

## Pooperacyjna radioterapia w skróconym czasie u chorych na raka piersi

Jacek Gałęcki<sup>1</sup>, Krzysztof Bujko<sup>1</sup>, Anna Niwińska<sup>2</sup>, Małgorzata Grudzień-Kowalska<sup>1</sup>,  
Joanna Hicer-Grzenkiewicz<sup>1</sup>, Wojciech Załucki<sup>1</sup>

*Dane kliniczne sugerują, że napromienianie w skróconym czasie dawkami frakcyjnymi 2,25 Gy i 2,5 Gy jest równoważne frakcjonowaniu konwencjonalnemu po 2 Gy. Zmiana sposobu frakcjonowania dawki z konwencjonalnego na skrócony w czasie, została wprowadzona w ramach prospektywnego ogólnopolskiego badania IV fazy. Większość zakładów radioterapii w Polsce (15) przystąpiła do badania. Badaniem objęte są wszystkie chore na raka piersi po mastektomii lub po operacji oszczędzającej, zakwalifikowane do pooperacyjnej radioterapii. Dotychczasowy, konwencjonalny sposób frakcjonowania dawki (50 Gy podanych we frakcjach po 2 Gy w czasie 5 tygodni) został zastąpiony przez dwa schematy napromieniania w skróconym czasie. Po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym chore napromieniane są do dawki całkowitej 42,5 Gy, we frakcjach po 2,5 Gy w czasie 3,5 tygodnia; po mastektomii – 45 Gy we frakcjach po 2,25 Gy w czasie 4 tygodni. Nabór chorych do badania rozpoczęto 2 stycznia 2003 roku. W czasie 1,5 roku przewidywane jest zakwalifikowanie do badania 2000 chorych. Dokonana zostanie ocena wczesnych powikłań bezpośrednio po napromienianiu i późnych powikłań po 1, 3, 5, 10 i 15 latach obserwacji. Celem naukowym badania jest ocena w skali populacji ryzyka późnych powikłań. Toksyczne działanie napromieniania na serce zostanie ocenione przez 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. Celami dodatkowymi jest ocena odsetka nawrotów lokoregionalnych, przeżyć bezobjawowych i całkowitych, wczesnych powikłań popromiennych oraz efektu estetycznego. Wprowadzenie napromieniania w skróconym czasie u chorych na raka piersi w większości zakładów radioterapii w Polsce spowoduje możliwość napromieniania większej liczby chorych i skróci czas oczekiwania na napromienianie. Ponadto jak sądzimy, zmniejszą się o około 25% koszty leczenia, a poprzez ujednoczenie standardów radioterapii zostanie poprawiona jakość napromieniania.*

### Postoperative radiotherapy in a shorter overall treatment time for patients with breast cancer

*Clinical data suggests that irradiation given in a shorter overall treatment time with 2.25 and 2.5 Gy dose per fraction is equivalent to conventional treatment with 2 Gy per fraction. This change from conventional fractionation to a short term schedule has been introduced as the basis of a prospective, population based (phase IV) trial. A vast majority of radiotherapy departments (16) in Poland have entered the study. Patients with breast cancer following mastectomy or breast conservative therapy (BCT) who require postoperative radiotherapy will enter this study. The conventional fractionation regimen (2 Gy per fraction /5 weeks) has been replaced by two schedules given in a shorter overall treatment time. Patients undergoing BCT will now receive 42.5 Gy in 2.5 Gy per fraction over 3.5 weeks while postmastectomy patients will receive 45 Gy in 2.25 Gy per fraction over 4 weeks. The study has been designed for 2000 patients and the anticipated accrual time is 1.5 year. Early and late complications will be evaluated at 1, 3, 5, 10 and 15 years. The principal aim of the study is to assess immediate and late post-irradiation complications. Cardiotoxicity will be assessed by comparison of events (myocardial infarction and/or cardiovascular deaths) between patients with tumours of the left breast and of the right breast. Additional evaluation covers local control, recurrence-free survival, overall survival and the aesthetic effects. Implementation of the short term radiotherapy schedule will reduce the waiting list for radiotherapy and thus allow for the treatment of more patients. We*

<sup>1</sup> Zakład Radioterapii

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

*hope to reduce the cost of the treatment by approximately 25% and improve the quality of irradiation through its standardization.*

**Słowa kluczowe:** rak piersi, napromienianie pooperacyjne, skrócony czas radioterapii, badanie IV fazy  
**Key words:** breast cancer, postoperative irradiation, short overall treatment time, phase IV study

## Wstęp

Ocenia się, że w Polsce spośród około 11 tysięcy nowych zachorowań na raka piersi u około 8000 chorych wykonywana jest radykalna mastektomia. Z tej liczby, około 3500 chorych wymaga pooperacyjnego napromieniania. W USA około 50% chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania leczonych jest metodą oszczędzającą [1]. Szacuje się, że odsetek ten w naszym kraju jest znacznie mniejszy i wynosi około 5%, co odpowiada około 500-600 chorych rocznie. Można przypuszczać, że jedną z przyczyn jest ograniczony dostęp do radioterapii, spowodowany niedostateczną liczbą sprzętu oraz długim okresem oczekiwania na napromienianie, wynoszącym od 4 do 16 tygodni.

