

## Głos w dyskusji

Jacek Gałecki, Krzysztof Bujko

### Invited commentary

Artykuł dr. Marcina Faflika porusza ważny problem kliniczny. Autor przedstawia wątpliwości dotyczące celowości standardowego napromieniania pooperacyjnego okolicy pachowej u chorych na raka piersi. Poniżej przedstawiamy naszą opinię, w tym także argumenty przemawiające za napromienianiem.

Napromienianie okolicy nadobojczykowo-pachowej może spowodować obrzęk kończyny górnej, uszkodzenie splotu barkowego i popromienne zapalenie płuca. Istotnym problemem pozostaje obrzęk kończyny i ograniczenie jej sprawności, gdyż przy zastosowaniu współczesnych technik napromieniania neuropatia popromienna splotu barkowego lub objawowe popromienne zapalenie płuca są bardzo rzadkie – poniżej 1%.

Badania randomizowane wykazały, że radioterapia pooperacyjna z zastosowaniem nowoczesnych technik, nie tylko 3-krotnie zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego, ale i poprawia o kilka procent (od około 3% do 7%) przeżycie odległe chorych [1-5]. Gebski i wsp. po ponownej analizie 36 badań z losowym doбором chorych z grupy EBCTCG pod względem jakości radioterapii pooperacyjnej wykazali, że warunkiem wpływu i poprawy przeżyć po radioterapii jest podanie na właściwy obszar tzn. ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne odpowiednich dawek, których wysokość po przeliczeniu na BED (Biologiczny Ekwivalent Dawki) mieści się w granicach 40-60 Gy frakcjonowanych po 2 Gy [6]. We wszystkich cytowanych badaniach randomizowanych okolica nadobojczykowo-pachowa była napromieniana. Nie wiemy, czy gdyby okolica ta nie była napromieniana, także uzyskano by tak wyraźną poprawę przeżyć odległych. Powyższe rozumowanie jest ważnym argumentem przemawiającym za napromienianiem okolicy nadobojczykowo-pachowej u chorych po mastektomii. Popularne uaktualnione amerykańskie wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2006 roku (<http://www.nccn.org>) zalecają napromienianie ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowo-pachowej u chorych z przerzutami do więcej niż 3 węzłów chłonnych pachy zaliczając dowody, które za tym przemawiają do najwyższej, pierwszej kategorii. Dodatkowym argumentem są niekorzystne wyniki leczenia ratującego nawrotów w okolicy pachowo-nadobojczykowej. Niepowodzenie te-

go leczenia prowadzi do silnych bólów, niedowładu i obrzęku kończyny.

Dwa trwające badania z doбором losowym chorych, EORTC 10925 i NCI Ma.20, porównują napromienianie wyłącznie na okolicę ściany klatki piersiowej z napromienianiem na tę okolicę razem z węzłami przymostkowymi, nad- i podobojczykowymi. Wyniki tych badań odpowiedzą w przyszłości na pytanie: czy konieczne jest napromienianie regionalnych węzłów chłonnych?

W piśmiennictwie brak jest dowodów przemawiających za celowością napromieniania węzłów nadobojczykowo-pachowych u chorych po leczeniu oszczędzającym pierś i wycięciu węzłów pachowych, nawet gdy znaleziono więcej niż 3 węzły z przerzutami. Należy jednak podkreślić, że wyniki wskazujące na bardzo małe ryzyko nawrotu w węzłach pachowych oparte są na materiale chorych, u których węzły chłonne I, a częściowo także i II piętra pachy znajdowały się w górnym obszarze pól skośnych napromieniających pierś. Uważa się, że celowość napromieniania górnych węzłów pachowych i nadobojczykowych polem oddzielnym powinno być rozważone u chorych z dużym ryzykiem niepowodzenia w tej okolicy podobnie, jak i u chorych po mastektomii. Wydaje się również, że węzły chłonne pachowe powinny być napromienione, gdy ich wycięcie nie zostało wykonane, a inne czynniki prognostyczne wskazują na wysokie ryzyko wystąpienia w nich przerzutów.

Nadal najbardziej dyskusyjnym problemem jest napromienianie obszaru dołu pachowego po radykalnym usunięciu III pięter węzłów chłonnych. Do niedawna operacja taka stosowana była rutynowo u wszystkich chorych na wczesnego raka piersi, co jak wiadomo wiąże się ze znacznym ryzykiem obrzęku kończyny i ograniczeniem jej sprawności. Zwłaszcza wycinanie węzłów chłonnych powyżej górnego brzegu mięśnia piersiowego mniejszego lub usuwanie ich więcej niż 10, wiąże się ze wzrostem tego ryzyka. W takich sytuacjach powinno się napromienić tylko szczyt pachy.

Jednym z największych osiągnięć w ostatnich latach jest opracowanie i stosowanie coraz szerzej w Polsce procedury pobierania węzła wartowniczego pozwalającej wielu chorym uniknąć niepotrzebnego radykalnego wycięcia węzłów pachy i związanego z tym kalectwa. W przypadku

zajęcia węzła wartowniczego standardem jest wycięcie węzłów pachy. Jednakże nie jest wiadome, czy elektywne napromienianie pachy nie okaże się równie skuteczne przy mniejszym odsetku powikłań. Na to pytanie odpowiada w przyszłości wyniki badania z losowym doбором chorych pod nazwą AMAROS, które porównuje obie metody postępowania.

