

Celem pracy jest ocena powikłań wczesnych i późnych skojarzonego leczenia w grupie 430 chorych kobiet na zaawansowanego lokoregionalnie raka piersi w stopniu III B, leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1980–1992. Leczenie rozpoczynano od indukcyjnej chemioterapii z następowym leczeniem operacyjnym, pooperacyjną radioterapią, adjuwantową chemioterapią i hormonoterapią. Chemioterapię indukcyjną opartą na schemacie FAC, który zastosowano u 350 chorych, a na schemacie CMF u 80 chorych. Po podaniu 2–3 cykli chemioterapii przeprowadzono leczenie operacyjne sposobem Halsteda u 78 proc., a sposobem Pateya u 22 proc. chorych. Pooperacyjne leczenie napromienianiem zastosowano u 275 chorych, w tym u 250 napromieniano zarówno teren blizny, jak i regionalnych węzłów chłonnych. Po leczeniu miejscowym kontynuowano leczenie systemowe według schematu FAC nie przekraczając łącznej dawki 450 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny. Po osiągnięciu tej dawki u części chorych kontynuowano leczenie według schematu CMF, w latach 1980–1984 przez 12 mies., a po 1985 r. przez 6 mies. Chore po menopauzie otrzymywały tamoksifen w dawce 20 mg dziennie przez 2 lata. W całej badanej grupie 430 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w stopniu III B 5 lat przeżyło 34,9 proc. chorych w tym bez objawów raka 29,5 proc. Natomiast 10 lat przeżyło 13,9 proc., w tym bez objawów raka 10 proc. Toksyczność indukcyjnej chemioterapii była niewielka i nie stanowiła przerwy w leczeniu. Wystąpiły głównie powikłania G1–G2. Nieco gorzej tolerowana była chemioterapia adjuwantowa, gdzie obserwowano powikłania G3. Odległe powikłania leczenia skojarzonego stwierdzono u 93 (21,6 proc.) chorych. Najczęstszym z nich był nasilony obrzęk limfatyczny kończyny górnej. Popromienne zwłóknienie tkanki płucnej stwierdzono u 14 chorych, uszkodzenie splotu barkowego u 4 chorych. Po 10-letniej obserwacji 3 chore zmarły z powodu powikłań: 2 chore z powodu wystąpienia późnej kardiomiopatii poantracyklinowej i 1 chora z powodu zwłóknienia tkanki płucnej.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia indukcyjna, radioterapia pooperacyjna, chemioterapia adjuwantowa, wczesne i późne powikłania.

# Ocena późnych powikłań po skojarzonym leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi

– obserwacje 5- i 10-letnie

*Evaluation of late toxicity of the concomitant treatment of locally advanced breast cancer: 5- and 10-year follow-up*

Jan Skołyszewski, Anna Brandys, Marek Pawlicki

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

## CEL PRACY

Chemioterapia indukcyjna stanowi obecnie zasadniczy element skojarzonego leczenia chorych na lokoregionalnego zaawansowanego raka piersi. Jeszcze w 1983 r. opublikowaliśmy w *Tumori* [1] jedno z pierwszych w światowym piśmiennictwie doniesień o chemioterapii indukcyjnej chorych na zaawansowanego raka piersi, którą zapoczątkowaliśmy w 1976 r. Pierwsze doniesienie dotyczące chorych o podobnym zaawansowaniu opublikował Blumenshain, który zastosował w tych przypadkach immunoterapię. W Instytucie Onkologii w Krakowie, po ocenie wstępnych wyników, w 1980 r. rozpoczęliśmy planowane badania kliniczne tego problemu. Poza oceną wyników leczenia, długoterminowym celem doświadczenia była ocena późnych powikłań związanych przede wszystkim z chemioterapią. Celem pracy jest ocena powikłań wczesnych i późnych skojarzonego leczenia w grupie 430 chorych na zaawansowanego lokoregionalnie raka piersi, obserwowanych przez co najmniej 10 lat.

## MATERIAŁ I METODA

Przedmiotem analizy jest grupa 430 kobiet chorych na raka piersi o zaawansowaniu IIIB, leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie latach 1980–1992 metodą skojarzoną wg schematu: indukcyjna chemioterapia + chirurgia + pooperacyjna teleradioterapia + chemio- ± hormonoterapia (ryc. 1.).

