowo n = proc.
Chtch+RT (5 pól)+RT (kastracja)	4	250,0	250,0	250,0
Chtch+RT (5 pól)+chtch+RT (kastracja)	12	758,3	541,7	433,3
Chtch+RT (5 pól)+hormonoterapia	16	850,0	850,0	318,8
Chtch+hormonoterapia	4	375,0	125,0	125,0
RT (5 pól)+chtch	4	125,0	375,0	375,0
RT (5 pól)+chtch+RT (kastracja)+hormonoterapia	1	0	1	1
RT (5 pól)+RT (kastracja)+hormonoterapia	5	480,0	120,0	120,0
RT (5 pól)+hormonoterapia (Testosteron)	11	763,6	436,4	436,4
RT (5 pól)+hormonoterapia (Zitazonium)	23	1147,8	1252,2	1043,5
Hormonoterapia (Testosteron)	1	1	0	0

*RT (5 pól) – radioterapia pól obwodowych oraz piersi, 45–50 Gy, w części przypadków „boost” 10–15 Gy

*RT (kastracja) – radioterapia pól miednicowych, 20 Gy

*chtch – chemioterapia (FAC, CMF, monoterapia ADR)

Tab. 3. Umiejscowienie guza w piersi a przeżycia odległe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi

Umiejscowienie guza	n=	<5 lat n = proc.	>5 lat	
			Ogółem n = proc.	Bezobjawowo n = proc.
Kwadrant zewnętrzny górny	36	1747,2	1952,8	1541,7
Kwadrant zewnętrzny dolny	8	562,5	337,5	225,0
Kwadrant przyśrodkowy górny	5	360,0	360,0	240,0
Kwadrant przyśrodkowy dolny	4	250,0	250,0	250,0
Kwadranty górne	9	555,6	444,4	333,3
Cała piersć	19	1263,2	736,8	631,6

chorych (45,7 proc.) przeżyło 5 lat ogółem, w tym 29 (35,8 proc.) bezobjawowo. Największą grupę chorych stanowili chorzy w wieku 51–60 lat (n=25) oraz 61–70 lat (n=27), wiek chorych w momencie rozpoznania nie miał wpływu na odsetek przeżyć 5-letnich (tab. 1.).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy odsetkiem przeżyć 5-letnich a zastosowaną metodą leczenia (tab. 2.). W grupie 36 chorych leczonych pierwotnie chemioterapią 5 lat przeżyło 44,4 proc., w grupie 44 chorych rozpoczynających leczenie od radioterapii 5 lat ogółem przeżyło 47,7 proc.

Umiejscowienie guza w piersi (tab. 3.) oraz stopień zaawansowania klinicznego wg TNM (tab. 4.) nie wpłynęły na odsetek przeżyć 5-letnich.

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem uzyskanej remisji ocenianej w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia a odsetkiem przeżyć 5-letnich. Uzyskanie remisji całkowitej zwiększyło odsetek przeżyć do 75,8 proc., w grupie chorych z remisją częściową 5 lat przeżyło 36,4 proc. (p<0,05) (tab. 5.).

Średni czas przeżycia (w miesiącach) chorych żyjących krócej niż 5 lat był najdłuższy w grupie chorych z remisją całkowitą (ocenianą w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia) i wynosił 35,0 miesięcy, w grupie chorych z remisją częściową wynosił 25,9 miesiąca, przy braku remisji 18,4 miesiąca, przy progresji 5,5 miesiąca.

Najczęstszą przyczyną nawrotu choroby było niewyleczenie miejscowe (11 chorych) oraz rozsiew do kości (12 chorych) (tab. 6.).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W większości ośrodków leczenie zaawansowanych postaci raka piersi rozpoczyna się od wielolekowej chemioterapii [4]. Chorej podaje się 4 do 6 cykli chemioterapii zawierającej najczęściej antracykliny (schematy FAC, FEC). Po ocenie stopnia remisji chorą poddaje się mastektomii i/lub radioterapii oraz uzupełniająco dalszej chemioterapii. W szeregu badań prowadzonych w Narodowym Instytucie Raka (Włochy) i w MD Anderson Cancer Center potwierdzono istotną poprawę wyników leczenia po kontynuowaniu chemioterapii po mastektomii i/lub radioterapii [5, 6]. Zaleca się standardowo podać 6 cykli CMF [7, 8]. W guzach z obecnymi receptorami estrogenowymi zaleca się podawać również tamoksyfen w dawce 20 mg/dziennie przez 5 lat. Nadal nie wiadomo, czy leczenie chirurgiczne powinno być poprzedzone radioterapią, czy też w odwrotnej kolejności. Zwykle decyzję o mastektomii podejmuje się w momencie uzyskania operacyjności guza. W 2 randomizowanych badaniach porównano efektywność kontroli miejscowej guza po zastosowaniu 2 skojarzonych metod leczenia po indukcyjnej chemioterapii: napromieniania z chemioterapią oraz mastektomii z następną chemioterapią [9, 10]. Nie zaobserwowano

różnic w długości okresu remisji, przeżycia bezobjawowego lub ogółem.

