

J. Gałęcki. Czy radioterapia u chorych na raka piersi po operacji oszczędzającej może być jeszcze krótsza, niż obecnie zalecana?  
*Nowotwory J Oncol* 2014; 64: 353–354

## Głos w dyskusji

Elżbieta Nowicka, Rafał Tarnawski

### Invited commentary

Radioterapia pooperacyjna gruczołu piersiowego po zabiegach oszczędzających z powodu raka piersi jest integralnym elementem leczenia. Wyniki badań oraz dekady obserwacji klinicznej potwierdzają jej rolę. Opublikowane w 2011 r. aktualizowane wyniki metaanalizy EBCTCG przeprowadzonej na ponad 10 tys. pacjentek pokazują, że zastosowanie pooperacyjnej radioterapii zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego o blisko 50% oraz prowadzi do zwiększenia szansy przeżycia całkowitego o blisko 5% w ciągu 15 lat obserwacji. Zniszczenie mikroognisk raka piersi w pozostawionym gruczole piersiowym prowadzi do zmniejszenia zarówno ryzyka nawrotu, jak również przerzutu odległego. Uniknięcie czterech wznów miejscowych w okresie 10 lat obserwacji zapobiega jednej śmierci z powodu raka piersi w ciągu 15 lat po leczeniu [1]. Blisko 30% wszystkich pacjentów leczonych w zakładach radioterapii to chore na raka piersi, jednakże — jak wynika z danych USA — ok. 15–20% chorych nie otrzymuje radioterapii, a odsetek ten jest jeszcze większy dla chorych powyżej 70 r.ż. [2]. Uzupełniająca radioterapia obejmuje napromienianie całej piersi z podwyższeniem dawki w obszarze łoża guza i najczęściej oparta jest na konwencjonalnym systemie frakcjonowania dawki promieniowania, a całkowity czas leczenia wynosi 6–7 tyg. Podstawy radiobiologiczne tego sposobu frakcjonowania wynikały z faktu, że tkanki

zdrowe są bardziej wrażliwe na wysokość dawki frakcyjnej niż tkanki guza nowotworowego. Podanie niskich dawek frakcyjnych w trakcie kilkutygodniowej radioterapii wykorzystywało tę różnicę w czułości komórek i pozwalało na ochronę tkanek zdrowych. W ostatnich latach potwierdzono, że niektóre guzy nowotworowe, takie jak rak gruczołu krokowego czy rak piersi, charakteryzują się wysoką wrażliwością na zmianę wielkości dawki frakcyjnej typowej dla tkanek późno reagujących, wyrażającą się niską wartością wskaźnika  $\alpha/\beta$ . Oszacowano, że wskaźnik  $\alpha/\beta$  dla komórek raka piersi jest bliski 4,0, a dla tkanek gruczołu piersiowego około 3,4 [3]. Dla tych tkanek, dla poprawy indeksu terapeutycznego, mniejsze znaczenie ma podanie niskich dawek frakcyjnych, a w zamian wyższe dawki frakcyjne mogą być równie skuteczne dla uzyskania wyleczenia miejscowego przy akceptowalnym ryzyku powikłań. Wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej dawka całkowita konieczna dla uzyskania porównywalnego efektu dla tkanek guza nowotworowego i tkanek zdrowych wymaga zmniejszenia. Ważnym zagadnieniem jest również skrócenie całkowitego czasu leczenia promieniami i zmniejszenie negatywnego wpływu przyspieszonej repopulacji guza nowotworowego. Dane te są podstawą zastosowania klinicznego hipofrakcjonowanej radioterapii w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi, uwzględniając jej skuteczność i toksyczność względem

**Tabela I.** Randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem hipofrakcjonowanej radioterapii

	Fracjonowanie	5-letnie LR (%)	10-letnie LR (%)	Efekt kosmetyczny Dobry i bardzo dobry	
				5 lat	10 lat
RMH/GDC [3]	50Gy/g/25 fx		12,1	60,4%	46,6%
	39 Gy/g/13 fx		14,8	69,7%	43,9%
	42,9 Gy/g/13 fx		9,6	54,3%	42%
Kanadyjskie [4]	50 Gy/g/25 fx	3,2	6,7	77,4%	76,8%
	42,5 Gy/g/16fx	2,8	6,2	71,3%	69,8%
Start A [5]	50 Gy/g/25 fx	3,6		59,0%	
	39 Gy/g/13 fx	5,2		65,9%	
	41,6 Gy/g/13 fx	3,5		58,1%	
Start B [6]	50 Gy/g/25 fx	3,3		58,8%	
	40 Gy/g/15fx	2,2		64,5%	