W Polsce i w większości ośrodków radioterapii na świecie, u chorych na raka piersi napromienianych po operacjach radykalnych, stosuje się dzienną dawkę frakcyjną 2 Gy, podawaną przez 4,5 do 5 tygodni do dawki całkowitej od 46 Gy do 50 Gy. Jednakże, istnieją liczne ośrodki radioterapii, zwłaszcza w Wielkiej Brytanii i Kanadzie, w których tradycyjnie od 20–30 lat stosuje się wyższe dawki frakcyjne, od 2,25 Gy do 2,67 Gy i niższe dawki całkowite od 40 Gy do 45 Gy [2-9]. Wówczas, czas napromieniania jest krótszy i wynosi od 3 do 4 tygodni. Radioterapia w skróconym czasie umożliwia zwiększenie liczby napromienianych chorych średnio o około 25%, w porównaniu z frakcjonowaniem konwencjonalnym. Ponadto jest leczeniem tańszym i bardziej dogodnym dla chorych [2]. W Polsce, dyskusja nad rutynowym wprowadzeniem radioterapii pooperacyjnej w skróconym czasie u kobiet chorych na raka piersi rozpoczęła się niedawno [10]. W Centrum Onkologii w Warszawie napromienianie w skróconym czasie u chorych na raka piersi wprowadzono w 1999 roku. Dotychczas zastosowano ten sposób leczenia u około 1000 chorych po mastektomii i u około 400 po operacjach oszczędzających. Chore dobrze tolerowały napromienianie, a wstępne obserwacje sugerują, że wczesne powikłania popromienne nie były bardziej nasilone, niż po konwencjonalnej pięcioletniej radioterapii. U żadnej z chorych ostry odczyn popromienny nie był przyczyną zastosowania przerwy w napromienianiu. Nie obserwowano ciężkich, późnych odczynów popromiennych. Efekt kosmetyczny był podobny do obserwowanego po napromienianiu konwencjonalnym. Zachęcające, zgodne z danymi z piśmiennictwa, wczesne wyniki własne, uzasadniły zaproponowanie tej metody frakcjonowania innym ośrodkiem radioterapii w Polsce. W 2002 roku opracowano protokół prospektywnego wieloosrodkowego badania IV fazy, dotyczącego pooperacyjnego napromieniania chorych na raka piersi w skróconym czasie. Protokół będzie finansowany ze środków Komitetu

Badań Naukowych. Celem artykułu jest skrócona prezentacja protokołu.

## Dotychczasowe doświadczenia kliniczne dotyczące napromieniania w skróconym czasie

### Badania randomizowane III fazy

W Kanadzie przeprowadzono wieloosrodkowe, randomizowane badanie, w którym porównano 3-tygodniowe napromienianie (grupa A – 622 chorych) z 5-tygodniowym napromienianiem (grupa B – 612 chorych) u chorych na raka piersi po zabiegach oszczędzających [11]. Do badania kwalifikowane były chore bez przerzutów do węzłów chłonnych, z dostatecznym marginesem wokół usuniętego guza piersi. Chore napromieniano na obszar piersi na dwa pola przeciwległe, styczne do ściany klatki piersiowej. Stosowano fotony X o energii 4-6 MeV lub promienie Co60. Nie podwyższano dawki na łożę po usuniętym guzie nowotworowym. Chore z grupy „A” otrzymywały 16 frakcji po 2,66 Gy, do dawki całkowitej 42,5 Gy w czasie 22 dni leczenia. Chore z grupy „B” otrzymywały 25 frakcji po 2 Gy, do dawki całkowitej 50 Gy w czasie 35 dni leczenia. Uzupełniającą chemioterapię otrzymało 12%, a tamoksyfen 43% chorych. Do badania nie kwalifikowano chorych z bardzo dużymi piersiami i/lub zbliznowaceniami po operacji. Pięcioletnie przeżycie całkowite wynosiło w grupie „A” 93,5% i w grupie „B” 94,3%; przeżycie bezobjawowe odpowiednio 88% i 90,4%. Pięcioletni odsetek wznów w piersi wyniósł w grupie „A” 2,87% i w grupie „B” 2,90%. Pięcioletni odsetek doskonałego i dobrego efektu kosmetycznego obserwowano odpowiednio u 75% i 76,6% chorych. Wszystkie te różnice były nieistotne statystycznie (Tab. 1). Tak więc, doświadczenie to wykazało równorzędność obu metod napromieniania. Należy jednak stwierdzić, że okres 5-letniej obserwacji jest zbyt krótki dla pełnej oceny późnych powikłań [12]. Wyniki badania randomizowanego, opublikowanego przez Olivotto i wsp. [13], także wskazują na wysoką skuteczność miejscową i dobry efekt kosmetyczny napromieniania w skróconym czasie. Badanie to miało na celu odpowiedź na pytanie, czy podawanie aspiryny, w porównaniu z placebo, zmniejsza ryzyko późnych powikłań po napromienianiu. W obu grupach stosowano dawkę całkowitą 44 Gy, podawaną w dawkach frakcyjnych po 2,75 Gy w czasie 3 tygodni. Podawanie aspiryny nie miało wpływu na wyniki. Prognozowany 5-letni odsetek miejscowych niepowodzeń wyniósł 6%, a więc był podobny do uzyskiwanego napromienianiem konwencjonalnym [14-19]. Dobry i doskonały efekt kosmetyczny uzyskano u 89% chorych w ocenie lekarzy i u 96% w ocenie chorych [13] (Tab. I).

