

Wczesne wyniki pooperacyjnej radioterapii w skróconym czasie u chorych na raka piersi – badanie populacyjne

Jacek Gałęcki¹, Andrzej Hliniak¹, Krzysztof Bujko¹, Małgorzata Grudzień-Kowalska¹, Joanna Hicer-Grzenkowicz¹, Wojciech Załucki¹, Anna Niwińska², Paweł Kukołowicz³, Wojciech Michalski⁴ w imieniu grupy badawczej*

Wstęp. Celem badania jest ocena w skali populacji u chorych na raka piersi ryzyka wczesnych i późnych powikłań po radioterapii pooperacyjnej w skróconym czasie.

Materiał i metoda. Skrócono czas napromieniania z 5-ciu do 3,5 i 4 tygodni stosując dawki frakcyjne 2,5 Gy lub 2,25 Gy i dawki całkowite 42,5 Gy i 45 Gy.

Wyniki. W okresie od stycznia 2003 do czerwca 2004 roku w 15 ośrodkach radioterapii w Polsce napromieniono w skróconym czasie 2323 chore: 1735 (75%) po radykalnej mastektomii i 588 (25%) po operacjach oszczędzających. U 94% chorych zastosowano także leczenie systemowe. Okres obserwacji: od 12 do 29 – mediana 16 miesięcy. Radioterapię z dobrą tolerancją ukończyło 94% chorych. Odczyny skórne wczesne i późne były do zaakceptowania. U kobiet po operacjach oszczędzających, ocenę estetyczną obiektywną i subiektywną oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą u odpowiednio 92% i 92,5% chorych. Nie obserwowano ciężkich powikłań popromiennych. Obrzęk kończyny górnej po limfangiektomii 3 pięter dołu pachowego rozpoznawano 3,5 razy częściej u chorych napromienianych, niż u chorych nienapromienianych na dół pachowy.

Wnioski. Radioterapia w skróconym czasie 3,5 lub 4 tygodni u kobiet chorych na raka piersi po operacji oszczędzającej lub mastektomii była dobrze tolerowana, a powikłania w obserwacji jednorocznej były niewielkie.

Preliminary results of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients using a shortened overall treatment time – a population study

Introduction. The aim of the study was to estimate the risk of early and late complications after postoperative irradiation in a shortened overall treatment time in breast cancer patients in the Polish population.

Material and methods. Adjuvant radiotherapy was shortened from 5 to 3.5 or 4 weeks using 2.5 Gy or 2.25 Gy per fraction and total doses of 42.5 Gy or 45 Gy.

Results. Between January 2003 and June 2004, at 15 radiotherapy departments in Poland 2323 breast cancer patients were irradiated in a shortened overall treatment time. Seventy five percent of them underwent radical mastectomy and 25% conservative surgery. Systemic treatment was given to 94% patients. Follow-up was between 12 and 29, median 16 months. The tolerance of irradiation was good in 94% patients. Early and late skin toxicity was acceptable. In patients after breast conserving therapy the objective and subjective cosmetic results were assessed as good or excellent in 92% and 92.5% of patients, respectively. At one year of follow-up we observed no serious late morbidity. Lymphoedema of the arm after

¹ Zakład Teleradioterapii II
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

² Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

³ Zakład Fizyki
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁴ Zakład Biostatystyki
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

* lista uczestników badania – patrz *appendix*

complete axillary dissection was 3.5 times more frequent in radiotherapy patients as compared to those without irradiation of the axilla.

Conclusions. The tolerance of adjuvant radiotherapy given in a shortened overall treatment time to breast cancer patients was very good and early and preliminary late complications were mild.

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia pooperacyjna, skrócony czas napromieniania, badanie populacyjne

Key words: breast cancer, adjuvant radiotherapy, shortened overall treatment time, multicenter study

Wstęp

Ocenia się, że w Polsce około 4000 kobiet rocznie wymaga uzupełniającej radioterapii po mastektomii radykalnej lub operacji oszczędzającej [1]. Niedostateczna liczba aparatury megawoltowej w naszym kraju powoduje, że oczekiwanie na leczenie jest wydłużone. Jednym ze sposobów poprawy dostępu chorych do radioterapii jest wprowadzenie metody napromieniania w skróconym czasie polegającej na nieznacznym zwiększeniu dawki frakcyjnej i obniżeniu całkowitej, tak aby dawka biologicznie równoważna była porównywalna do stosowanej w radioterapii konwencjonalnej. Zastosowanie hipofrakcji oznacza napromienianie dawkami frakcyjnymi powyżej 3 Gy. Dawki frakcyjne 2,25 Gy i 2,8 Gy uważane są za konwencjonalne [2]. Taki skrócony schemat frakcjonowania radioterapii pooperacyjnej jest dość powszechnie stosowany w Wielkiej Brytanii i Kanadzie [3-5]. W Polsce metoda ta budzi obawy przed powikłaniami i jest rzadko stosowana [6, 7]. Dane kliniczne sugerują, że napromienianie w skróconym czasie dawkami frakcyjnymi 2,25 Gy i 2,5 Gy jest równoważne frakcjonowaniu po 2 Gy zarówno w skuteczności miejscowej, ryzyku powikłań i efektowi kosmetycznemu [2-7]. W obecnym badaniu wprowadzono skróconą metodę pooperacyjnej radioterapii chorych na raka piersi w ramach prospektywnego badania populacyjnego. Takie leczenie umożliwia napromienianie większej liczby chorych, skraca czas oczekiwania na radioterapię i jest dla chorych wygodniejsze. Ponadto wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia, hospitalizacji i transportu chorych.