radioterapii konwencjonalnej. Porównanie skuteczności i toksyczności hipofrakcjonowanej i konwencjonalnej radioterapii wymaga oszacowania dawki biologicznie efektywnej, zapewniającej kontrolę guza nowotworowego przy akceptowanym poziomie powikłań wczesnych i późnych. Niezbędny jest również długi czas obserwacji pacjentów w celu rzetelnego oszacowania ryzyka późnych powikłań ze strony narządów krytycznych, głównie serca. Badania rozpoczęte już w latach 80. ubiegłego wieku miały na celu wykazanie równorzędności terapeutycznej w zakresie częstości nawrotów, toksyczności, efektu kosmetycznego i jakości życia skróconych sposobów frakcjonowania w stosunku do radioterapii konwencjonalnej. Opublikowano w ostatnim czasie wyniki czterech randomizowanych badań klinicznych ze średnim czasem obserwacji blisko 10 lat (a jedno badanie kanadyjskie z ponad 12-letnim okresem), w których leczono ponad 7 tys. chorych na wczesnego raka piersi. Do badań wybrano różne zakresy dawek całkowitych i frakcyjnych w oparciu o analizę radiobiologiczną dawek biologicznie równorzędnych (tab. I) [3–7]. Wyniki tych badań potwierdziły, że umiarkowane podwyższenie dawki frakcyjnej z jednoczesnym obniżeniem dawki całkowitej w zakresie częstości nawrotów miejscowych oraz częstości powikłań wczesnych i późnych jest równorzędne z radioterapią konwencjonalną. Dodatkowych argumentów zarówno poznawczych, jak i pragmatycznych dostarczają wyniki badania START B, w którym wykazano, że dodatkowe skrócenie czasu hipofrakcjonowanej radioterapii z pięciu do trzech tygodni daje porównywalne odsetki wznów miejscowych przy jednoczesnym lepszym efekcie kosmetycznym. Efekt ten był niezależny od czynników kliniczno-patologicznych oraz z zastosowanego leczenia systemowego czy dodatkowej dawki na łożę guza [6, 7]. Również ośrodki polskie mają własne doświadczenia z zastosowania tej formy radioterapii u chorych po leczeniu oszczędzającym [8].

We wszystkich badaniach wykazano, że nasilenie wczesnych i późnych reakcji popromiennych dla wyższych dawek frakcyjnych nie jest większe w porównaniu z dawką 2,0 Gy, a dla niektórych schematów było ono nawet niższe. Analiza zmiany wyglądu skóry piersi przeprowadzona przez pacjentki wykazała, że zmiany o średnim i znacznym nasileniu były rzadziej obserwowane w przypadku frakcjonowania 40 Gy/15 fx/3 tyg. [6]. Także w badaniu Start A również obserwowano niższą częstotliwość umiarkowanych oraz znacznych zmian wyglądu piersi (obrzęk, teleangiektazje) w przypadku frakcjonowania 39 Gy/13 fx/5 tyg. w porównaniu z radioterapią konwencjonalną [7]. Mimo że toksyczność późna związana z innymi narządami krytycznymi (żebra, serce, płuca, splot barakowy) była niska i porównywalna w obu schematach napromieniania [4, 7], z ostrożnością należy analizować te wyniki, gdyż — jak pokazały wyniki metaanaliz i obserwacji klinicznych — powikłania późne, zwłaszcza ze strony mięśnia sercowego, mogą ujawnić się po dłuższym czasie obserwacji [1, 9, 10]. Dłuższy czas obserwacji jest konieczny dla oceny częstości tych powikłań, chociaż należy pamiętać o wrażliwości mięśnia sercowego niezależnie od sposobu frakcjonowania. Dane kliniczne są wciąż gromadzone, czego dowodem są aktualizacje wyników badań [4, 7].

Niezwykle istotnym elementem jest jakość leczenia promieniami. Efekt estetyczny leczenia oszczędzającego jest zależny od szeregu składowych, zarówno tych związanych z leczeniem operacyjnym i stosowanym leczeniem systemowym, jak i dawką radioterapii, techniką napromieniania oraz stopniem homogenności dawki w napromienianym obszarze. Dane z literatury potwierdzają zależność pomiędzy nasileniem reakcji ze strony skóry a stopniem niehomogenności dawki w napromienianej piersi, szczególnie jeśli obejmowała tkanki położone tuż pod skórą. Parametr dozymetryczny  $V > 107\%$  okazał się być niezależnym czynnikiem ryzyka ostrych reakcji popromiennych ze strony skóry [11].