**Tab. I. Badania oceniające radioterapię pooperacyjną w skróconym czasie u chorych na raka piersi – omówienie w tekście**

Ośrodek	Liczba chorych	LO – leczenie oszczędzające POM – po mastektomii	Dawka frakcyjna Gy x liczba frakcji	Dawka całkowita Gy	Wznowy 5-lat %	Efekt estetyczny
Ontario Whelan [11]	622 612	LO	2,66 x 16 2 x 25	42,5 50	2,8 2,9	nieistotne statystycznie
Ontario Shelley [7]	294	LO	2,56 x 16	40	3,5	77% dobry i bardzo dobry
British Columbia [13]	186	LO	2,75 x 16	44	6	89% dobry i bardzo dobry
British Columbia Fairchild [8]	1142	LO lub POM	2,65 x 16	42,5	7,5	porównywalny z frakcjonowaniem konwencjonalnym
Manchester [5]	2229	LO	2,67 x 15	40	6,4	uznany za dobry
Manchester [6]	194	LO	2,67 x 15	40	1	uznany za dobry
Yorkshire Breast Cancer Group [9]	334	LO	2,67 x 15	40	6,6	uznany za dobry
Royal Marsden STARTB [22]	920 920	LO lub POM	2,67 x 15 2 x 25	40 50	nabór zakończony	trwa obserwacja chorych

Dodatkowym argumentem, przemawiającym za skróceniem czasu napromieniania, są wyniki metaanalizy dokonanej przez Van de Steena i wsp. [20-21]. Autorzy wykazali, że dawki frakcyjne w zakresie 1,8–2,5 Gy należy uznać za konwencjonalne i bezpieczne dla chorych.

W 1999 roku rozpoczęto w Royal Marsden Hospital w Londynie prospektywne, randomizowane badanie kliniczne pod nazwą START B (*Standardisation of Breast Radiotherapy*) [22]. W badaniu tym, chore po mastektomii lub operacji oszczędzającej napromieniane są dawką frakcyjną 2,67 Gy, do dawki całkowitej 40 Gy przez 3 tygodnie (15 frakcji). Wyniki leczenia będą porównane z grupą kontrolną, w której stosowane jest napromienianie konwencjonalne – dawka frakcyjna 2 Gy, całkowita 50 Gy podawana przez 5 tygodni (25 frakcji). Planowany jest nabór 1840 chorych, co umożliwi sprawdzenie hipotezy o równorzędności obu metod, przyjmując, że warunek ten jest spełniony, gdy różnica w skuteczności miejscowej obu sposobów leczenia nie jest większa niż 5% (Tab. I).

#### Badania II fazy i retrospektywne

Ash i wsp. [9] w 1995 roku opublikowali wyniki prospektywnego, nierandomizowanego badania u 334 chorych na raka piersi, napromienianych po operacjach oszczędzających w skróconym czasie 4 tygodni. Chore napromieniane były na obszar całej piersi dawką 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni. Nałożę po usunięciu guzów podwyższano dawkę wiązkami zewnętrznymi o 15 Gy, podanych w czasie jednego tygodnia. Po siedmiu latach obserwacji stwierdzono u 22 chorych (6,6%) wznowę w piersi, której nie towarzyszyły objawy rozsiewu nowotworu (Tab. I). U 24 chorych (7,2%) stwierdzono wznowę i jednocześnie przerzuty odległe. Po 5 latach, 81% leczonych chorych

oceniło efekt kosmetyczny jako doskonały lub bardzo dobry. Uzyskane wyniki napromieniania w skróconym czasie nie odbiegały od uzyskiwanych po 5-6 tygodniowej konwencjonalnej radioterapii [14-19]. Do tego samego wniosku prowadzą także wyniki innych badań retrospektywnych. Young i wsp. [5] przedstawili wyniki leczenia 2229 chorych na raka piersi, napromienianych po operacjach oszczędzających w Christie Hospital w Manchesterze dawką 40 Gy podaną w 15 frakcjach w czasie 3 tygodni. Po pięciu latach obserwacji odsetek wznów w piersi wyniósł 6,4% (Tab. I). Badacze z tego samego ośrodka, u 194 chorych z niewyczuwalnym rakiem w piersi, wykrytym w mammografii, obserwowali jedynie 1% wznów po 5 latach od operacji oszczędzających i napromienianiu w skróconym czasie [6]. W opracowaniu Shelley i wsp. [7], dotyczącym 294 chorych na raka piersi po operacjach oszczędzających i napromienianiu w skróconym czasie, 5-letnie prognozowane ryzyko wznowy miejscowej wyniosło 3,5%. Chore i lekarze ocenili uzyskany efekt kosmetyczny jako satysfakcjonujący. Fairchild i wsp. [8] przedstawił wyniki skróconego napromieniania chorych po mastektomii i leczeniu oszczędzającym u 1142 chorych. Pięcio- i 8-letni odsetek wznów miejscowych wyniósł odpowiednio 7,5% i 9,2%. Wyniki te są podobne do uzyskiwanych po standardowej, 5-tygodniowej radioterapii (Tab. I)[16]. Jedynie opracowanie Yamady i wsp. [23] sugeruje lepszą skuteczność miejscową radioterapii konwencjonalnej (50 Gy w 25 frakcjach) nad napromienianiem podanym w skróconym czasie (40 Gy w 16 frakcjach); odsetek niepowodzeń miejscowych po 5 latach wyniósł odpowiednio 6,8% i 12,7%,  $p=0,09$ . Jednakże Magee [24] uważa wnioski z tej analizy za niepewne, gdyż nie w pełni uwzględniono wpływ stopnia złośliwości nowotworu na wyniki leczenia.

## Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Metaanaliza badań randomizowanych, oceniających skuteczność napromieniania, wykazała, że radioterapia zwiększa ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [14]. Efekt ten był widoczny dopiero po 10 latach obserwacji. Dane te zostały potwierdzone przez populacyjne badania epidemiologiczne. Wykazano, że napromienianie chorych na raka piersi po stronie lewej było związane ze zwiększonym o około 20% ryzykiem zgonów z powodu chorób serca, w porównaniu z grupą chorych napromienianych po stronie prawej [25-26].

Główną przyczyną stosowania napromieniania frakcjonowanego po 1,8-2 Gy, u chorych na raka piersi, jest obawa przed późnymi powikłaniami ze strony serca, które mogą być spowodowane zwiększeniem dawki frakcyjnej. M. Overgaard [27] preferuje dawkę frakcyjną 2 Gy, gdyż uważa, że wysokie dawki frakcyjne zwiększają ryzyko późnych odczynów popromiennych ze strony serca, bardziej, niż to wynika z obliczeń równoważnych dawek biologicznych. Podobnie, rekomendacje EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wskazują, że najlepiej poznanym i najbezpieczniejszym schematem napromieniania w leczeniu uzupełniającym raka piersi jest podawanie dawki frakcyjnej 1,8-2 Gy i całkowitej 45-50 Gy [28]. Jednakże badacze z Kanady i Wielkiej Brytanii uważają, że dawki frakcyjne około 2,5 Gy przy zmniejszonej dawce całkowitej nie powodują wyższego ryzyka uszkodzenia serca niż frakcjonowanie konwencjonalne [22, 29]. Także zespół ekspertów z ASCO (American Society of Clinical Oncology) w 2000 roku przyznaje, że nie ma wystarczających i przekonujących dowodów, przemawiających za wyższością dawek frakcyjnych 1,8-2 Gy nad 2,25-2,5 Gy [30-31]. Te opinie potwierdza opublikowana ostatnio metaanaliza 40 randomizowanych badań u około 20 000 chorych na raka piersi, testujących skuteczność uzupełniającej radioterapii [12]. Wykazano, że u chorych napromienianych, ryzyko zgonów z przyczyn innych niż nowotworowa (głównie z przyczyn naczyniowo-sercowych) było wyższe, w porównaniu z chorymi nie napromienianymi, stanowiącymi grupę kontrolną. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności ( $p=0,10$ ) pomiędzy wielkością dawki frakcyjnej, a zwiększonym ryzykiem zgonów z przyczyn innych niż nowotworowa. W grupie 1168 chorych napromienianych dawkami frakcyjnymi w zakresie 2,3-2,7 Gy i w grupie 5394 chorych napromienianych dawkami frakcyjnymi w zakresie 1,8-2,2 Gy, ryzyko to było podobne. Tak więc, informacje uzyskane z piśmiennictwa nie potwierdzają obaw o zwiększone ryzyko powikłań ze strony serca, jeżeli umiarkowanemu podwyższeniu dawki frakcyjnej (do 2,7 Gy) towarzyszy odpowiednio zmniejszona dawka całkowita.

Udowodniono, że na uszkodzenie popromienne serca wpływają inne czynniki, nie związane ze schematem frakcjonowania dawki. Współczynnik  $\alpha/\beta$  dla mięśnia serca wynosi 4 Gy, ale dla naczyń wieńcowych w przedniej ścianie serca nie został oszacowany [32]. Niektórzy badacze uważają, że ryzyko choroby niedokrwiennej serca,

wywołanej napromienianiem konwencjonalnym, istnieje, jeśli więcej niż 6-10% objętości serca otrzyma ponad 25 Gy dawki w czasie całego leczenia [33]. Rutqvist, Gyenes i wsp. [34-35] zanalizowali przyczyny zgonów wśród 960 chorych leczonych w ramach randomizowanego badania, porównującego uzupełniające napromienianie (45 Gy/5 tygodni) z wyłączną chirurgią. Mediana obserwacji wynosiła 20 lat. Wykazano, że ryzyko kardiotoxyczności zależy od objętości napromieniowanego serca i dawki całkowitej podanej w tym obszarze. Trójwymiarowe planowanie radioterapii i zastosowanie elektronów zmniejsza objętość napromienianego serca i płuca [36-39]. Wyniki badań sugerują, że te nowoczesne metody planowania radioterapii zmniejszają ryzyko uszkodzenia serca [35, 37, 40-41]. Jednakże, zbyt mała liczba chorych jest obserwowana w drugiej dekadzie po leczeniu, aby możliwe było wyciągnięcie ostatecznych wniosków [12]. Fuller i wsp. [32] wykazali, że nawet przy nowoczesnej technice planowania leczenia, lewa tętnica wieńcowa zstępująca przednia i jej dorzecze (ściana przednia serca) otrzymują taką samą dawkę, jak przy uprzednio stosowanych technikach napromieniowania. Jest to ważny wniosek, gdyż brak możliwości, w niektórych przypadkach, omięcia ściany przedniej serca, nawet przy indywidualnym, trójwymiarowym systemie planowania radioterapii, może doprowadzić do poważnych zaburzeń przepływu w tym regionie. Badacze z Royal Marsden Hospital przebadali przepływ krwi naczyniami wieńcowymi metodą emisyjnej tomografii komputerowej u chorych po 5 latach od radioterapii. Zaburzenia przepływu stwierdzili u 17/24 (70,8%) chorych napromienianych na lewą stronę ściany klatki piersiowej i tylko u 2/12 (16,7%) napromienianych na stronę prawą. Jednak, żadne z zaburzeń nie było związane z klinicznymi objawami choroby wieńcowej [42]. Patologia ta nie jest równoznaczna z wystąpieniem objawów choroby wieńcowej i problem ten wymaga dalszych badań oraz obserwacji chorych.