Cele badania

Celem naukowym badania jest ocena w skali populacji ryzyka późnych powikłań, w tym głównie zawałów serca i zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Celami dodatkowymi jest ocena odsetka nawrotów lokoregionalnych, przeżyć bezobjawowych i całkowitych, wczesnych powikłań popromiennych oraz efektu estetycznego po operacjach oszczędzających. Celem praktycznym badania było wprowadzenie napromieniania w skróconym czasie u chorych na raka piersi w większości zakładów radioterapii w Polsce i poprawa jakości leczenia poprzez ujednolicenie standardów napromieniania.

Materiał i metody

Skrót protokołu

Zasady ogólne radioterapii

Do badania kwalifikowały się chore z potwierdzonym jednostronnym rakiem inwazyjnym lub przedinwazyjnym piersi, po operacji oszczędzającej lub po radykalnej mastektomii spełniające ogólnie przyjęte kryteria kwalifikacji do radioterapii pooperacyjnej [8]. Kryterium włączenia do napromieniania po radykalnej mastektomii było stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych pachowych lub guza w piersi powyżej 5 cm. Do badania kwalifikowały się także chore po przedoperacyjnej chemioterapii jeśli spełniały powyższe kryteria włączenia. Do badania nie włączano chorych, u których po operacjach oszczędzających (tumorektomii) nie znano wielkości marginesów lub jeśli w przypadkach raka inwazyjnego nie zostały usunięte radykalnie węzły chłonne pachowe lub nie został pobrany węzeł wartowniczy. W badaniu stosowano dwa schematy frakcjonowania dawki. Schemat I – 3,5 tygodniowy, stosowano u chorych, u których były wskazania do napromienienia samej piersi lub ściany klatki piersiowej bez węzłów chłonnych regionalnych. W schemacie I napromieniano chore 5 razy w tygodniu dawką frakcyjną 2,5 Gy do dawki całkowitej 42,5 Gy. Schemat II – 4 tygodniowy stosowano, jeśli oprócz obszaru piersi lub ściany klatki piersiowej napromienianiem obejmowano także regionalne węzły chłonne. W schemacie II napromieniano chore 5 razy w tygodniu dawką frakcyjną 2,25 Gy do dawki całkowitej 45 Gy. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było zapewnienie możliwości spełnienia założeń protokołu. Techniki napromieniania pooperacyjnego były realizowane zgodnie z zasadami obowiązującymi w danym ośrodku radioterapii, natomiast zmieniono schemat napromieniania z 5 tygodniowego na 3,5 lub 4 tygodniowy. Dla każdego pola fotonowego obowiązywało wykonanie zdjęć lokalizacyjnych za pomocą symulatora i aparatu terapeutycznego. Napromienianie rozpoczynano na początku tygodnia, a w przypadku przerwy powyżej 7 dni dodawano jedną frakcję. Dla wiązek fotonowych dawkę specyfikowano i obliczano zgodnie z zasadami przedstawionymi w 50 Raporcie ICRU [9].

Napromienianie piersi lub ściany klatki piersiowej

Pierś napromieniano z dwóch pól statycznych fotonami X o energii 4-6 MeV lub wiązką gamma ^{60}Co . Dla wiązek fotonów zalecano stosowanie techniki izocentrycznej.

Przy napromienianiu gruczołu piersiowego lub ściany klatki piersiowej techniką dwóch pól stycznych obowiązywały następujące zasady:

- Odcinek tkanki płucnej mierzony w środkowym przekroju poprzecznym pola zawarty pomiędzy wewnętrzną powierzchnią ściany klatki piersiowej, a dolną granicą wiązki (CLD – *central lung distance*) nie powinien przekraczać 2 cm.
- Największy odcinek serca mierzony w przekroju poprzecznym (MHD – *maximal heart distance*) objęty polem napromieniania nie powinien przekraczać 1 cm.
- U pacjentek po lewostronnej mastektomii preferowano napromienianie ściany klatki piersiowej elektronami o energii dobieranej indywidualnie. Dla techniki z wykorzystaniem

wiązek elektronów konieczne było przestrzenne planowanie leczenia z wykorzystaniem tomografii komputerowej; wówczas zalecano wykonywanie przekrojów co najmniej co 2 cm. W przypadku napromieniania ściany klatki piersiowej techniką dwóch pól stycznych, zalecano przygotowanie przestrzennego planu leczenia z wykorzystaniem tomografii komputerowej – minimum 3 przekroje. Jeżeli, taki plan został przygotowany, zalecano, aby w każdym przekroju poprzecznym poza objętością tarczową rysować obrys zewnętrzny serca i obydwu płuc. Zalecano wykonywanie histogramu (DVH) objętość-dawka w wyżej wymienionych narządach.

Napromienianie węzłów chłonnych

Okolicę nadobojczykową i pachową napromieniano wiązką gamma ^{60}Co lub fotonami X o energii 4-6 MeV, stosując jedno pole przednie. Zalecano osłonę całej główki kości ramiennej i skręt głowicy o 15° na zewnątrz w celu osłony gardła i przełyku.

Jeżeli procentowa dawka głęboka określana w osi wiązki w połowie wymiaru przednio-tylnego (AP) pachy podana z przedniego pola wynosiła powyżej 75%, wówczas stosowano tylko pole przednie, a dawkę określano w maksimum wiązki. Jeżeli procentowa dawka głęboka określana w połowie wymiaru przednio-tylnego (AP) pachy podana na przednie pole wynosiła poniżej 75%, to wówczas była ona uzupełniana przez napromienianie na pole pachowe tylne techniką izocentryczną, codziennie razem z polem nadobojczykowo-pachowym. Dawka dzienna w połowie wymiaru AP pachy w osi wiązki nie powinna przekroczyć 2,25 Gy.

Decyzja o napromienianiu węzłów chłonnych przymostkowych podejmowana była zgodnie z zasadami przyjętymi w danym ośrodku. Węzły chłonne przymostkowe powinny być napromieniane wiązką elektronów dobieraną indywidualnie. Dla wiązek elektronowych dawkę należy obliczać względem izodozy 90%. Dawka minimalna nie powinna być niższa od 85%.

