

## Znaczenie zmiany techniki napromieniania w celu redukcji powikłań ze strony mięśnia sercowego u pacjentek napromienianych po zabiegu oszczędzającym z powodu raka piersi

Zbigniew Jodkiewicz, Barbara Trzaska,  
Dorota Rosińska-Okrasa, Wojciech Michalski, Jerzy Skoczylas

**Cel.** Celem pracy jest retrospektywna ocena potencjalnej redukcji ryzyka powikłań popromiennych ze strony mięśnia sercowego w oparciu o badanie EKG u kobiet chorych na raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym, napromienianych konformalnie 3D, w porównaniu z grupą chorych napromienianych techniką 2D, jak również ocena wpływu wywieranego na serce przy napromienianiu zmian umiejscowionych w piersi lewej w porównaniu z napromienianiem zmian umiejscowionych w piersi prawej przy zastosowaniu nowoczesnych technik radioterapii.

**Materiał i metoda.** W Zakładzie Radioterapii I Kliniki Onkologii Centrum Onkologii Instytutu w okresie od kwietnia 1985 r. do grudnia 2008 r. napromieniano 1211 chorych na raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym. Analizie poddano grupę 595 kobiet, które po zakończeniu leczenia zgłosiły się na badanie kontrolne i miały wykonane badanie EKG. Wiek chorych wahał się od 27 do 78 lat. U 327 nowotwór był umiejscowiony w piersi lewej, a u 268 — w piersi prawej. U wszystkich chorych zastosowano radioterapię na gruczoł piersiowy oraz dodatkowo na łożę po usuniętym guzie, zgodnie z protokołem obowiązującym w Centrum Onkologii. 382 chore napromieniano radykalnie 2D, a u 213 zastosowano radioterapię konformalną 3D.

**Wyniki.** Zestawienie wyników EKG wykazało, że zmiany zapisu (zmiany niespecyficzne lub niedokrwienne) wystąpiły u 32,7% leczonych z powodu raka piersi lewej i u 29,1% leczonych z powodu raka piersi prawej. Wśród chorych napromienianych radykalnie 2D zmiany zapisu EKG wystąpiły u 34,1%, gdy nowotwór był umiejscowiony po stronie lewej, w porównaniu z 29,9% przy umiejscowieniu po stronie prawej. W przypadku zastosowania radioterapii konformalnej 3D zmiany zapisu EKG zaobserwowano u 30,3% chorych na raka piersi po stronie lewej i u 27,5% — po stronie prawej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w powikłaniach w sercu mierzonych badaniem EKG w zależności od strony umiejscowienia nowotworu i techniki napromieniania.

**Wnioski.** Zmiana techniki napromieniania z radykalnej 2D na konformalną 3D nie powoduje zmniejszenia odsetka powikłań ze strony mięśnia serca na podstawie obrazu EKG. Nie stwierdza się również istotnych różnic w powikłaniach w zależności od strony umiejscowienia nowotworu.

### Evaluation of the effect of altering the irradiation technique in patients after breast conserving surgery including the reduction of the incidence of cardiac complications

**Aim of the study.** The aim of the study was a retrospective evaluation of the potential reduction of the risk of myocardial complications after radiotherapy. This was based on ECG records of women with breast cancer after breast conserving surgery who underwent conformal 3D-planned radiotherapy compared to a group of women who underwent 2D-planned irradiation. Another goal was evaluation of possible differences in the rate of myocardial complications between the patients with lesions in the left or right breast when using the modern techniques of radiotherapy.

**Material and methods.** Between April 1985 and December 2008, 1211 patients who had breast conserving surgery underwent radiotherapy in the 1<sup>st</sup> Department of Radiotherapy of The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer

Center and Institute of Oncology in Warsaw. We analyzed the group of 595 women who had follow-up examinations with ECG after the treatment. Their age range was 27–78 years. 327 had left and 268 right breast cancer. All had irradiation of the whole breast and additionally of the post-operative site after removal of the tumor according to the protocol accepted in the Institute of Oncology. 382 patients underwent radical 2D-planned radiotherapy and 213 conformal 3D-planned radiotherapy.