## SKŁAD KLINICZNY CHORYCH

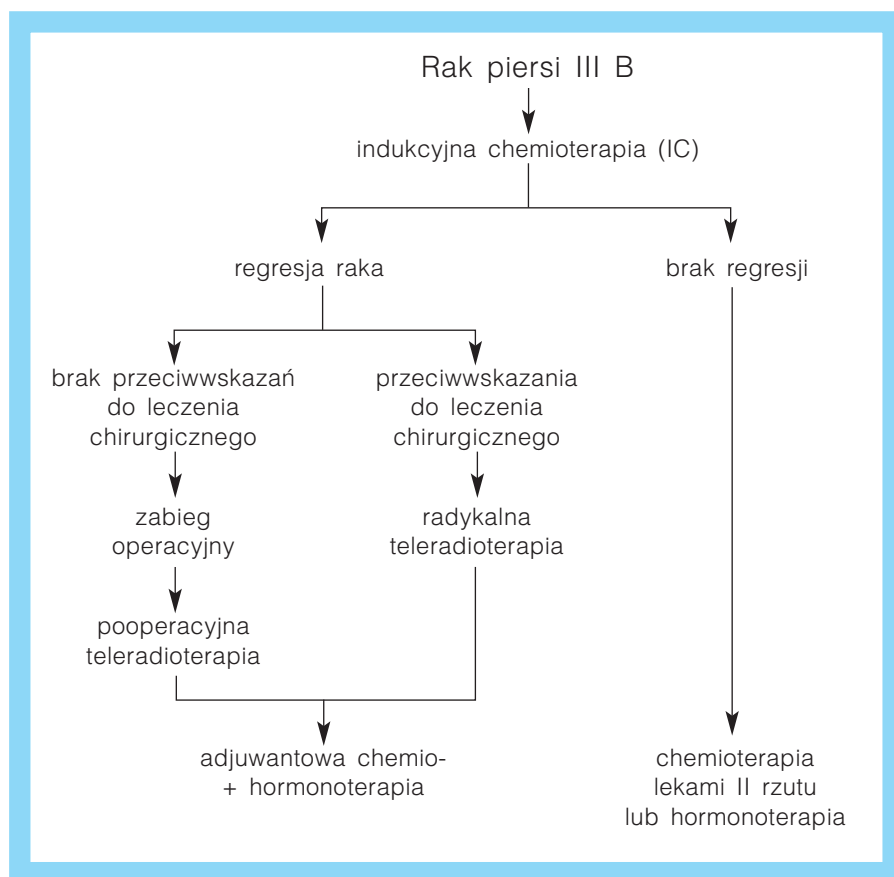
U 350 chorych zastosowano indukcyjną chemioterapię wg schematu FAC: 5 fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – 1. i 8. dzień, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – 1. dzień, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – 1. dzień.

U 80 chorych leczenie rozpoczęto wg schematu CMF: cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – dzień 1. i 8., metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – dzień 1. i 8., 5-fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* – dzień 1. i 8. z powtarzaniem cykli chemioterapii co 3 tyg.

Po 2–3 cyklach, w zależności od uzyskanego wyniku, przeprowadzono leczenie operacyjne, u 78 proc. chorych sposobem Halsteda, u 22 proc. chorych sposobem Pateya. Pooperacyjne napromienianie przeprowa-

The aim of this study is to evaluate early and late toxicity of concomitant treatment in a group of 430 patients with locoregionally advanced breast cancer in stage III B, treated in the Kraków Centre of Oncology in the period between 1980 and 1992. Neoadjuvant chemotherapy was up-front treatment followed by surgery, postoperative radiotherapy, adjuvant chemotherapy and hormonal treatment. Neoadjuvant chemotherapy based on FAC regimen was applied to 350 patients. CMF regimen was administered to 80 patients. Radical surgery was performed after 2-3 cycles of chemotherapy. Halsted procedure was used in 78% of operated women and Patey procedure in the remaining patients. Two hundred and seventy-five women were irradiated sequentially. Among them 250 patients underwent radiotherapy of the postoperative scar as well as regional lymph nodes. The locoregional therapy was followed by systemic treatment for 12 months in the years between 1980 and 1984 and for 6 months since 1985. FAC regimen was given until a cumulative dose of doxorubicin ( $450 \text{ mg/m}^2$ ) was achieved and in some patients chemotherapy was continued with CMF regimen. Postmenopausal women were treated with tamoxifen in a daily dose of 20 mg for 2 years. Five-year survival was observed in 34.9% of patients among 430 women with breast cancer in stage III B, including 29.5% of patients with disease-free survival. Ten-year survival was observed in 13.9% and 10% of patients, respectively. Toxicity related to neoadjuvant treatment was not significant and was not a reason for treatment discontinuation. The majority of observed toxicity was grade 1 and 2. More intensive toxicity (grade 3) was related to adjuvant chemotherapy. The late toxicity of concomitant treatment was noted in 93 (21.6%) patients. Lymphatic edema of the upper limb was the most common adverse effect of the treatment. Fibrosis of the lung tissue was seen in 14 patients treated with radiotherapy and brachial plexus damage in 4 patients. Toxicity-related death was observed in 3 women during 10 years of follow-up. Cardiomyopathy related to doxorubicin was the cause of death in 2 women and post radiotherapy lung fibrosis in one woman.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, postoperative radiotherapy, early and late toxicity.