Technika podwyższania dawki (*boost*) po operacjach oszczędzających w raku inwazyjnym

- Możliwe było zastosowanie: elektronów, fotonów (2 wiązki przeciwstawne z zastosowaniem filtrów klinowych), brachyterapii po teleterapii lub brachyterapii śródoperacyjnej.
- Energia elektronów dobierana była indywidualnie tak, aby izodoza 85% obejmowała całą łożę pooperacyjną z 1 cm marginesem. Elektrony stosowano we frakcjach po 2,5 Gy obliczane w izodozie 90%.
- Typowa dawka całkowita wynosiła 10 Gy podanych jedną frakcją brachyterapii lub wiązką elektronów – 4 frakcje po 2,5 Gy obliczane w izodozie 90%. W przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, możliwe było podwyższenie dawki całkowitej techniką HDR do 12 Gy, elektronami lub fotonami do 15 Gy.

Zasady kojarzenia pooperacyjnej radioterapii z chemio- i hormonoterapią

- Radioterapię pooperacyjną w skróconym czasie można było stosować jednocześnie z hormonoterapią i chemioterapią według programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl).
- Radioterapię pooperacyjną bez leczenia systemowego lub jednocześnie z hormonoterapią lub z chemioterapią według programu CMF rozpoczynano jak najwcześniej po operacji, nie później niż 12 tygodni.
- Radioterapię można było stosować metodą sekwencyjną po zakończeniu chemioterapii po ustąpieniu objawów toksycz-

nych – nie wcześniej niż 4 tygodnie od ostatniego podania cytostatyków.

- Nie można było stosować jednoczasowej radio-chemioterapii w przypadkach leczenia systemowego według programów zawierających antracykliny lub taksoidy.
- Dopuszczalna była, ale nie zalecana radio-chemioterapia metodą *sandwich*, polegająca na zastosowaniu najpierw po operacji pierwszej części chemioterapii potem radioterapii i następnie ukończeniu leczenia systemowego.

Kontrola jakości napromieniania

Pierwszego lub drugiego dnia leczenia należało wykonać za pomocą aparatu terapeutycznego zdjęcia sprawdzające (portalowe) dla wszystkich pól fotonowych. Zdjęcia te były porównywane ze zdjęciami z symulatora. Jeżeli różnice w obszarze napromienianym lub w rozmieszczeniu osłon przekraczały dla dowolnego pola 5 mm, należało dla tego pola wykonać zdjęcie sprawdzające w kolejnym dniu napromieniania. Jeżeli nadal obserwowano się różnice przekraczające 5 mm, należało wyjaśnić występowanie zaobserwowanych różnic i podjąć odpowiednie działania naprawcze.

Przeprowadzono zewnętrzne kontrole jakości radioterapii i przestrzegania zasad protokołu.

Metody statystyczne

Do porównań odsetków zastosowano test Chi-kwadrat, a dla zmiennych ciągłych test U Mann-Whitney'a. W porównaniach przyjęto poziom istotności statystycznej dla $p < 0,05$. Powikłania wczesne oceniano do 3 miesięcy po radioterapii, a późne jeden rok po zakończeniu radioterapii według skali EORTC i LENT/SOMA [10, 11]. W ocenie uwzględniono odczyn skóry, zwłóknienie tkanki podskórnej, teleangiektazje, objaw skórki pomarańczowej, obrzęk piersi, obrzęk kończyny górnej i efekt estetyczny po operacjach oszczędzających. Jako kryterium oceny wczesnej skuteczności leczenia przyjęto czas przeżycia całkowitego mierzony od daty rozpoczęcia radioterapii do zgonu oraz czas przeżycia bezobjawowego mierzony od daty rozpoczęcia radioterapii do pierwszego niepowodzenia (nawrotu miejscowego, przerzutu odległego) lub zgonu. Czas przeżycia szacowano metodą Kaplana-Meiera [12].

Wyniki

W badaniu wzięło udział większość ośrodków radioterapii w Polsce – patrz appendix.

W okresie od 2 stycznia 2003 do 30 czerwca 2004 roku w 15 ośrodkach radioterapii w Polsce włączono do badania 2323 chore. Najmłodsza chora miała 24 lata, najstarsza 85 – mediana 54 lata.

Mediany wieku chorych po operacjach oszczędzających i mastektomiach nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,8$) i wynosiły odpowiednio 53 i 54 lata. Podobnie u kobiet powyżej 50 roku życia i poniżej 50 roku życia odsetek mastektomii i operacji oszczędzających był podobny odpowiednio 1218/1583 (77%) i 365/1583 (23%) *versus* 517/740 (70%) i 223/740 (30%).

Według schematu 3,5 tygodniowego lub 4 tygodniowego leczono odpowiednio 653/2323 (28%) i 1670/2323 (72%) chorych. Charakterystykę kliniczną i metody leczenia chorych w zależności od schematu frakcjonowania dawki napromieniania przedstawiono w Tabeli I. U większości chorych 1728 (74%) guz nie przekraczał 5 cm. Po radykalnej limfangiektomii pachowej, u 70%

Tab. I. Charakterystyka kliniczna 2323 chorych w zależności od metody frakcjonowania dawki promieniowania