Obecnie, większość chorych na raka piersi jest leczonych cytostatykami. Niektóre z nich wykazują działanie kardiotoxyczne: antracykliny, paklitaksel, trastuzumab. Efekt kardiotoxyczny radio- i chemioterapii może się kumulować [43]. Radioterapia skojarzona ze stosowaniem antracyklin zwiększa ryzyko uszkodzenia serca, w porównaniu z wyłącznym leczeniem chemicznym. Shapiro i wsp. [44-45] stwierdzili u chorych leczonych pooperacyjnie doksorubicyną w dawce całkowitej 450 mg/m<sup>2</sup> niewydolność serca w 4% przypadków. Kardiomiopatia i niewydolność serca ujawniała się kilka tygodni lub miesięcy po leczeniu cytostatykami, natomiast zawały serca pojawiały się po kilku latach. Odsetek chorych z niewydolnością serca zależy od dawki antracyklin. Jeśli, oprócz podania wysokiej dawki doksorubicyny (450 mg/m<sup>2</sup>) stosuje się napromienianie po stronie lewej, to 3-4-krotnie ( $p<0,001$ ) wzrasta ryzyko zawału serca i/lub niewydolności serca, w porównaniu z grupą chorych leczonych małą dawką tego cytostatyku (225 mg/m<sup>2</sup>) i napromienianych.

## Ryzyko powikłań płucnych

Współczynnik  $\alpha/\beta$  dla odczynów późnych w płucu po napromienianiu wynosi około 3,8 Gy [46]. Objawy powikłań wczesnych i późnych w tkance płucnej zależą głównie od objętości płuca w polu napromienianym. W leczeniu oszczędzającym techniką dwóch pól stycznych, ryzyko zapalenia popromiennego zwiększa się, gdy odległość od opłucnej ściennej do tylnej granicy wiązki w jej środkowym przekroju poprzecznym (CLD – *central lung distance*) jest większa niż 3 cm [47]. Przy wielkościach CLD wynoszących: 1,5; 2,5; 3,5 cm, styczne pola obejmują odpowiednio około: 6%, 16%, 26% objętości płuca [48]. Dodatkowo, około 12% płuca jest napromieniane, jeśli obszar leczenia obejmuje nad- i podobojczykowe węzły chłonne [49]. Zapalenie popromienne płuc występuje częściej, gdy chore są leczone jednocześnie chemicznie i napromienianiem. Lingos i wsp. [50] ocenili częstość popromiennego zapalenia płuc wśród 1624 chorych, napromienianych frakcjami po 1,8-2 Gy. Powikłanie to rozpoznano u 8,8% chorych, otrzymujących jednocześnie chemio- i radioterapię i tylko u 1,3% chorych leczonych metodą sekwencyjną. W Centrum Onkologii w Warszawie, stosując nowoczesne metody planowania radioterapii i frakcjonowanie konwencjonalne, nie stwierdzono klinicznie istotnych powikłań płucnych i sercowych, związanych z napromienianiem [41]. Jednakże mała liczba chorych – 47 i stosunkowo krótki czas obserwacji, średni – 33 miesiące, nie pozwala w pełni na jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa napromieniania.

W piśmiennictwie nie znaleziono danych, które wskazują, że napromienianie dawkami frakcyjnymi od 2,25 Gy do 2,5 Gy powoduje większe, niż po dawce 2 Gy, ryzyko powikłań płucnych.

## Ryzyko uszkodzenia splotu ramiennego

Splot ramienny jest strukturą anatomiczną narażoną na powikłania po radioterapii chorych na raka piersi. Najpoważniejszą patologią jest trwała pleksopatia popromienna, prowadząca do całkowitego porażenia kończyny górnej. Powikłanie to pojawia się w czasie od kilku miesięcy do wielu lat po radioterapii. Na podstawie licznych badań klinicznych stwierdzono, że czynnikami związanymi ze zwiększonym ryzykiem pleksopatii popromiennej, są przede wszystkim wysoka dawka frakcyjna, większa lub równa 3 Gy, a także wysoka dawka całkowita, większa lub równa 60 Gy, podana frakcjami konwencjonalnymi po 2 Gy. Niewielkie zwiększenie dawki frakcyjnej na splot ramienny z 2 Gy do 2,25-2,5 Gy i obniżenie dawki całkowitej z 50 do 42,5-45 Gy, podanej w czasie 4 tygodni, nie zwiększa ryzyka uszkodzenia splotu ramiennego. Po tym sposobie frakcjonowania wynosi on od 0 do 1% i jest porównywalny do częstości występowania tego powikłania po napromienianiu konwencjonalnym [51]. Trójwymiarowe planowanie radioterapii u chorych na raka piersi, z dokładną oceną dawki podanej na splot ramienny oraz stosowanie techniki umożliwiającej napromienianie bez zmiany pozycji chorej, eliminują nakładanie się pól

i zmniejszają ryzyko powikłań popromiennych ze strony obwodowego układu nerwowego. Jednakże, ryzyko uszkodzenia splotu ramiennego zwiększa się wraz z rozległością zabiegu operacyjnego (usuwanie trzech pięter węzłów chłonnych pachowych) i stosowaniem cytostatyków [52].