**Ryc. 1. Schemat postępowania z chorymi na raka piersi o zaawansowaniu klinicznym IIIB**  
**Fig. 1. Treatment algorithm in breast cancer patients with stage III B**

dzono u 64 proc. chorych, tj. 275 chorych. U 250 chorych napromieniano zarówno teren bliźny, jak i regionalnych węzłów chłonnych, u 25 chorych napromieniano wyłącznie teren bliźny.

W latach 1980–1985 chore napromieniano w warunkach terapii konwencjonalnej 200 kV, w następnych latach teren bliźny napromieniano wiązką elektronów o energii 10 MeV, a regionalne węzły chłonne w warunkach telegammaterapii kobaltem 60. Stosowane techniki napromieniania zostały opisane szczegółowo przez Korzeniowskiego i wsp. [2, 3].

Systemowe leczenie adjuwantowe przeprowadzono u wszystkich chorych. Kontynuowano leczenie schematem FAC nie przekraczając łącznej dawki  $450 \text{ mg/m}^2$  adriamycyny. Po osiągnięciu tej dawki u części chorych kontynuowano leczenie systemowe wg schematu CMF. W latach 1980–1984 adjuwantową chemioterapię stosowano przez 12 mies., w latach 1985–1989 przez 6 mies. W su-

mie 243 chore otrzymały 9 serii chemioterapii wg schematu FAC (3 indukcyjne i 6 serii adjuwantowo). 57 chorych otrzymało 9 serii wg schematu FAC (4 serie indukcyjne i 5 serii adjuwantowo) + 6 serii adjuwantowo chemioterapii wg schematu CMF. 50 chorych otrzymało 2 serie FAC i 6 CMF, 80 chorych otrzymało tylko CMF od 6 do 9 cykli. Chore po menopauzie otrzymywały tamoksyfen w dawce 20 mg dziennie przez 2 lata. U chorych napromienianych pooperacyjnie czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia adjuwantowego leczenia systemowego wynosił 8 tyg. U chorych tylko operowanych systemowe leczenie adjuwantowe rozpoczynano zazwyczaj w okresie od 14. do 21. dnia po zabiegu, tylko u kilkunastu chorych po 18 tyg.

## WYNIKI LECZENIA

W całej badanej grupie 430 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi w stopniu IIIB, 5 lat przeżyło 34,9 proc., w tym

**Tab. 1. Charakterystyka badanej grupy chorych**  
**Table 1. Study population characteristics**

Cechy kliniczne i mikroskopowe	Liczba chorych	proc.
wiek chorych	430	34–70 lat średni 54
stan sprawności wg Karnofskiego		
80 proc.	270	62,8
90 proc.	160	37,2
stan hormonalny:		
przed i w trakcie menopauzy	166	38,6
po menopauzie	264	61,4
postać mikroskopowa raka:		
<i>ductale infiltrans</i>	374	87,0
<i>lobulare infiltrans</i>	30	7,0
<i>medullare</i>	5	1,1
inne i mieszane	21	4,9
zaawansowanie miejscowe wg TNM UICC		
T <sub>4a</sub>	86	20,0
T <sub>4b</sub>	180	41,9
T <sub>4c</sub>	68	18,8
T <sub>4d</sub>	96	22,3
stan kliniczny węzłów chłonnych podany wg TNM UICC		
N <sub>0</sub>	8	1,9
N <sub>1</sub>	60	13,9
N <sub>2</sub>	362	84,2

bez objawów raka 29,5 proc. Natomiast 10 lat przeżyło 13,9 proc., w tym bez objawów raka 10 proc.