W omawianej grupie chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii stosowano skojarzone leczenie cytostatykami z radioterapią w różnej kolejności. Chore te nie zostały zakwalifikowane do mastektomii z powodu zaawansowania klinicznego nowotworu. Pomimo złego rokowania uzyskano w całej grupie 45,7 proc. przeżyć 5-letnich ogółem, w tym 35,8 proc. bezobjawowo. Lepiej rokowały chore, u których uzyskano remisję całkowitą ocenianą badaniem klinicznym i badaniami dodatkowymi w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia. Inne cechy kliniczne nie wpłynęły na wyniki leczenia. Wyniki sugerują, że część chorych z pierwotnie zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem piersi może być wyleczona i powinna być leczona z założeniem radykalnym.

WNIOSKI

Skojarzone leczenie cytostatykami i napromienianiem pozwoliło na przeżycie 5 lat części chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem piersi.

Uzyskanie remisji całkowitej ocenianej badaniem klinicznym oraz badaniami dodatkowymi w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia zwiększyło statystycznie znamienne odsetek przeżyć 5-letnich.

PIŚMIENNICTWO

- Jassem J.: *Rak sutka*. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Springer-PWN, Warszawa 1997, 305–320.
- Donegan W.: *Cancer of the breast*. 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia 1988, 389.
- Swain M. S.: *Selection of therapy for stage III breast cancer*. *Surg. Clin. North. Am.* 1990, 70, 1061–1080.
- Harris J. R., Morrow M., Bonadonna G.: *Cancer of the Breast*. W: De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. J. B. Lippincott, Philadelphia 1993, 1264–1332.
- Hortobagyi G. N.: *Comprehensive management of locally advanced breast cancer*. *Cancer* 1990, 66, 1387–1391.
- Valagussa P., Zambetti M., Bonadonna G.: *Prognostic factors in locally advanced non inflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy*. *Breast Cancer Res. Treat.* 1990, 15, 137–147.
- Bonadonna G.: *Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer*. *Cancer Res.* 1992, 52, 2127–2137.
- Buzzoni R., Bonadonna G., Valagussa P.: *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes*. *J. Clin. Oncol.* 1991, 9, 2134–2140.
- DeLena M., Varini M., Zucali R.: *Multinodal treatment for locally advanced breast cancer*. *Cancer Clin. Trials* 1981, 4, 229–236.
- Perloff M., Lesnick G., Korzun A.: *Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B study*. *J. Clin. Oncol.* 1988, 6, 261–269.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Janusz Skowronek
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań

Tab. 4. Przeżycia odległe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania wg TNM

Zaawansowanie wg TNM	n=	< 5 lat, n = proc.	> 5 lat, n = proc.
T2N2M0*	4	125,0	375,0
T3N1-2M0	33	1648,5	1751,5
T4N1M0	5	120,0	480,0
T4N2M0	35	2262,9	1337,1
T4N2M1(N3)	4	4	0

*dyskwalifikacja od zabiegu operacyjnego ze względu na nieruchomy pakiet węzłów chłonnych

Tab. 5. Przeżycia odległe chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w zależności od stopnia uzyskanej remisji ocenianej w 4. tygodniu po zakończeniu leczenia

Stopień remisji	n=	<5 lat, n = proc.	>5 lat, n = proc.
Remisja całkowita	33	824,2	2575,8*
Remisja częściowa	33	2163,6	1236,4*
Brak remisji	13	13	0
Progresja	2	2	0

*p< 0,05

Tab. 6. Przyczyny niepowodzenia leczenia u chorych żyjących krócej niż 5 lat i mających nawrót choroby w okresie 5 lat obserwacji

Przyczyna niepowodzenia	Zgon w okresie 5 lat	Nawrót choroby w ciągu 5 lat
Niewyleczenie miejscowe	11	–
Wznowa miejscowa	6	4
Wznowa miejscowa oraz rozsiew	7	1
Wznowa w dole pachowym	2	–
Rozsiew do kości	12	2
Rozsiew do kości i płuc i/lub wątroby	6	1