Cecha	Schemat radioterapii		Razem 2323 (100%)	Chi-kwadrat wartość p
	3,5 tygodniowy 653 (28%)	4 tygodniowy 1670 (72%)		
Wiek:				
< 50 roku	242 (37)	498 (30)	740 (32)	0,001
≥ 50 roku	411 (63)	1172 (70)	1583 (68)	
Choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie:				
brak	573 (88)	1220 (73)	1793 (77)	0,001
obecne	80 (12)	450 (27)	530 (23)	
Rak piersi prawej	349 (53)	825 (49)	1174 (51)	0,09
Rak piersi lewej	304 (47)	845 (51)	1149 (49)	
Lokalizacja raka w piersi:				
przyśrodkowa	114 (17)	241 (15)	355 (15)	0,07
inna	539 (83)	1429 (85)	1968 (85)	
Rodzaj operacji:				
mastektomia	128 (20)	1607 (96)	1735 (75)	–
leczenie oszczędzające	525 (80)	63 (4)	588 (25)	
pTis	26 (4)	2 (0,1)	28 (1,2)	–
pT1	443 (68)	444 (26,6)	887 (38)	
pT2	129 (19,7)	712 (42,6)	841 (36)	
pT3	15 (2,3)	141 (8,4)	156 (7)	
pT4	18 (2,7)	157 (9,4)	175 (7,5)	
pTx	22 (3,3)	214 (12,9)	236 (10,3)	
pN0	511 (78)	184 (11)	695 (30)	0,001
pN1	142 (22)	1486 (89)	1628 (70)	
Liczba zajętych węzłów chłonnych pachowych:				
1 – 3	126 (20)	483 (29)	609 (26)	< 0,001
4 – 9	7 (1)	621 (37)	628 (27)	
>9	7 (1)	365 (22)	372 (16)	
pN0(sn)	–	18 (1)	18 (1)	
Leczenie systemowe:				
CMF ¹	123 (19)	371 (22)	494 (21)	0,001
antracykliny i/lub taksany	324 (50)	1058 (63)	1382 (60)	
hormonoterapia	147 (23)	207 (10)	302 (13)	
bez leczenia systemowego	59 (8)	86 (5)	145 (6)	

¹ cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl

Tab. II. Powikłania wczesne powodujące przerwę w napromienianiu u 77/2323 – 3,3% chorych w zależności od schematu radioterapii

Rodzaj powikłań	Schemat radioterapii		Razem 2323 (%)	Chi-kwadrat wartość p
	3,5 tygodniowy 653 (%)	4 tygodniowy 1670 (%)		
Leukopenia i inne hematologiczne	4 (0,6)	47 (2,8)	51 (2,2)	0,01
Odczyn w gardle, zaburzenia połykania	2 (0,3)	12 (0,7)	14 (0,6)	
Infekcje	2 (0,3)	6 (0,4)	8 (0,3)	
Pogorszenie stanu ogólnego	–	4 (0,2)	4 (0,2)	
Razem	8 (1,2)	69 (4,1)	77 (3,3)	

chorych stwierdzono przerzuty w węzłach pachowych, w tym u 43% więcej niż w trzech. Limfangiektomii pachowej nie wykonano u 28 (1,2%) chorych z rozpoznaniem raka przedinwazyjnego (pTis) i u 18 (0,8%), u których po usunięciu węzła wartowniczego nie stwierdzono w nim przerzutów.

Dwa tysiące sto osiemdziesiąt (94%) chorych ukończyło radioterapię z dobrą tolerancją bez przerw

i powikłań. U 143/2323 (6%) chorych wykonano przerwę w napromienianiu trwającą od 5 do 14 dni. U 77/2323 (3,3%) chorych przerwy spowodowane były powikłaniami. Powikłania wczesne w zależności od schematu radioterapii przedstawiono w tabeli II. Główną przyczyną przerw w napromienianiu była leukopenia u 51 (2,2%) chorych, występująca znamienne częściej ($p=0,01$)

u chorych otrzymujących pooperacyjną chemioterapię (Tab. I).

Wczesne odczyny skórne ocenione wśród 2294 chorych według skali EORTC w stopniach 0; 1; 2; 3 stwierdzono odpowiednio u: 275 (12%), 1896 (82,6%); 119 (5,4%) i 4 (0,2%). Nie obserwowano odczynu skórniego w 4 stopniu. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stopniu nasilenia wczesnej reakcji popromiennej w zależności od metody frakcjonowania dawki ($p=0,08$) – Tabela III.

Tab. III. Odczyny skórne wczesne (do 3 miesięcy od zakończeniu radioterapii) oceniane według skali EORTC u 2294 chorych* w zależności od schematu napromieniania

Stopień odczynu	Schemat radioterapii		Chi – kwadrat wartość p
	3,5 tygodniowy 627 (%)	4 tygodniowy 1637 (%)	
0	72 (11,4)	203 (12,2)	0,08
I	528 (83,8)	1368 (82,2)	
II	29 (4,6)	90 (5,4)	
III	1 (0,2)	3 (0,2)	
IV	-	-	
Razem	627 (100)	1637 (100)	

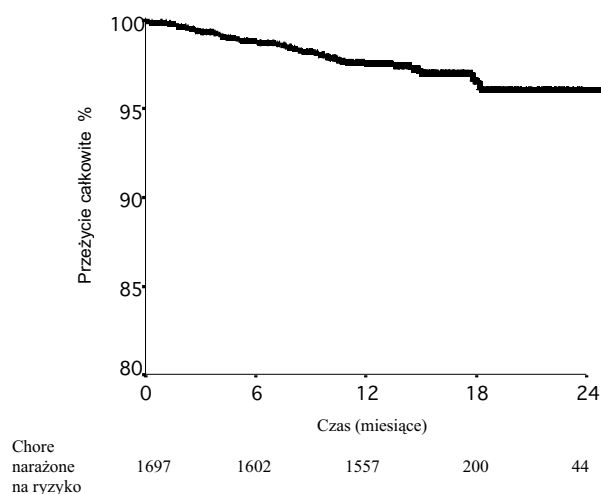
* – brak danych o wczesnym odczynie skórny u 29/2323 (1,3%) chorych

Od 30 czerwca 2004 r. do 31 sierpnia 2005 r. otrzymano informacje o jednorocznych obserwacjach u 1697/2323 (73%) chorych. Okres obserwacji od zakończenia radioterapii wynosił od 12 do 29 – mediana 16 miesięcy.