### Powikłania wczesne

Toksyczność indukcyjnej chemioterapii była niewielka i nie stwarzała konieczności przerwy w leczeniu. Leukopenia i trombocytopenia (G1, G2) wystąpiła u 64 (15 proc.) cho-

rych, nudności i wymioty (również G1 i G2) u 82 (19 proc.) chorych. Nie stwierdzono żadnych powikłań kardiologicznych, ostrych infekcji oraz uszkodzeń narządów mięszsowych. U 4 chorych wystąpił w miejscu wstrzyknięcia stan zapalny żyły, który ustąpił po leczeniu zachowawczym. Jedynym przykrym objawem ubocznym było wypadanie

włosów, które występowało u ponad 85 proc. chorych. Po ukończeniu indukcyjnej chemioterapii u żadnej pacjentki nie nastąpiło pogorszenie stanu sprawności wg Karnofskiego. Nie stwierdzono żadnych poważniejszych powikłań leczenia operacyjnego (G3, G4). U 36 chorych (8 proc.) rana operacyjna zagoiła się przez ziarninowanie. W trakcie pooperacyjnej teleradioterapii u 11 chorych (11/275) wystąpiła leuko- i trombocytopenia (G2). U 7 chorych zaobserwowano stan zapalny wokół rany operacyjnej z następowym ropieniem. Tolerancja leczenia systemowego adjuwantowego również była dobra, choć nieco gorsza niż indukcyjnej chemioterapii. U 120 (28 proc.) chorych wystąpiła leukopenia i trombocytopenia, w tym u 60 (13,9 proc.) w stopniu G3, u pozostałych G1 i G2. Objawy niedokrwistości (G2 i G3) stwierdzono u 15 (3,5 proc.) chorych. Nudności i wymioty wystąpiły u 280 (65,1 proc.) chorych, ale tylko u 18 (4,2 proc.) chorych osiągnęły nasilenie G3. U 47 (10,9 proc.) chorych stwierdzono przejściowe podwyższenie poziomu bilirubiny, transaminaz, fosfatazy alkalicznej (G1, G2). U 10 (2,3 proc.) wystąpiły stany zapalne w obrębie płuc z gorączką do 40°C. Nie stwierdzono powikłań kardiologicznych. U prawie wszystkich chorych doszło do wyłusienia (G2, G3). Stan sprawności 67 chorych (15,6 proc.) pod koniec leczenia adjuwantowego uległ pogorszeniu o 10 punktów wg skali Karnofskiego. Należy podkreślić, że wszystkie powikłania w stopniu G3 wystąpiły tylko u chorych, które otrzymywały przedłużone leczenie adjuwantowe. Nie

**Tab. 2. Wyniki leczenia skojarzonego (przeżycia 5- i 10-letnie)**  
**Table 2. Concomitant treatment results (5- and 10-year survival)**

Zaawansowanie kliniczne	Liczba chorych	5 lat				10 lat			
		ogółem liczba	proc.	bez objawów liczba	proc.	ogółem liczba	proc.	bez objawów liczba	proc.
T <sub>4abc</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	334	132	39,5	119	35,6	57	17,1	42	12,6
T <sub>4d</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	96	18	18,7	8	8,3	3	3,1	1	1,0
ogółem	430	150	34,9	127	29,5	60	13,9	43	10,0

**Tab. 3. Powikłania wczesne**  
**Table 3. Early treatment toxicity**

Rodzaj powikłań	Kolejne etapy leczenia skojarzonego			
	chemioterapia indukcyjna	chirurgia	radioterapia	chemio-hormoterapia adjuwantowa
1. leukopenia, trombocytopenia G1, G2	64 (15 proc.)		11/275 (4 proc.)	60 (14 proc.)
2. leukopenia G3				60 (14 proc.)
3. niedokrwistość G2, G3				15 (3,5 proc.)
4. nudności, wymioty G1, G2	82 (19 proc.)			280 (65 proc.)
5. nudności, wymioty G3				18 (4,2 proc.)
6. wzrost stężenia enzymów wątrobowych G1, G2				47 (10,9 proc.)
7. infekcje płucne G2				10 (2,3 proc.)
8. zapalenie żył po podaniu leku	4 (0,9 proc.)			
9. wyłysienie G2, G3	374 (87 proc.)			418 (97,2 proc.)
10. stan zapalny wokół blizny z ropieniem G2		36 (8,0 proc.)	7/275 (2,5 proc.)	

stwierdzono żadnych powikłań w hormonoterapii tamoksyfenem.