## Efekt estetyczny, obrzęk kończyny górnej i ruchomość stawu barkowego

Wykazano, że zwiększenie dawki frakcyjnej z 2 Gy do 2,5 Gy lub wyższej, powoduje narastanie zwłóknienia w tkance podskórnej, co pogarszało efekt estetyczny [53-55]. Jednakże, można temu zapobiec poprzez odpowiednie zmniejszenie dawki całkowitej. W prospektywnym badaniu Olivotto i wsp. [3], wśród 186 chorych napromienianych po operacjach oszczędzających dawkami frakcyjnymi 2,75 Gy, do dawki całkowitej zmniejszonej do 44 Gy, u 89% chorych w ocenie lekarzy i w 96% przypadków w opinii chorych uzyskano po 5 latach obserwacji doskonały i dobry efekt kosmetyczny. U 14% chorych z dużymi piersiami obserwowano teleangiektazje, zwykle niewielkiego stopnia, zlokalizowane w fałdzie podsutkowym. Mogło to wynikać z niehomogenego rozkładu dawki, gdyż stosowano tylko napromienianie Co60 lub fotonami o energii 4 MeV. Zwłóknienie piersi po 5 latach obserwowano u 18% chorych. Powikłanie to stwierdzano częściej u chorych, u których stwardnienie piersi występowało po operacji, przed rozpoczęciem napromieniania. Niekorzystny efekt kosmetyczny po napromienianiu obserwowano wówczas, jeżeli dawka dzienna przekraczała 3,5 Gy, napromieniane było jedno pole dziennie i gdy nie były zastosowane filtry klinowe lub inne sposoby uzyskania równomiernego rozkładu dawki [53-54].

Obecnie coraz częściej stosuje się chemioterapię pooperacyjną. Niektórzy badacze uważają, że jeśli chemioterapię stosuje się jednocześnie z konwencjonalnym napromienianiem, to nasilają się zwłóknienia i pogarsza efekt estetyczny [56]. Istnieje obawa, że jednocześnie podwyższenie dawki frakcyjnej i podawanie chemioterapii może dodatkowo nasilić powikłania późne. Brak jest jednak na ten temat danych klinicznych. Zaleca się więc unikanie jednoczesnej radio-chemioterapii, zwłaszcza z użyciem antracyklin i stosowanie napromieniania dopiero po zakończeniu leczenia systemowego [28]. Badania własne u 107 chorych sugerowały pogorszenie efektu estetycznego po napromienianiu w dawkach konwencjonalnych, skojarzonym z cytostatykami (program CMF), w porównaniu do samego napromieniania [57]. Wyjaśnienie tego problemu wymaga dalszych badań.

Wyniki oceny wyglądu skóry, efektu estetycznego, ruchomości stawu barkowego i częstości obrzęku kończyny górnej, w cytowanych powyżej badaniach retro- i prospektywnych, nie różniły się istotnie po zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej frakcjonowanej konwencjonalnie, w porównaniu do napromieniania w skróconym czasie dawkami frakcyjnymi 2,25 lub 2,5 Gy, z obniżoną dawką całkowitą odpowiednio do 45 Gy lub 42,5 Gy [2-9, 16].

## Ogólnopolskie badanie IV fazy

Przyjmuje się, że najlepszym sposobem oceny nowej metody leczenia jest badanie z losowym doбором chorych. Metoda ta, eliminując czynnik selekcji, pozwala na wiarygodne porównanie metod leczenia. Brytyjskie badanie III fazy START B porównuje napromienianie konwencjonalne z napromienianiem w skróconym czasie. Nabór chorych do tego badania został zakończony przed kilkunastu miesiącami. Porównanie ryzyka późnych powikłań będzie możliwe po co najmniej dziesięcioletnim okresie obserwacji. Badanie to jest zaplanowane zgodnie z obowiązującą metodologią, a liczba planowanych chorych w badaniu zapewnia wiarygodność przyszłych wyników. Z tych powodów, powtórzenie w Polsce randomizowanego badania według tego samego schematu, wydaje się być niecelowe. Sądzymy natomiast, że uzasadnione jest badanie IV fazy.

Do badania zgłosiło swój udział 15 ośrodków z całej Polski. Rekrutację chorych do badania rozpoczęto od 2 stycznia 2003 roku. Przewidywany czas rekrutacji chorych wynosi 1,5 roku; planowana liczba chorych – 2000. Dokonana zostanie ocena wczesnych powikłań, bezpośrednio po napromienianiu i późnych powikłań po 1, 3, 5, 10 i 15 latach obserwacji.