**Results:** Evaluation of ECG results revealed that alterations (non-specific or ischemic) occurred in 32.7% of the patients with the cancer of the left breast and in 29.1% of those with right breast cancer. In patients who received radical 2D treatment ECG alterations occurred in 34.1% of those with left breast cancer compared to 29.9% with those with right breast cancer. In patients who received 3D conformal radiotherapy ECG alterations were observed in 30.3% with left breast cancer and in 27.5% with right breast cancer. There were no statistically significant differences depending on the localization of the lesion and the technique of irradiation in the rates of myocardial complications evaluated using by ECG records.

**Conclusions.** The change from radical 2D to 3D conformal technique of radiotherapy does not result in the reduction of myocardial complications evaluated using ECG records. Also, there is no significant difference in complication rates with tumour localization.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 6: 449–455

**Słowa kluczowe:** leczenie oszczędzające, powikłania popromienne w sercu

**Key words:** breast conserving treatment, myocardial complications after radiotherapy

## Wstęp

W ostatnich latach we wszystkich ośrodkach radioterapii na świecie zmiennie wzrasta liczba chorych napromienianych z powodu raka piersi. Wynika to z coraz częstszego stosowania leczenia chirurgicznego oszczędzającego pierś, w którym napromienianie stanowi niezbędny element postępowania. Powyższy wzrost dotyczy również Zakładu Radioterapii Centrum Onkologii — Instytutu, w którym w latach 1985–2008 napromieniano 1211 chorych po oszczędzających zabiegach chirurgicznych. Wśród powikłań mogących występować w wyniku radioterapii raka piersi powikłaniem najpoważniejszym jest zwiększona częstość występowania zmian niedokrwiennych mięśnia serca i związana z tym większa umieralność spowodowana chorobą niedokrwienną serca. Po raz pierwszy na możliwość wystąpienia późnych powikłań popromiennych zwiększających śmiertelność związaną z uszkodzeniem serca zwrócił uwagę Haybittle w roku 1989 [1]. Podwyższone ryzyko powikłań sercowych zaobserwowano u chorych napromienianych na raka piersi po mastektomii. Potwierdzenie tych powikłań uzyskano w metaanalizie przeprowadzonej przez Cuzicka i wsp., opublikowanej w roku 1994, w której stwierdzono wzrost o 62% zgonów z przyczyn kardiologicznych u kobiet poddanych radioterapii [2]. Podobne wyniki stwierdzono w dwukrotnej metaanalizie Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [3, 4]. Według zgodnych danych różnych autorów zwiększone ryzyko śmierci z przyczyn sercowych zaczyna się po upływie 7 lat od napromieniania, występuje najczęściej w drugiej dekadzie i wzrasta w następnych latach [1, 5, 6]. Szczególnie napromienianie chorych na raka piersi po stronie lewej wiąże się ze zwiększonym o około

20% ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego w porównaniu z grupą chorych napromienianych na raka piersi po stronie prawej [7, 8]. Przy napromienianiu całej objętości serca przewidywana śmiertelność z tym związana waha się od 4,7 do 6,8% [9]. Dotyczy to jednak chorych, u których istnieje konieczność napromieniania węzłów chłonnych przymostkowych, zazwyczaj wiązką elektronów o energii 12–15 MeV. W czasie radioterapii po oszczędzającym leczeniu raka piersi objętość serca w polu napromienianym jest oczywiście znacznie mniejsza. Gyenes i wsp. podają, że przy napromienianiu z pół tangencjalnych izodozą 50% jest średnio objęte zaledwie około 5,7% objętości serca [10]. Według Hurmanka i wsp. przy napromienianiu takiej objętości ryzyko uszkodzenia serca wynosi około 1% [11]. Wielu autorów podaje względnie wysoki odsetek zmian, najczęściej subklinicznych, obserwowanych w badaniach serca przeprowadzonych różnymi metodami u chorych po radioterapii z powodu raka piersi [12–15]. W 2004 r. w naszym Zakładzie dokonano wstępnej oceny powikłań popromiennych ze strony mięśnia sercowego u chorych napromienianych w systemie 2D w latach 1985–2002 po leczeniu oszczędzającym z powodu raka sutka w oparciu o badania kliniczne i badania EKG. Wśród 197 chorych, które zgłosiły się na badanie kontrolne, zmiany niedokrwienne w obrazie EKG były obserwowane ponad 3-krotnie częściej (33% vs 9%) po leczeniu raka w piersi lewej. Różnice te były wysoce znamienne statystycznie [16]. Wnioskiem z powyższego badania, jak i z szeregu innych opracowań, było zalecenie opracowania techniki napromieniania maksymalnie ograniczającej dawkę na mięsień sercowy, co jest szczególnie ważne u chorych o dobrym rokowaniu i przewidywanym