### Powikłania odległe

Odległe powikłania leczenia skojarzonego stwierdzono u 93 (21,6 proc.) chorych. Najczęstszym z nich był znacznie nasilony obrzęk kończyny górnej, który wystąpił u 50 (11,6 proc.) chorych, w tym 45/275 napromienianych pooperacyjnie i 5/155 nienapromienianych. Objawy uszkodzenia splotu barkowego stwierdzono u 4 pacjentek napromienianych pooperacyjnie, u 5 pacjentek stwierdzono objawy przewlekłej polineuropatii. U chorych tych leczenie adjuwantowe prowadzone było przez 12 mies. U 14 na 275 chorych stwierdzono radiologiczne cechy popromiennego zwłóknienia dolnych płatów płuc, ale bez związanych z tym objawów klinicznych z wyjątkiem 1 pacjentki, u której doszło do zgonu z powodu niewydolności oddechowej – sekcyjnie stwierdzono zwłóknienie tkanki płucnej, co wiązano z przebytym leczeniem napromienianiem. U 4 chorych stwierdzono przewlekłą leukopenię (G2). Trwałą utratę włosów obserwowano u 11 chorych. Po 10-letniej obserwacji chore zmarły z powodu powikłań po leczeniu: 2 z powodu wystąpienia późnej kar-

diomiopatii po zastosowaniu antracyklin i równocześnie prowadzonym pooperacyjnym napromienianiu blizny po stronie lewej, a 1 chora z powodu zwłóknienia tkanki płucnej.

### OMÓWIENIE

Skojarzone leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi oparte na chemioterapii indukcyjnej daje ok. 20–35 proc. przeżyć 5-letnich i 10–15 proc. przeżyć 10-letnich. Jeszcze wyższe odsetki uzyskuje się, stosując tę taktykę

leczenia u chorych we wcześniejszych okresach zaawansowania. Stosunkowo duży odsetek przeżyć wieloletnich zmusza do kalkulowania korzyści i strat w perspektywie wieloletniej obserwacji, z uwzględnieniem jakości życia, kosztów leczenia, wydolności fizycznej chorych itp. W piśmiennictwie dotychczas brak znaczących opracowań, zwłaszcza opartych o wyniki kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w jednym ośrodku. W badanej grupie wszyscy chorzy mają co najmniej 5-let-

**Tab. 4. Rodzaj i liczba późnych powikłań ogółem u kobiet objętych co najmniej 5-letnią obserwacją**  
**Table 4. Type and frequency of late toxicity in patients with at least 5-year follow-up**

Rodzaj powikłań	Liczba	proc.
obrzęk limfatyczny kończyn górnych G3	50	11,6
uszkodzenie splotu barkowego	4	0,9
przewlekła polineuropatia	5	1,2
kardiomiopatia	2	0,5
popromienne zwłóknienie tkanki płucnej,	14	3,2
nawracające stany zapalne górnych dróg oddechowych	2	0,5
przewlekła leukopenia	4	0,9
przetrwiała utrata włosów	11	2,5
martwica żeber	1	0,2
<b>razem</b>	<b>93</b>	<b>21,6</b>

**Tab. 5. Rodzaj i liczba późnych powikłań u kobiet po 5- i 10-letniej obserwacji**  
**Table 5. Type and frequency of late toxicity in patients with 5- and 10-year follow-up**

Rodzaj powikłań	Liczba chorych obserwowanych		Liczba chorych obserwowanych	
	>5 lat	150	>10 lat	60
obrzęk limfatyczny kończyn górnych G3	50	33,3 proc.	11	18,3 proc.
uszkodzenie splotu barkowego G3	4	2,7 proc.	2	3,3 proc.
popromienne zwłóknienie tkanki płucnej G2	14	9,3 proc.	8	13,3 proc.
popromienne zwłóknienie tkanki płucnej G4	–		1 zgon	1,7 proc.
kardiomiopatia G4	–		2 zgony	3,3 proc.
martwica popromienna żeber G3	–		1	1,7 proc.
leukopenia G2	4	2,7 proc.	2	3,3 proc.
polineuropatia G2	5	3,3 proc.	2	3,3 proc.
wyłysienie G4	11	7,3 proc.	6	10,0 proc.
nawracające stany zapalne górnych dróg oddechowych	2	0,5 proc.		

nią obserwację przy medianie czasu obserwacji 7,8 lat. Natomiast trudności w analizie spowodowała zmiana taktyki leczenia napromienianiem i leczenia chirurgicznego, co mogło mieć wpływ na rodzaj i częstość powikłań. Ponieważ jednak nadal żyją ludzie leczeni tymi sposobami, pozostają pod kontrolą lekarską, konieczne jest również określenie ich zagrożenia różnymi powikłaniami.