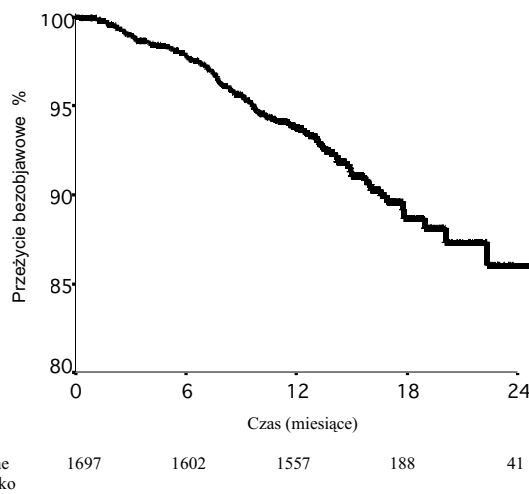
U 131/1697 (7,7%) wystąpił nawrót raka piersi w tym u 95 (5,6%) chorych wystąpiły przerzuty odległe, a u 36 (2,1%) wznowa w terenie loko-regionalnym. Łącznie z powodu nawrotu raka piersi zmarły 42 chore, a 86 żyje z aktywną chorobą nowotworową. Trzy chore po mastek-

tomii z powodu wznowy w piersi żyją bez objawów nowotworu. Dwie chore zmarły na udar mózgu, jedna zginęła w wypadku komunikacyjnym. Przyczyna zgonu 6 chorych jest nieznana. Dwuletnie prognozowane przeżycie całkowite i bezobjawowe wyniosły odpowiednio: 96% (95% przedział ufności: 95-97) i 86% (95% przedział ufności: 85-87) – Rycina 1 i 2.

Odczyny skórne późne oceniono wśród 1557 chorych bez objawów nowotworu po 1 roku od zakończenia radioterapii w stopniach 0; 1 i 2 odpowiednio u: 965 (62%), 559 (36%) i 33 (2%) chorych. Nie obserwowano odczynów skórnych w 3 i 4 stopniu. Nie wykazano różnic w odczynach skórnych w zależności od metody frakcjonowania dawki ($p=0,08$) – Tabela IV. Stopień zwłóknienia tkanki podskórnej w stopniach 0, 1, 2 stwierdzono odpowiednio u: 1228 (79%), 287 (18%) i 42 (3%) chorych. Nie obserwowano rozległych zwłóknień w 3 i 4 stopniu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w nasileniu zwłóknień w tkance podskórnej w zależności od metody frakcjonowania dawki ($p=0,08$) – Tabela IV. Teleangiektazje w piersi stwierdzono u 5/480 (1%) chorych, a w ścianie klatki piersiowej po mastektomii u 86/1077 (8%) chorych. U 1466/1557 (94%) chorych nie obserwowano teleangiektazji w napromienianej skórze. U 91 (6%) chorych stopień teleangiektazji oceniono jako 1, 2 i 3 odpowiednio u: 30 (2%), 46 (3%) i 15 (1%). Stwierdzono znamienne częściej ($p=0,01$) występowanie teleangiektazji u chorych napromienianych schematem 4 tygodniowym, niż 3,5 tygodniowym – Tabela IV. Wśród 480 chorych po operacjach oszczędzających oceniono występowanie objawu skórki pomarańczy i stopień obrzęku piersi. Objaw skórki pomarańczy obserwowano u 25 (5%) chorych. U pozostałych 455 (95%) chorych objaw ten nie wystąpił. U 377/480 (79%) chorych nie stwierdzono obrzęku piersi po napromienianiu. Natomiast obserwowano go u 103 (21%) w stopniu 1, 2 i 3 odpowiednio u: 89 (18%), 9 (2%) i 5 (1%) chorych. U 5 (1%) chorych, w tym dwóch napromienianych schematem 3,5 tygodniowym i trzech 4 tygodniowym, bolesny obrzęk wymagał stosowania leków przeciwbólowych z II grupy drabiny



Ryc. 1. Przeżycie całkowite 1697 chorych na raka piersi leczonych uzupełniająco po operacji napromienianiem w skróconym czasie



Ryc. 2. Przeżycie bezobjawowe 1697 chorych na raka piersi leczonych uzupełniająco po operacji napromienianiem w skróconym czasie

Tab. IV. Ocena jednorocznych powikłań* i efektu estetycznego# 1 rok po napromienianiu w zależności od schematu radioterapii

Rodzaj powikłania	Schemat radioterapii		Chi – kwadrat wartość p
	3,5 tygodniowy N (%)	4 tygodniowy N (%)	
Odczyn skórny wg EORTC			
0	340 (68)	625 (59)	0,08
I	153 (31)	406 (38)	
II	5 (1)	28 (3)	
Zwłóknienia w skórze wg LENT/SOMA			
0	381 (77)	847 (80)	0,08
I	97 (19)	190 (18)	
II	20 (4)	22 (2)	
Stopień teleangiektazji wg LENT/SOMA			
brak 0	480 (96)	986 (93)	0,01
< 1 cm ² I	9 (2)	21 (2)	
1-4 cm ² II	9 (2)	37 (4)	
>4 cm ² III	–	15 (1)	
Ocena obiektywna efektu estetycznego			
bardzo dobra	230 (55)	39 (62)	< 0,001
dobra	157 (38)	16 (25)	
zadawalająca	26 (6)	6 (10)	
niezadawalająca	4 (1)	2 (3)	
Ocena subiektywna efektu estetycznego			
bardzo dobra	219 (52,5)	33 (52,3)	< 0,001
dobra	170 (40,8)	22 (35)	
zadawalająca	25 (6)	5 (7,9)	
niezadawalająca	3 (0,7)	3 (4,8)	
Ocena stopnia obrzęku kończyny górnej po operacji III pięter węzłów chłonnych			
brak 0	429 (95)	876 (82,7)	< 0,001
mały (2-4 cm) I	22 (4,8)	160 (15,1)	
średni (4-6 cm) II	1 (0,2)	18 (1,7)	
duży > 6 cm III	-	5 (0,5)	