długim okresie przeżycia. W okresie przejściowym stosowaliśmy zmodyfikowaną technikę napromieniania radykalnego 2D, w której dążyliśmy do tego, aby odległość mierzona pomiędzy najbardziej wysuniętym punktem zarysu serca a granicą pola napromienianego na zdjęciu sprawdzającym z symulatora, dość dobrze korelująca z objętością napromienianego mięśnia sercowego, była nie mniejsza niż 1,5 cm. Od stycznia 2004 roku stosujemy radioterapię konformalną 3D i indywidualne planowanie leczenia.

Dawkę na serce oceniamy na podstawie histogramów. Jako zasadę przyjmujemy, że średnia dawka na serce w przypadku raka piersi po stronie prawej nie powinna przekraczać 10%, a w przypadku raka piersi lewej — 20% dawki całkowitej. Celem pracy jest ocena potencjalnej redukcji ryzyka powikłań popromiennych ze strony mięśnia sercowego w oparciu o badanie przedmiotowe i badanie EKG u kobiet chorych na raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym, napromienianych konformalnie 3D, w porównaniu z grupą chorych napromienianych techniką 2D. Jako metodę diagnostyczną zastosowaliśmy badanie EKG, pomimo iż nie jest ono metodą najbardziej czułą i swoistą dla tego rodzaju badań. Istotnym czynnikiem był również fakt, że posiadaliśmy — jako podstawę oceny — wstępne badanie EKG wykonane u wszystkich chorych przed zabiegiem operacyjnym. Ponadto badanie EKG jest najprostszym i najłatwiejszym do wykonania. Ze względów technicznych tylko w nielicznych przypadkach mogliśmy wykonywać badania USG serca i badania przepływowo.

## Material i metody

Analiza statystyczna miała charakter retrospektywny. W bazie danych zebrano informacje o 1211 chorych leczonych radykalną teleradioterapią po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym, w skojarzeniu lub/nie z chemioterapią i lub/nie hormonoterapią w Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii Instytutu przy ulicy Wawelskiej 15 na przestrzeni ponad 20 lat w okresie od kwietnia 1985 r. do grudnia 2008 r.

Jako kryterium oceny powikłań przyjęto wynik badania EKG. Oceniono wyniki EKG u pacjentek z lokalizacją guza pierwotnego po stronie lewej w odniesieniu do wyników EKG u chorych z lokalizacją guza pierwotnego po stronie prawej. Badania EKG wykonywano podczas wizyt kontrolnych, jednak nie były one systematyczne. Z tego powodu niemożliwa była analiza dynamiczna (wykorzystująca wielokrotne pomiary). Przyjęto, że wynik EKG jest pozytywny, jeżeli w którymkolwiek badaniu EKG w całym okresie obserwacji stwierdzono nieprawidłowy zapis.

Dziewiętnaście chorych wyłączono z analizy: w 17 przypadkach brak było informacji o lokalizacji guza, a u 2 chorych wystąpił obustronny rak piersi. Połowa pozostałych chorych (597) nie miała wykonanego badania EKG.