Stosunkowo wysoki odsetek powikłań późnych wydaje się być związany przede wszystkim ze znacznym zaawansowaniem choroby, wymagającym zastosowania agresywnych metod leczenia. Bezpośrednie powikłania nie spowodowały przerwania leczenia u żadnej chorej, jedynie w kilku przypadkach wpłynęły na modyfikację taktyki postępowania.

Indukcyjna chemioterapia nie wpłynęła u żadnej chorej na gojenie się rany operacyjnej. Obrzęk pooperacyjny kończyny narastał i utrwał się, niekiedy dopiero kilka lat po przeprowadzonym leczeniu i dotyczył przede wszystkim chorych operowanych metodą Halstead i napromienianych pooperacyjnie [4]. Podobnie jak w innych

donesieniach, u 4 chorych [5, 6] stwierdzono poważne uszkodzenie splotu barkowego, pogłębiające się w trakcie obserwacji mimo stosowanej rehabilitacji. U 2 chorych otrzymujących antracykliny (9 cykli) i pooperacyjną radioterapię bliźny po stronie lewej, stwierdzono zgon z powodu kardiomiopatii [7], u 1 chorej stwierdzono zgon z powodu zwłóknienia tkanki płucnej po radioterapii pooperacyjnej. Wbrew oczekiwaniom nie obserwowano objawów depresji układu krwiotwórczego, jedynie u jednej chorej przewlekłą leukopenię poniżej 3 tys./mm<sup>3</sup>, u 8 chorych niedokrwistość Hb <10, u 2 chorych trombocytopenię mierzonego stopnia <150 tys./mm<sup>3</sup>.

U części chorych podejrzanych o zespoły niedoborów immunologicznych nie potwierdzano tego badaniami laboratoryjnymi. Tylko 22 proc. chorych wróciło do pracy, co stanowi 36 proc. chorych w wieku przedemerytalnym. U 42 proc. chorych stwierdzono zmiany o charakterze przewlekłej nerwicy. Żadna z leczonych chorych ze wspomnianymi objawami, poza rehabilitacją bezpośrednio po zabiegu, nie była objęta programem wczesnego wykrywania powikłań lub ich zapobiegania i leczenia.

## WNIOSKI

Ze względu na możliwość wystąpienia późnych powikłań u ok. 21,6 proc. chorych na lokoregionalnie zaawansowanego raka piersi po leczeniu skojarzonym, wydaje się celowe objęcie tej grupy chorych szczegółową kontrolą, celem wczesnego rozpoznawania i leczenia powikłań.

## PIŚMIENNICTWO

- Pawlicki M, Skołyszewski J, Brandys A. *Results of combined treatment of patients with locally advanced breast cancer*. *Tumori* 1983; 69: 249-53.
- Korzeniowski S. *Technika pooperacyjnego napromieniania chorych na raka sutka wiązkami promieni gamma – kobaltu 60*. *Nowotwory* 1978; 28: 269-74.
- Polak B, Korzeniowski S. *Techniczne i dozymetryczne aspekty pooperacyjnego napromieniania chorych na raka sutka wiązką elektronów*. *Nowotwory* 1984; 34: 143-9.
- Swedborg I, Walgren A. *The effect of pre-and postmastectomy radiotherapy the degree of oedema, shoulder-joint mobility, and pripping force*. *Cancer* 1981; 47: 877-81.
- Perez CA, Graham ML, Taylor ME, et al. *Management of locally advanced carcinoma of the breast*. *Cancer* 1994; 74: 453-65.
- Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, et al. *Six year results of multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer*. *Cancer* 1988; 62: 2501-6.
- Rutquist LE, Lax J, Fornander R, et al. *Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Anna Brandys**  
 Klinika Chemioterapii  
 Centrum Onkologii – Instytut  
 im. M. Skłodowskiej-Curie  
 Oddział w Krakowie  
 ul. Garncarska 11  
 31-115 Kraków