W dalszym ciągu w piśmiennictwie i badaniach własnych potwierdza się znany od dawna fakt, że najsilniejszym czynnikiem prognostycznym u chorych po operacji jest zaawansowanie choroby nowotworowej w pasze, mierzone liczbą zajętych węzłów chłonnych [7-8]. Wiadomo też, że o agresywności nowotworu świadczą inne jego cech kliniczne i biologiczne między innymi takie jak: dynamika wzrostu, pT, G, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych czy nadekspresja receptora HER2. Uważamy więc, że jeśli stwierdza się obecność przerzutów w ponad trzech węzłach chłonnych, szczególnie przy obecności innych cech niekorzystnych rokowniczo, to napromienianie pachy po jej radykalnej operacji może być usprawiedliwione, nawet kosztem ryzyka powikłań.

W materiale Centrum Onkologii w Warszawie wśród 507 chorych napromienianych po mastektomii radykalnej na obszar węzłów chłonnych nadobojczykowo-pachowych dawką 50 Gy w 25 frakcjach, wznowy w okolicy napromienianej w obserwacji 10-letniej nie przekraczały 2%, a odsetek obrzęku kończyny górnej wahał się w granicach 10%. Obecnie, okazało się, że nawet agresywna chemioterapia z antracyklinami i taxanami nie zmniejsza dostatecznie ryzyka nawrotu lokoregionalnego [9]. W Centrum Onkologii w Warszawie u chorych z dużym, powyżej 10%, ryzykiem wznowy po mastektomii, z przerzutami w pasze w więcej niż w trzech węzłach chłonnych, na środkowy dół pachowy podawana jest dawka 45 Gy w czasie 4 tygodni. Takie leczenie stosowano w prospektywnym wielośrodkowym badaniu pooperacyjnej radioterapii w skróconym czasie, które przeprowadzono w 15 ośrodkach radioterapii w Polsce w latach 2003-2004. W rocznej obserwacji, u napromienianych chorych na dół pachowy z powodu licznych powyżej 3 węzłów chłonnych z przerzutami, obrzęk kończyny górnej wystąpił u 183/1059 – 17,3% chorych, oceniony jako stopień I; II; III odpowiednio u: 160 (15,1%), 18 (1,7%), 5 (0,5%) chorych. U nienapromienianych na dół pachowy obrzęk kończyny górnej wystąpił u 23/452 – 5% chorych, oceniony jako stopień I; II odpowiednio u: 22 (4,4%), 1 (0,2%) chorych. Tak więc, obrzęk kończyny górnej u chorych napromienianych rozpoznawano 3,5 razy częściej, niż u chorych nie napromienianych na dół pachowy.

Uważa się, że prawidłowa technika chirurgiczna i napromieniania zmniejszają ryzyko obrzęku kończyny górnej. Dokładne indywidualne planowanie radioterapii na obszar dołu pachowego na symulatorze i ograniczenie obszaru napromienianej tkanki płucnej i dużych naczyń przy pomocy kolimatorów wielolistkowych, może mieć wpływ na ograniczenie powikłań. Warunkiem minimalizacji ryzyka obrzęku kończyny i utrzymanie sprawności jest jej prawidłowa rehabilitacja od początku leczenia.

Innym nierozwiązanym do końca problemem jest celowość napromieniania dołu pachowego u chorych na zaawansowanego lokoregionalnie raka piersi, u których po przedoperacyjnej chemioterapii nastąpiła całkowita regresja w pasze. Wydaje się, że w tych przypadkach, pomimo radykalnej operacji dołu pachowego należy przeprowadzić uzupełniającą radioterapię tej okolicy. Tak więc, uważamy, że decyzja o radioterapii dołu pachowego powinna być podejmowana indywidualnie w oparciu o znane czynniki prognostyczne i zasadę, „że czym więcej chirurgii w dole pachowym tym mniej radioterapii i odwrotnie”. Szacowanie indywidualnego ryzyka nawrotu i ryzyka powikłań powinno być obecnie wskazówką nie tylko decyzji o napromienianiu dołu pachowego, ale i węzłów przy-mostkowych.

**Dr n. med. Jacek Gałecki**

**Doc. dr hab. med. Krzysztof Bujko**

Zakład Teleradioterapii II

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: jacekg@coi.waw.pl

## Piśmiennictwo

- Overgaard M, Hansen S, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
- Ragaz J, Jackson S, Le N i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
- 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; 355: 1757-70.
- Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with 4 or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b & c randomized trials. *Radiother Oncol* 2004; 73 suppl 1: S 14 (Abstr 33).
- Clarke M, Collins R, Darby S i wsp. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
- Gebski V, Lagleva M, Keech A i wsp. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 26-38.
- Jeziorski A, Jakubik J. Liczba zajętych przerzutowo węzłów chłonnych pachy jako czynnik prognostyczny w raku sutka. *Nowotwory* 1995; 45: 652-62.
- 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.
- Bellon JR, Harris JR. What extent of radiation therapy is standard? *The Breast* 2005; 14: 532-40.