Ostatecznie analizowana grupa liczyła 595 chorych w wieku od 27 do 78 lat, średnia wieku 49 lat. U 327 chorych

nowotwór był umiejscowiony w piersi lewej, a u 268 — w piersi prawej. W celu zweryfikowania jej reprezentatywności porównano ją pod względem charakterystyki klinicznej z grupą chorych, która nie miała wykonanego badania EKG. Wszystkie chore po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym napromieniano na cały gruczoł piersiowy Fot X 4–6 MeV lub promieniami Co-60, podając dawkę 50 Gy w 25 frakcjach, a następnie podwyższano dawkę na łożę po usunięciu guza, zazwyczaj podając 14–15 Gy w 6–7 frakcjach elektronami o energii 9–15 MeV. U 382 chorych zastosowano radioterapię radykalną 2D, a u 213 — konformalną 3D. Z technicznego punktu widzenia napromienianie konformalne 3D przedstawiało się następująco: w pierwszym etapie planowania leczenia unieruchamiano chore poprzez ułożenie na płaskiej podstawie sutkowej z rękami uniesionymi nad głowę. Po wstępnej symulacji wykonywano badanie tomografii komputerowej w pozycji terapeutycznej. Trójwymiarowe planowanie radioterapii uzyskiwano przy pomocy systemu do planowania 3D TMS-Helax lub Masterplan. W każdym skanie CT wyznaczano teren napromieniania obejmujący cały gruczoł sutkowy oraz narządy krytyczne: płuca i serce. Kierunek wiązek, wielkości pól wlotowych oraz osłony planowano indywidualnie. Wszystkie chore napromieniano fotonami X 4–6 MeV, stosując technikę dwóch pól tangencjalnych. Rozkład izodoz obliczano za pomocą powyższego systemu do planowania. Dawki minimalne, maksymalne i średnie w PTV, jak również maksymalne dawki w terenie narządów krytycznych przedstawiano za pomocą histogramów. Resymulację planu leczenia wykonywano przy pomocy symulatora Oldelft. Wykonywaliśmy zdjęcia symulacyjne, a następnie — w czasie pierwszego napromieniania — portalowe zdjęcia weryfikacyjne. Zdjęcia portalowe porównywano ze zdjęciami z symulatora oraz DRR, uzyskanymi w systemie do planowania. W większości przypadków nie było potrzeby weryfikacji pól ani osłon.

Pomimo zastrzeżeń metodologicznych wynikających z retrospektywnego charakteru materiału przeprowadzono analizę wpływu zmiany techniki planowania radioterapii (2D/3D) na powikłania w sercu. Analizowane grupy porównano pod względem charakterystyki klinicznej.

Do porównania grup pod względem charakterystyki oraz wyników EKG posłużono się testem  $\chi^2$  Pearsona.

## Wyniki

W tabeli I przedstawiono porównanie charakterystyki klinicznej grup pacjentek z wykonanym i niewykonanym badaniem EKG. Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do następujących parametrów: wieku chorych ( $p = 0,003$ ), stosowania chemioterapii ( $p = 0,004$ ) i hormonoterapii ( $p < 0,001$ ) oraz — na granicy istotności ( $p = 0,05$ ) — lokalizacji zmiany pierwotnej.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w powikłaniach w sercu mierzonych badaniem EKG w zależności

**Tabela I.** Porównanie grupy pacjentek z wykonanym i niewykonanym badaniem EKG pod względem charakterystyki klinicznej

	Pacjentki z wykonanym EKG	Pacjentki bez wykonanego EKG	p
Wiek:			<b>0,003</b>
średnia (min, maks)	54 (27, 78)	52,1 (24, 77)	
< 49	169 (28,4%)	215 (36%)	
49–57	194 (32,6%)	201 (33,7%)	
≥ 57	232 (39%)	181 (30,3%)	
Stopień zaawansowania T:			0,05
T1	500 (88,2%)	477 (84,1%)	
T2	67 (11,8%)	90 (15,9%)	
Stopień zaawansowania N:			0,5
N0	523 (88,5%)	521 (87,3%)	
N1	68 (11,5%)	76 (12,7%)	
Liczba zajętych węzłów chłonnych:			0,15
0–1	43 (45,3%)	72 (51,8%)	
2–3	35 (36,8%)	35 (25,2%)	
≥ 4	17 (17,9%)	32 (23%)	
Lokalizacja:			0,05
kwadranty zewnętrzne	394 (77,1%)	412 (74,4%)	
kwadranty wewnętrzne	72 (14,1%)	68 (12,3%)	
centralne	45 (8,8%)	74 (13,4%)	
Chemioterapia:			<b>0,004</b>
tak	147 (24,7%)	193 (32,3%)	
nie	448 (75,3%)	404 (67,7%)	
Hormonoterapia:			<b>&lt; 0,001</b>
tak	261 (43,9%)	149 (25%)	
nie	334 (56,1%)	448 (75%)	
<b>Razem</b>	<b>595</b>	<b>597</b>	

od strony napromieniania ( $p = 0,6$ ). Wyniki zilustrowano w tabeli II.