Celem naukowym proponowanego badania jest ocena w skali populacji ryzyka późnych powikłań. Porównane zostanie prawdopodobieństwo zawałów serca i zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i innych przyczyn naczyniowo-sercowych u chorych z rakiem piersi po stronie prawej i lewej. Celami dodatkowymi jest ocena odsetka nawrotów lokoregionalnych, przeżyć bezobjawowych i całkowitych, wczesnych powikłań popromiennych oraz efektu kosmetycznego.

Praktycznym celem klinicznym badania jest sprowadzenie napromieniania większej liczby chorych i skrócenie czasu oczekiwania na radioterapię. Dodatkowym celem jest poprawa jakości leczenia, poprzez ujednoczenie standardów radioterapii w ośrodkach uczestniczących. Celem ekonomicznym jest zmniejszenie o około 25% kosztów leczenia jednej chorej. Zostaną zmniejszone koszty hospitalizacji, radioterapii i transportu chorych. Do badania włączane są chore na raka piersi, zakwalifikowane do napromieniania pooperacyjnego po radykalnej operacji zachowawczej lub po radykalnej mastektomii. Dotychczasowy, konwencjonalny sposób frakcjonowania dawki (50 Gy podanych we frakcjach po 2 Gy w czasie 5 tygodni) został zastąpiony przez dwa schematy napromieniania w skróconym czasie. Po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym chore napromieniane są do dawki całkowitej 42,5 Gy, we frakcjach po 2,5 Gy w czasie 3,5 tygodnia; po mastektomii – 45 Gy we frakcjach po 2,25 Gy w czasie 4 tygodni. Chore, po operacjach oszczędzających, kwalifikowane są do badania pod warunkiem oceny przez patologa w mm marginesów po tumorektomii. Na konferencji ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) w 2002 r. w Nowym Orleanie uznano, że najsilniejszymi czynnikami ryzyka wznowy jest mały margines operacyjny po tumorektomii, młody wiek

chorej i obecność komponenty raka przedinwazyjnego. W obecnym badaniu przyjęliśmy, że jeżeli wielkość marginesów jest niezadowalająca, tzn. poniżej 2 mm, preferowane jest poszerzenie chirurgiczne marginesów. W każdym przypadku rozpoznania raka inwazyjnego po operacji oszczędzającej i radioterapii całej piersi stosowany jest boost, tj. podwyższenie dawki nałożę po tumorektomii wiązką elektronów lub brachyterapią. Energia elektronów dobierana jest tak, aby izodoza 85% obejmowała łożę z 1 cm marginesem. Podawane są arbitralnie od 4 do 6 frakcji po 2,5 Gy, liczone na izodozę 90% do całkowitej dawki od 10 Gy do 15 Gy. *Boostu* nie podajemy w raku przedinwazyjnym.

Ustalono, że radioterapię pooperacyjną w skróconym czasie można stosować jednocześnie z hormonolub chemioterapią według programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), natomiast nie można stosować jednoczesowej radio-chemioterapii, zawierającej antytracykliny lub taksoidy.

**Dr n. med. Jacek Galecki**

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

## Piśmiennictwo

1. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB i wsp. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage breast cancer. *Cancer* 1999; 86: 628-37.
2. Yarnold JR, Price P, Steel GG. Treatment of early breast cancer in the United Kingdom: Radiotherapy fractionation practices. *Clin Oncol* 1995; 7: 223-6.
3. Olivetto IA, Weir LM, Kim-Sing C i wsp. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996; 41: 7-13.
4. Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E i wsp. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group in Ontario. *Cancer Prev Control* 1997; 1: 228-40.
5. Young E, Stewart A, Magee B i wsp. Breast conserving surgery and radiotherapy for early breast cancer: is optimal dose per fraction established? *Abstracts and Proceedings from ECCO 10*. Sept 12-16, 1999; Vienna, Austria. Abstract 593.
6. Magee B, Stewart AL, Swindell R. Outcome of radiotherapy after breast conserving surgery in screen detected breast cancers. *Clin Oncol* 1999; 11: 40-5.
7. Shelley W, Brundage M, Hayter C i wsp. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1219-28.
8. Fairchild AM, Weir LM, Mates D, Olivetto IA. Loco-regional radiation for high risk breast cancer – results of short fractionation. *Proceedings of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* 6-9 Dec. 2000. *Breast Cancer Research Treatment* 2000; 64 (1) abstract 38, s.35.
9. Ash DV, Benson EA, Sainsbury JR i wsp. Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group. *Clin Oncol* 1995; 7: 93-6.
10. Galecki J, Bujko K. Czy poprzez zwiększenie dawek frakcyjnych można skrócić czas uzupełniającego napromieniania chorych na raka piersi, nie zmieniając indeksu terapeutycznego? *Nowotwory* 1999; 49: 558-62.
11. 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.