* – dotyczy 1077 chorych po mastektomii radykalnej i 480 chorych po operacjach oszczędzających, # – dotyczy 480 chorych po operacjach oszczędzających (417 napromieniano schematem 3,5 tygodniowym, a 63 chore 4 tygodniowym).

analgetycznej. Zbadanie efektu estetycznego piersi dokonane przez zespół leczący wykazało, że u 442/480 (92%) chorych oceniono go jako dobry lub bardzo dobry. Ocena ta była zgodna z oceną dokonaną przez chore, które również oceniły swój wygląd estetyczny jako dobry lub bardzo dobry w 92,5% przypadków – Tabela IV. Ocena obiektywna i subiektywna, w grupie chorych napromienianych 3,5 tygodnia i 4 tygodnie potwierdziła istotne statystycznie różnice ocen dobrych i bardzo dobrych w obu grupach odpowiednio: 93% i 93,3% vs 87 i 87,3%. Związane to było z różną kwalifikacją do leczenia. Do schematu 4 tygodniowego kwalifikowano chore z dużymi piersiami, u których stwierdzano nasilone zmiany bliznowate i ubytki pooperacyjne.

W rocznej obserwacji, u napromienianych chorych schematem 4 tygodniowym na dół pachowy po usunięciu 3 pięter węzłów chłonnych, obrzęk kończyny górnej

wystąpił w 183/1059 (17,3%) przypadkach. U chorych napromienianych schematem 3,5 tygodniowym, ale bez obejmowania dołu pachowego, obrzęk kończyny górnej wystąpił w 23/452 (5%) przypadkach. Tak więc, u chorych u których po radykalnej chirurgii dołu pachowego zastosowano jego napromienianie, obrzęk kończyny górnej rozpoznawano 3,5 razy częściej, niż u chorych nienapromienianych na dół pachowy – $p < 0,001$ – Tabela IV.

W trakcie trwania badania przeprowadzono audyty we wszystkich ośrodkach uczestniczących w badaniu. Dokonano oceny zgodności leczenia chorych z protokołem badawczym jak również sprawdzono poprawność rejestracji danych klinicznych. Z każdej wizyty monitorującej sporządzono szczegółowy raport. W ocenie realizacji zgodności radioterapii z protokołem badania wprowadzono dwie kategorie odchyłeń – poważne i niewielkie. Do odchyłeń poważnych zaliczono: brak

planowania napromieniania w trzech wymiarach, nieprawidłowe wysowywanie obszaru do napromieniania, brak zdjęć z symulatora, brak zdjęć sprawdzających wykonanych na aparatach terapeutycznych, zmiana pozycji chorej podczas napromieniania, radioterapia węzłów chłonnych przymostkowych promieniami gamma ^{60}Co na pole przednie przy kącie głowicy 0° . Do odchyień niewielkich zaliczono: brak wysowywania narządów promieniowrażliwych, brak histogramów dawka-objętość. W 11 ośrodkach nie stwierdzono odchyień od protokołu. W dwóch ośrodkach stwierdzono po jednym poważnym i dwa niewielkie odchylenia i w dwóch po cztery poważne i dwa niewielkie odchylenia od protokołu. Podczas warsztatów szkoleniowych i omówieniu nieprawidłowości w 4 ośrodkach dokonano korekty, w planowaniu lub realizacji radioterapii, prowadzącej do pełnej zgodności napromieniania z protokołem.

W rok po zakończeniu rekrutacji chorych do napromieniania metodą skróconego frakcjonowania dawki wśród uczestników badania przeprowadzono anonimową ankietę dotyczącą zastosowania badanej metody. Wyniki ankiety wykazały, że:

- W 5 ośrodkach utrzymano skrócony system radioterapii jako jedyną metodę frakcjonowania, a w 10 ośrodkach stosowane są obie metody frakcjonowania.
- W 12 ośrodkach odsetek chorych napromienianych skróconą metodą frakcjonowania dawki wynosi ponad 50%, a metoda konwencjonalna stosowana jest w wybranych przypadkach.
- Badacze z 14 ośrodków uważają, że skrócona metoda frakcjonowania dawki jest korzystna dla chorych. Jedynie w jednym ośrodku na pytanie, czy wg Twojej opinii metoda skróconej radioterapii jest korzystna dla chorych, odpowiedziano – nie mam zdania.

Po przeprowadzonych audytach we wszystkich 15 ośrodkach, zadano pytanie: czy badanie przyczyniło się do poprawy jakości radioterapii raka piersi w Twoim Ośrodku: przedstawiciele 8 ośrodków odpowiedzieli, że badanie w bardzo znacznym stopniu przyczyniło się do poprawy jakości radioterapii chorych, 2, że w niewielkim, a 5, że nie wpłynęło na jakość leczenia.

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu populacyjnym chore dobrze tolerowały skrócone napromienianie pooperacyjne. Tylko u 3,3% chorych musiano przerwać radioterapię, najczęściej z powodu leukopenii, pomimo, że aż 81% chorych otrzymywało wielolekową chemioterapię, w większości metodą sekwencyjną. Potwierdza to prawidłowość założeń naszego protokołu zgodnego z ustaleniami międzynarodowymi [13, 14]. Wczesne obserwacje odczynów skórnych wykazały tylko u 10% chorych plamkowate złuszczenia na wilgotno i u 0,4% zlewające się obszary w wysiękiem „na wilgotno”. U pozostałych chorych były w stopniu 0 lub 1. Należy podkreślić, że te niewielkie wczesne reakcje skórne po radioterapii w skróconym czasie były akceptowane przez lekarzy i chore. Badana grupa chorych ma bardzo krótką obserwację i wyniki powikłań

późnych należy traktować ostrożnie. Wstępna ocena jednorocznych powikłań w skórze i w tkance podskórnej nie wykazuje nasilonych reakcji popromiennych z wyjątkiem tych obserwowanych w ścianie klatki piersiowej pod *bolusem*, materiałem „tkankopodobnym”, celowo zwiększającym dawkę promieniowania. Tak więc, można uznać, że zmiany skórne są niewielkie, a na podstawie wieloletnich obserwacji własnych sądzić, że są podobne do obserwowanych po 5 tygodniowym napromienianiu [15].