W tabeli III przedstawiono porównanie charakterystyki klinicznej w zależności od techniki planowania radioterapii. Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do następujących parametrów: wieku ( $p = 0,001$ ), stosowania chemioterapii ( $p = 0,021$ ) i hormonoterapii ( $p < 0,001$ ).

Nie stwierdzono wpływu techniki planowania radioterapii na częstość powikłań w sercu. Wyniki umieszczono w tabeli IV.

## Dyskusja

W ostatnich latach w Polsce znacznie wzrosła liczba chorych napromienianych z powodu raka piersi po leczeniu oszczędzającym. Szacunkowo liczbę chorych poddanych radioterapii określa się na około 800 do 1000 rocznie. W związku z coraz dłuższym okresem przeżycia chorych napromienianych istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się powikłań popromiennych ze strony serca. Celem tego badania była ocena, czy istnieje związek pomiędzy napro-

**Tabela II.** Powikłania w sercu w grupach napromienianych na stronę lewą i prawą

Wynik EKG	Strona lewa	Strona prawa	p
Bez zmian	220 (67,3%)	190 (70,9%)	0,60
Zmiany	107 (32,7%)	78 (29,1%)	
<b>Razem</b>	<b>327 (100%)</b>	<b>268 (100%)</b>	

mieniem techniką pól stycznych (2D lub 3D) jako częścią leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy u chorych na lewo- lub prawostronny raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania a późniejszym rozwojem choroby serca.

W ciągu ostatniej dekady zanotowano istotny postęp w leczeniu choroby niedokrwiennej serca (spowodowanej także napromienianiem), który prawdopodobnie przyczynił się do zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych [17]. Pomimo to incydenty takie jak zawał lub przewlekła choroba niedokrwienności serca, nieprowadzące do zgonu, wciąż mogą być przyczyną poważnych objawów, ponoszonych kosztów oraz zwiększonego ryzyka zgonu

**Tabela III.** Porównanie charakterystyki klinicznej grupy pacjentek w zależności od techniki planowania radioterapii (2D/3D)

	Technika 2D	Technika 3D	p
Wiek:	53	57	
średnia (min, maks)	(27–73)	(27–78)	
< 49	131 (34,3%)	38 (17,8%)	<b>&lt; 0,001</b>
49–57	123 (32,2%)	71 (33,3%)	
≥ 57	128 (33,5%)	104 (48,8%)	
Stopień zaawansowania T:			0,8
T1	321 (88,4%)	179 (87,7%)	
T2	42 (11,6%)	25 (12,3%)	
Stopień zaawansowania N:			0,11
N0	343 (90%)	180 (85,7%)	
N1	38 (10%)	30 (14,3%)	
Liczba zajętych węzłów chłonnych:			0,5
0–1	28 (50%)	15 (38,5%)	
2–3	19 (33,9%)	16 (41%)	
≥ 4	9 (16,1%)	8 (20,5%)	
Lokalizacja:			0,3
kwadranty zewnętrzne	263 (75,6%)	131 (80,4%)	
kwadranty wewnętrzne	50 (14,4%)	22 (13,5%)	
centralne	35 (10,1%)	10 (6,1%)	
Chemioterapia:			<b>0,021</b>
tak	83 (21,7%)	64 (30%)	
z antracyklinami	33 (9%)	49 (23%)	
nie	299 (78,3%)	149 (70%)	
Hormonoterapia:			<b>&lt; 0,001</b>
tak	136 (35,6%)	125 (58,7%)	
nie	246 (64,4%)	88 (41,3%)	
<b>Razem</b>	<b>382</b>	<b>213</b>	