12. 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.
13. Olivetto IA, Kim-Sing C, Bajdik CD i wsp. Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative therapy for early breast cancer: a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 41: 1-6.
14. Korzeniowski S. Ocena wartości radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka sutka po zabiegach doszczętnych. Rozprawa habilitacyjna. Kraków: Centrum Onkologii-Instytut; 1991.
15. Jeziorski A, Berner J. Wyniki leczenia oszczędzającego u chorych na raka sutka we wczesnym stopniu zaawansowania. *Nowotwory* 1993; 43: 11-19.
16. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin Oncol* 1998; 48: 83-107.
17. Niwińska A, Pieńkowski T. Rola radioterapii w radykalnym leczeniu raka piersi – część II. Current Medical Literature – Onkologia 2000; 2: 146-150.
18. Galecki J, Nagadowska M, Pieńkowski T. Early results of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer – own experiences. *Nowotwory* 2000; 50 (supl. 2): 245-49.
19. Jodkiewicz Z, Malinowski Z, Skowrońska-Gardas A. Ocena wczesnych wyników leczenia i efektu kosmetycznego u chorych napromienianych po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym z powodu raka piersi. *Nowotwory* 2000; 50: 141-7.
20. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves survival. 10<sup>th</sup> International Congress on Senology Breast Diseases. Oporto, Portugal – International Proceedings Division – 1998; 385-8.
21. 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.
22. A randomised comparison of fractionation regimens after local excision or mastectomy in women with early stage breast cancer. START – Standardisation of breast radiotherapy – TRIAL A and B. The Institute of Cancer Research – Sutton, Surrey, London. Final protocol – July 1998.
23. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E i wsp. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44: 99-112.
24. Magee B. Regarding Yamada i wsp. *IJROBP* 44:99-104; 1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 827.
25. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA i wsp. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 43: 755-61.
26. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Registry. *BR J Cancer* 1990; 61: 866-8.
27. Overgaard M. Radiotherapy as part of multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 7): 33-43.
28. EORTC Breast Cancer Group. Manual For Clinical Research And Treatment in Breast Cancer. *Published at the occasion of the 2nd European Breast Cancer Conference*. Brussels, Belgium, September 26-30, 2000, 154.
29. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, i wsp. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality following radiation for early breast cancer. Proceedings of the 42nd ASTRO Meeting 22-26 Oct. 2000 Boston. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48 suppl: abstract 66 144-5.
30. Mamounas EP. NSABP B-28. Initial results. *Program and abstracts of the NIH Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer*; Bethesda, Maryland, November 1-3, 2000. [http://www.medscape.com/viewprogram/154\\_childindex](http://www.medscape.com/viewprogram/154_childindex)
31. Recht A, Edge SB, Solin LJ i wsp. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539 – 69.
32. Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE i wsp. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiother Oncol* 1992; 25: 19-24.
33. Gagliardi G. *Modeling heart and lung complication data in radiation therapy of the breast*. Stockholm: Department of Medical Radiation Physics University 1998; 1-61.
34. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. 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: 887-96.
35. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A i wsp. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 185-90.
36. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 259-68.
37. Dobbis HJ. Radiation therapy for breast cancer at millennium: review article. *Radiother Oncol* 2000; 54: 191-200.
38. Galecki J, Stefaniak E, Fijuth J i wsp. Opracowanie zmodyfikowanych metod radioterapii nowotworów sutka, ograniczających lub eliminujących późne powikłania – wniosek wdrożeniowy. W: *Biuletyn Informacyjny – Centrum Onkologii*. Warszawa 1991.
39. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ i wsp. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 2000; 55: 145-51.
40. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ i wsp. Morbidity and mortality of ischemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
41. Niwińska A, Pieńkowski T, Tacikowska M i wsp. Late cardiopulmonary complications in breast cancer patients following combined adjuvant treatment. *Nowotwory J Oncol* 2002; 52: 25-32.
42. Seddon B, Cook A, Gothard L i wsp. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002; 64: 53-63.
43. Maingon P, Dalloz F, Cottin Y i wsp. Anthracyclines and radiotherapy: theoretical basis for cardiac toxicity. W: Mornex F, Mazeron JJ, Droz JP, Marty M (red) *Concomitant chemoradiation: current status and future*. Paris: Elsevier; 1999; 36-8.
44. Shapiro CL, Recht A. Side-effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 344: 1997-2008.
45. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R i wsp. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493-501.
46. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions *Int J Radiat Biol* 2000; 76: 453-62.
47. Cheng SH, Jian JJ, Chan KY i wsp. The benefit and risk of post-mastectomy radiation therapy in patients with high-risk breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 12-17.
48. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM i wsp. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 181-7.
49. Das IJ, Cheng EC, Freedman G i wsp. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 11-19.
50. Lingos TI, Recht A, Vicini F i wsp. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 355-60.
51. Hicer-Grzenkiewicz J, Galecki J, Grudzień-Kowalska M i wsp. Popromienne uszkodzenia splotu ramiennego u chorych na raka piersi – przegląd piśmiennictwa. *Nowotwory* 2001; 4: 411-9.
52. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Time scale of evaluation of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 745-50.
53. Dewar JA, Benhamou S, Benhamou E i wsp. Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 1988; 12: 273-80.
54. Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastava SK i wsp. Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 285-92.
55. Gorodetsky R, Lotan C, Piggot K i wsp. Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following post-lumpectomy radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 893-900.
56. Rose MA, Olivetto I, Cady B i wsp. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results. *Arch Surg* 1989; 124: 153-7.
57. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ i wsp. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 15: 753-64.
58. Niwińska A, Nagadowska M, Tchórzewska H. An analysis of factors affecting the cosmetic effect of breast conserving therapy for early cases of breast cancer – own experiences. *Nowotwory J Oncol* 2000; (supl.2): 835-46.

Otrzymano: 28 maja 2003 r.

Przyjęto do druku: 16 sierpnia 2003 r.