Ogólnie przyjmuje się, że w Polsce jedynie około 5% chorych na wcześniej zaawansowanego raka piersi kwalifikowana jest do leczenia oszczędzającego. Okazało się, że chore po operacjach oszczędzających w naszym badaniu stanowią $\frac{1}{4}$ chorych leczonych, co może świadczyć o częstszym, niż uważano dotychczas stosowaniu tej procedury leczenia w naszym kraju. Podobnie często wykonywano leczenie oszczędzające u chorych młodych poniżej 50. roku życia, co i u starszych powyżej 50. roku życia. Interesujące jest, że w ośrodku francuskim w badaniu pooperacyjnej radioterapii metodą hipofrakcji u starych kobiet (mediana wieku 78 lat) 71,5% chorych miało wykonane leczenie oszczędzające, a tylko 28,5% mastektomii [16].

W pierwszym roku po leczeniu nie stwierdzono wśród 1557 chorych ciężkich powikłań popromiennych, takich jak uszkodzenie splotu ramiennego, czy objawowego popromiennego zapalenie płuc. Potwierdzono natomiast, że rak w piersi prawej i lewej jest zjawiskiem losowym i rozwija się w nich z porównywalną częstością, co pozwoli w przyszłości ocenić toksyczne działanie napromieniania na serce poprzez porównanie ryzyka zawałów serca i zgonów z powodu chorób naczyniowo-sercowych u chorych z umiejscowieniem raka w piersi lewej z grupą chorych z umiejscowieniem raka w piersi prawej. Wiadomo bowiem, że dla wykrycia późnych powikłań związanych z kardiotoxycznością radioterapii niezbędne są wieloletnie obserwacje [17].

Jedną z obaw związanych z napromienianiem, zwłaszcza dużych piersi ze zmianami pooperacyjnymi, wyższymi dawkami niż 2 Gy, jest ryzyko nasilenia zmian popromiennych, a zwłaszcza bolesnego obrzęku. Niektórzy badacze wyłączają tę grupę chorych z radioterapii podwyższonymi dawkami [4]. Stąd też również i część naszych chorych z dużymi piersiami kwalifikowana była do napromieniania schematem 4 tygodniowym, a nie 3,5 tygodniowym. Chore te miały gorszy efekt estetyczny związany głównie z utrwalonymi zmianami pooperacyjnymi. Natomiast bolesny obrzęk w obu grupach chorych występował rzadko.

Uzyskane efekty estetyczne dobre i bardzo dobre w ocenie obiektywnej i subiektywnej były porównywalne do uzyskiwanych po radioterapii 5 tygodniowej [18, 19]. Wymagana jest jednak dłuższa obserwacja.

Jednym z zasadniczych powikłań związanych z leczeniem chorych na raka piersi jest obrzęk kończyny górnej. Zależy on głównie od stopnia agresywności leczenia obszaru węzłów chłonnych pachowych [20]. W naszym badaniu u chorych, u których po limfangiektomii 3 pięter pachy stosowano dodatkowo jej napromienianie, stwier-

dzano 3,5 razy częściej obrzęk kończyny górnej (17,3% vs 5%), niż u chorych w których nie stosowano radioterapii. Jednak odsetek chorych z obrzękiem kończyny powyżej 4 cm był niewielki i wynosił dla całej grupy 2,4%. Według niektórych autorów obrzęk kończyny górnej po samej limfangiektomii 3 pięter pachy wynosi 2%, a po jej dodatkowym leczeniu napromienianiem schematem 5 tygodniowym 20% [20]. Tak więc wydaje się, że napromienianie wg skróconego schematu napromieniania nie zwiększa odsetka obrzęku kończyny górnej w porównaniu do napromieniania wg schematu klasycznego. Na podstawie wieloletnich obserwacji własnych wiadomo, że po radykalnej chirurgii pachy i radioterapii przy prawidłowo prowadzonej rehabilitacji częstość obrzęku kończyny górnej nie powinna przekraczać 10% [15].

Jedną z największych zdobyczy chroniących chore przed ryzykiem obrzęku kończyny górnej jest technika procedury węzła wartowniczego coraz częściej stosowana w wielu ośrodkach, pozwalająca na uniknięcie w wielu wypadkach radykalnej limfangiektomii [2]. W naszym materiale tylko 18/2323 (0,8%) chorych miało wykonaną tę procedurę, jako pN0(sn) co potwierdza konieczność większego rozpropagowania jej w naszym kraju.

Przeprowadzenie badania klinicznego w 15 ośrodkach radioterapii wymagało bardzo ścisłej współpracy zespołów badawczych i kontroli przestrzegania zasad protokołu [13, 22].

Wprowadzony protokół badawczy i wspólne warsztaty edukacyjne wpłynęły w wielu ośrodkach na poprawę standardów postępowania u chorych na raka piersi np.: wprowadzono obowiązkowe oznaczanie marginesów po tumorektomii, czy planowanie radioterapii w trzech wymiarach. Skrócenie czasu napromieniania pooperacyjnego spowodowało w wielu ośrodkach skrócenie czasu oczekiwania na leczenie, większy dostęp do radioterapii i prawdopodobnie wymierne korzyści ekonomiczne dla chorych i ośrodków onkologicznych.