**Tabela IV.** Powikłania w sercu w grupach napromienianych na stronę lewą i prawą z podziałem na technikę napromieniania

Technika RT	Wynik EKG	Strona lewa	Strona prawa	p
2D	Bez zmian	135 (65,9%)	124 (70,1%)	0,38
	Zmiany	70 (34,1%)	53 (29,9%)	
	<b>Razem</b>	<b>205 (100%)</b>	<b>177 (100%)</b>	
3D	Bez zmian	85 (69,7%)	66 (72,5%)	0,65
	Zmiany	37 (30,3%)	25 (27,5%)	
	<b>Razem</b>	<b>122 (100%)</b>	<b>91 (100%)</b>	

w przyszłości. Jednym z pierwszych badań oceniających odległe skutki napromieniania gruczołu piersiowego lub ściany klatki piersiowej po leczeniu chirurgicznym była metaanaliza przeprowadzona przez Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [4]. Stwierdzono w niej wzrost umieralności z przyczyn innych niż rak piersi wśród kobiet poddanych radioterapii, a zgony te były głównie spowo-

dowane chorobami serca i rakiem płuca. Wzrost umieralności obserwowano dopiero po 5 latach od zakończenia leczenia i nie zależał on od wieku chorych. Badania objęte tą metaanalizą przeprowadzono na grupie chorych leczonych w latach 1961–1995, u których często stosowano stare techniki radioterapii, z narażeniem większej objętości płuc i serca na wyższe dawki promieniowania niż w przypadku współcześnie stosowanych sposobów napromieniania [18]. W innych badaniach pochodzących z wcześniejszego okresu także wykazano zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowych wśród chorych poddanych radioterapii [1, 8, 19, 20]. W naszym materiale u wszystkich chorych napromienianych zastosowano technikę pól stycznych, w tym u 821 — 2D, a u 390 — radioterapię konformalną 3D.

Dotychczas opublikowano niewiele badań na temat pacjentów leczonych z zastosowaniem nowoczesnych technik napromieniania. Dopiero gromadzone są dane pochodzące z drugiej dekady po leczeniu. W tym bowiem okresie może pojawiać się wzrost częstości powikłań ze strony serca [21, 22]. W kilku takich badaniach, w których mediana czasu obserwacji wynosiła 9–10 lat, nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia zawału serca u chorych po radioterapii w porównaniu z grupą kontrolną ani nie obserwowano związku między zawałem serca a stroną występowania raka [5, 23–25].

Przeczą temu dane populacyjne uzyskane z Ontario Cancer Registry w Kanadzie u chorych na raka piersi, u których wykonano tumorektomię w latach 1982–1987. Wskazują one na różnicę w częstości występowania zawałów serca kończących się zgonem, która wyniosła 2% u chorych na raka piersi po stronie lewej oraz 1% u chorych na raka piersi po stronie prawej ( $p = 0,02$ ) [7]. Podobnie w badaniu danych z *Surveillance Epidemiology and Results* (SEER) prowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia (NCI) w Stanach Zjednoczonych, obejmującym kobiety z miejscowo lub regionalnie zaawansowanym rakiem piersi, leczone w latach 1973–1992, stwierdzono wzrost ryzyka zgonu z powodu zawału serca wśród chorych na raka piersi lewej w wieku poniżej 60 lat [6].

Ostatnio Giordano i wsp., na podstawie danych SEER, przeanalizowali również następujące w czasie zmiany wskaźnika ryzyka zgonu z przyczyn kardiologicznych po uzupełniającej radioterapii [22]. W grupie chorych leczonych wcześniej (w latach 1973–1979) częstość występowania zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca była większa wśród chorych na raka piersi po stronie lewej niż w grupie chorujących na prawostronny raka piersi (odpowiednio 13% w porównaniu z 10%,  $p = 0,02$ ), natomiast w dwóch późniejszych przeanalizowanych przedziałach czasowych stwierdzono całkowite zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych i nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca w zależności od umiejscowienia raka piersi. To zmniejszenie umieralności autorzy przypisują następującym w miarę upływu czasu zmianom techniki radioterapii, chociaż do obserwowanych

trendów mogły się również przyczynić czas obserwacji i poprawa leczenia chorób serca. Innym poważnym badaniem analizującym późną umieralność i chorobowość z przyczyn sercowych była praca Harris i wsp., opublikowana w ubiegłym roku [26]. Autorzy przeanalizowali dokumentację medyczną 961 chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania, leczonych w latach 1977–1994, u których zastosowano metody oszczędzające piersi. Nie stwierdzili oni różnic w ogólnej umieralności z przyczyn sercowych ( $p = 0,25$ ). Zgon z przyczyn kardiologicznych wystąpił u 2% chorych na prawostronny raka piersi i u 3,5% chorych na lewostronny raka piersi. W drugiej dekadzie po leczeniu autorzy zaobserwowali jednak większą częstość występowania zgonów z przyczyn sercowych u chorych na lewostronny raka piersi, a po 20 latach łączne ryzyko w tej grupie wyniosło 6,4% w porównaniu z 3,6% wśród chorych na prawostronny raka piersi. U chorych na raka umiejscowionego w piersi lewej stwierdzono istotnie większą częstość występowania bólu w klatce piersiowej, choroby wieńcowej i zawału serca.

W opublikowanym przez nas materiale zmiana techniki napromieniania 2D na radioterapię konformalną 3D nie spowodowała zmniejszenia odsetka chorych ze zmianami niedokrwienymi w obrazie EKG, jednocześnie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w powikłaniach w sercu mierzonych badaniem EKG w zależności od strony, po której występował rak piersi ( $p = 0,6$ ).

Obecnie można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych w sercu zależy od trzech różnych czynników:

1. Dose volume histogram (DVH) dla serca.
2. Chemioterapii antracyklinami lub herceptyną.
3. Współistniejących chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hypercholesterolemia oraz palenie papierosów.

Dzięki planowaniu leczenia przy pomocy tomografii komputerowej w chwili obecnej istnieje możliwość precyzyjnego pomiaru objętości serca znajdującej się w polu napromienianym.

W analizowanym przez nas materiale średnia dawka na serce wynikająca z DVH u chorych na raka piersi prawej wahała się od 1 do 2,5 Gy, podczas gdy u chorych na raka piersi lewej wyniosła odpowiednio od 3,5 do 8 Gy. Jednocześnie objętość serca (w procentach), która otrzymywała dawkę równą 10% dawki całkowitej w przypadku raka piersi lewej, wahała się od 17 do 35% i była znacząco wyższa od objętości serca w obszarze napromienianym, gdy nowotwór był umiejscowiony w piersi prawej (odpowiednio od 0 do 6%).

Istotnym ograniczeniem naszego badania jest znacznie częstsze stosowanie kardiotoksycznej chemioterapii z antracyklinami wśród chorych napromienianych konformalnie 3D w porównaniu z grupą chorych leczonych starszą techniką 2D. W analizowanej grupie chorych kardiotoksyczną chemioterapię zastosowano u 49 (23%) chorych leczonych

konformalnie 3D i tylko u 33 (9%) chorych napromienianych techniką 2D. Wzrost odsetka chorych leczonych antracyklinami datuje się od roku 1990, kiedy to w badaniu klinicznym B-15, będącym częścią programu badawczego *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), wykazano poprawę wyników leczenia w przypadku zastosowania adiuwantowej chemioterapii opartej na dokсорubicynie [27]. Obecnie częstość stosowania tego leczenia uległa znacznemu zwiększeniu i w przyszłości może mieć znaczący wpływ na występowanie powikłań sercowych po radioterapii. Również trastuzumab wywiera określony toksyczny wpływ na serce, a jest często stosowany w skojarzeniu z radioterapią [28]. Najnowsze dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, w których podawano trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego, wskazują na poprawę wyników w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Można sądzić, że w nadchodzących latach wykorzystanie tego leku znacznie się zwiększy [29, 30]. Konieczne są więc dalsze badania dotyczące wpływu tych leków na ryzyko zgonu z przyczyn sercowych w odległej przyszłości, a także ich możliwe interakcje z radioterapią.