Wnioski

1. Radioterapia w skróconym czasie 3,5-4 tygodni zastosowana u 2323 kobiet chorych na raka piersi po radykalnej mastektomii lub operacji oszczędzającej była dobrze tolerowana, a odczyny wczesne i późne (jednoroczne) wydaje się, były podobne do obserwowanych po konwencjonalnej 5-tygodniowej radioterapii.
2. Wprowadzenie metody pooperacyjnego napromieniania w skróconym czasie u chorych na raka piersi w skali populacji przyczyniło się do umożliwienia napromieniania większej liczby chorych, skrócenia czasu oczekiwania na napromienianie, jak również zmniejszenia kosztów leczenia, hospitalizacji i transportu chorych.
3. Badanie przyczyniło się do ujednolicenia standardów i poprawy jakości radioterapii chorych na raka piersi.

Dr med. Jacek Galecki

Zakład Teleradioterapii II

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Appendix

Lista badaczy i ośrodków radioterapii uczestniczących w badaniu:

Anna Skowrońska, **Zbigniew Malinowski**, Zbigniew Jodkiewicz – Zakład Radioterapii I, Centrum Onkologii w Warszawie,
Barbara Winkler-Spytykowska, Wielisława Kocobolska-Znamiec, Dorota Duple, Maria Ochman – Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu,
Stanisław Gózdź, Andrzej Wiczorek, Piotr Kędzierawski – Oddział Radioterapii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach,
Wiesława Windorbska, Iza Tesmer-Laskowska – Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy,
Stanisław Korzeniowski, Teresa Kowalska, Beata Sas-Korczyńska – Centrum Onkologii w Krakowie,
Danuta Rogowska – Regionalny Szpital Onkologiczny w Szczecinie,
Ireneusz Żygulski, Jadwiga Żygulska – Szpital Onkologiczny im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej,
Maria Pamucka, Monika Jabłońska – Wojewódzki Ośrodek Onkologiczny w Opolu,
Grażyna Stryczyńska, Maria Kubaszewska, Dorota Fundowicz, Ewa Nowakowska – Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu,
Bibiana Morełowska-Topczewska, Ewa Rożkowska – Białostocki Ośrodek Onkologiczny,
Marek Żelazowski, Piotr Król – Wojewódzki Szpital Specjalistycznym im F. Chopina w Rzeszowie,
Jacek Jassem, Ewa Bednaruk-Młyńska, Krzysztof Konopa – Klinika Onkologii i Radioterapii, AM w Gdańsku,
Krzysztof Paprota, Maria Jankiewicz – Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie,
Janusz Pawłęga – Klinika Onkologii CM Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Podziękowanie

Autorzy dziękują wszystkim uczestnikom za zaangażowanie i udział w badaniu. Szczególne podziękowania składamy Pani Annie Serafin za opiekę nad częścią administracyjną badania i przeprowadzone audyty.

Piśmiennictwo

1. *The Warsaw Cancer Registry* – Centrum Onkologii, Warszawa 2004.
2. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-72.
3. Yarnold JR, Price P, Steel GG. Treatment of early breast cancer in the United Kingdom: Radiotherapy fractionation practices. *Clin Oncol* 1995; 7: 223-26.
4. Whelan T, MacKenzie R, Julian J i wsp. Randomised trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1145-50.
5. Yarnold J, Ashton A, Bliss J i wsp. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.

6. Gałecki J, Bujko K, Niwińska A i wsp. Pooperacyjna radioterapia w skróconym czasie u chorych na raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 60-66.
7. Gałecki J, Grudzień-Kowalska M, Hicer-Grzenkowicz J i wsp. Radioterapia pooperacyjna u chorych na raka piersi w skróconym czasie – doświadczenia własne *Nowotwory J Oncol* 2005; 55 (supl. 2): S 45.
8. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Development Program, November 1-3, 2000; Bethesda, Maryland. Available at: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm.
9. ICRU (International Commission on Radiation United and Measurements) *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. ICRU Report 50. Bethesda, 1993.
10. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-46.
11. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1049-91.
12. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Soc C* 1958; 53: 457-87.
13. Gałecki J, Bujko K, Niwińska A i wsp. Pooperacyjna radioterapia w skróconym czasie u chorych na raka piersi – badanie populacyjne. Protokół badania Centrum Onkologii – Warszawa 2002.
14. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i wsp. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005 – Review. *Annals of Oncology* Advance Access published September 7, 2005, doi:10.1093/annonc/mdi326
15. Gałecki J, Grudzień-Kowalska M, Załucki W i wsp. Results of adjuvant therapy in postmastectomy breast cancer patients irradiated at the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw between 1985 and 1994. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 219-29.
16. Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM i wsp. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 6: 154-62.
17. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 20: 1757-70.
18. Jodkiewicz Z, Malinowski Z, Skowrońska-Gardas. Ocena wczesnych wyników leczenia i efektu kosmetycznego u chorych napromienianych po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym z powodu raka piersi. *Nowotwory* 2000; 50: 141-47.
19. Niwińska A, Gałecki J, Nagadowska M i wsp. The analysis of the outcome and the risk factors of failure in early breast cancer patients after breast conserving therapy. *Nowotwory J Oncol* 2005; 2: 122-29.
20. Harris JR, Recht A. Conservative surgery and radiotherapy. W: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, *Breast Diseases*. II Wyd. Philadelphia: Lippincott, 1991, s. 388-19.
21. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004; 31: 304-10.
22. Gałecki J, Kukulowicz P, Bujko K. Ocena techniki radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka piersi w wieloośrodkowym badaniu prospektywnym SCR- skrócenie czasu radioterapii. *Rep Pract Oncol Radiother* 2003; 8: 182-83.

Otrzymano: 10 maja 2006 r.

Przyjęto do druku: 10 lipca 2006 r.