Podsumowując, należy stwierdzić, że radioterapia pozostaje nadal ważną metodą w leczeniu skojarzonym wczesnego raka piersi, ponieważ istotnie zmniejsza ryzyko miejscowego i regionalnego nawrotu po operacji oszczędzającej gruczoł piersiowy oraz poprawia długoletnie przeżycie [4]. Uzyskane dotychczas dane wskazują na potrzebę dalszego doskonalenia technik radioterapii szczególnie u chorych na lewostronny raka piersi w celu zmniejszenia objętości serca narażonej na napromienianie i dzięki temu minimalizacji ryzyka późnych powikłań w populacji chorych, w której istnieją znaczne możliwości uzyskania długoletniego przeżycia.

## Wnioski

1. W analizowanej grupie chorych nie wykryto wpływu napromieniania na wystąpienie powikłań w sercu.
2. Nie wykryto wpływu rodzaju techniki planowania radioterapii (2D/3D) na powikłania w sercu.
3. Do analizy wpływu napromieniania na powikłania w sercu i roli techniki planowania radioterapii (2D/3D) niezbędna jest dalsza systematyczna ocena powikłań i prospektywne zbieranie danych w sposób jednolity i spójny w jednym ośrodku i/lub we współpracy z innymi ośrodkami.

**Dr n. med. Zbigniew Jodkiewicz**

Zakład Teloradioterapii I

Centrum Onkologii — Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 15, 02-061 Warszawa

e-mail: zbigniew\_jodkiewicz@onet.eu

Otrzymało: 14 marca 2013 r.

Przyjęto do druku: 9 maja 2013 r.

## Písmiennictwo

1. Haybittle JL, Brinkley D, Houghton J i wsp. Postoperative radiotherapy and late mortality evidence from the Cancer Research Campaign trial from early breast cancer. *Brit Med J* 1989; 298: 1611–1614.
2. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L i wsp. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447–453.
3. Anonymus. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757–1770.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast on local recurrence and 15-year survival: An overview of randomized trials *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
5. Hojris J, Overgaard M, Christensen JJ i wsp. Morbidity and mortality of ischaemic 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: 1425–1430.
6. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA i wsp. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance epidemiology and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625–2631.
7. 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: 755–761.
8. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of primary tumour among 55000 breast cancer patients from Swedish cancer registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866–868.
9. Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S i wsp. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996; 69: 839–846.
10. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I i wsp. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1348–1353.
11. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ i wsp. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radioth Oncol* 2000; 55: 145–151.
12. Gyenes G, Fornander T, Carlens T i wsp. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1996; 36: 899–905.
13. Hardenbergh PH, Recht A, Gollamudi S i wsp. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin, preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023–1028.
14. Gyenes G, Fornander T, Carlens P i wsp. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15–20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 1235–1241.
15. 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.
16. Malinowski Z, Skowrońska-Gardas A, Jodkiewicz Z i wsp. Preliminary risk assessment of radiation-induced cardiac sequelae in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy after breast conserving therapy. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 108–113.
17. Mosca L, Appell LJ, Benjamin EJ i wsp. Evidence — based guidelines for cardiovascular disease prevention In women. American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e29–e50.
18. Krueger EA, Schipper MJ, Koelling T i wsp. Cardiac chamber and coronary artery doses associated with postmastectomy radiotherapy techniques to the chest wall and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1195–1203.
19. 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: 185–190.
20. Host H, Brennhovd IO, Loeb M i wsp. Postoperative radiotherapy in breast cancer long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727–732.
21. Fisher B, Anderson S, Bryant J i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241.
22. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL i wsp. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–424.
23. Vallis K, Pintilie M, Chong N i wsp. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1036–1042.
24. Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N i wsp. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 359–363.
25. Nixon AJ, Manola J, Gelman R i wsp. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1374–1379.
26. Harris EER, Correa C, Hwang WT i wsp. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4100–4106.
27. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV i wsp. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors. Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483–1496.
28. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E i wsp. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive human epidermal growth factor receptor 2 — overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–7819.
29. Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
30. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.