**Tabela II.** Badania kliniczne z użyciem hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi z jednoczasowym podwyższeniem dawki na łożę guza

Badanie	Liczba chorych	Kryteria kwalifikacji	Frakcjonowanie	Technika
Freedman i wsp. [2]	75	Tis, T1, T2	WBRT 45 Gy/2,25 Gy/20 fx Boost 56 Gy/2,8 Gy/20 fx	3DCRT+Elektrony
Formenti i wsp. [15]	91	T1–2, N0–1	WBRT 40,5 Gy/2,7 Gy/15 Boost 48 Gy/g/ 3,2 Gy/15	IMRT
Cante i wsp. [16]	463	Tis, T1, T2, N0–N1	WBRT 45 Gy/2,25 Gy/20 fx Boost 50 Gy/2,5 Gy/20 fx	
Chada i wsp. [13, 14]	160	TisN0, T1N0, T2N0	WBRT 40,5 Gy/2,7 Gy/15 fx Boost 45 Gy/3,0 Gy/20 fx	3DCRT
Scorsetti i wsp. [17]	50	T1–2, N0–1	WBRT 40,5 Gy/2,7 Gy/15 Boost 48 Gy/g 3,2 Gy/15	SIB –VMAT

Wiele pytań dotyczących hipofrakcjonowanej radioterapii wymaga odpowiedzi. Jednym z nich jest celowość zastosowania dodatkowej dawki na łożę guza. Mimo w pełni ugruntowanej roli podwyższenia dawki w obszarze łoży po guzie (boostu) w konwencjonalnej radioterapii, popartej wynikami wieloletniej obserwacji chorych w badaniach klinicznych (EORTC 22881), [12] jej rola, wielkość dawki oraz sekwencja w hipofrakcjonowanej radioterapii nie jest ustalona. W badaniu kanadyjskim nie stosowano boostu, a w badaniach brytyjskich jego zastosowanie pozostawiono decyzji radioterapeuty i około 60% chorych w badaniu START A oraz 40% w START B otrzymało dodatkową dawkę na łożę, podaną sekwencyjnie i frakcjonowaną konwencjonalnie [4–6]. W wynikach badań brytyjskich nie stwierdzono zależności pomiędzy zastosowanym boostem a częstością nawrotów miejscowych [7]. W ostatnich kilku latach pojawiły się doniesienia z literatury, w których autorzy podjęli się oceny tolerancji oraz wczesnej skuteczności hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi z jednoczasowym podwyższeniem dawki na łożę guza [13–17] (tab. II). Dzięki postępowi technologicznemu, który dostarcza nowych narzędzi leczenia promieniami, możliwa jest modyfikacja dotychczasowych sposobów napromieniania, w tym zastosowanie technik dynamicznych z modulacją rozkładu dawki w napromienianym obszarze (technika IMRT), co daje szansę poprawy skuteczności leczenia oraz zmniejszenia ryzyka powikłań zarówno wczesnych, jak i późnych. Interesującą techniką radioterapii, łączącą zalety technik dynamicznych i hipofrakcjonowanego sposobu napromieniania, jest technika SIB (*simultaneous integrated boost*), która wykorzystując modulację intensywności wiązki, pozwala na zróżnicowanie dawki w obszarach napromieniania, zintegrowanie ich w jednym planie leczenia i jednoczesne ich podawanie w trakcie seansu napromieniania, np. napromienianie całej piersi i podwyższenie dawki na obszar łoży po guzie w przypadku leczenia oszczędzającego. Korzyści dozymetryczne w zakresie rozkładu dawki w obszarach tarczowych, skrócenie całkowitego czasu leczenia i dokładność leczenia powodują, że technika ta jest coraz

powszechniej stosowana w praktyce klinicznej. Hipofrakcjonowana radioterapia z wykorzystaniem techniki jednoczasowego zintegrowanego boostu (SIB) była przedmiotem wielu jednoośrodkowych badań, które wykazały, że jest to metoda możliwa do zastosowania klinicznego, z akceptowalnym poziomem odczynów ostrych i późnych, ale należy zaznaczyć, że badania te mają zbyt krótki czas obserwacji dla możliwości oceny ryzyka późnych powikłań. Jak pokazały aktualizowane dane badania EORTC, dodatkowa dawka na łożę guza niesie większe ryzyko zwłóknień i wpływa na pogorszenie efektu kosmetycznego w długim czasie obserwacji [18]. Przedstawiona propozycja napromieniania hipofrakcjonowanego z jednoczesnym podwyższeniem dawki w obszarze łoży wpisuje się w schematy leczenia, które były analizowane w badaniach II fazy (WBRT 45 Gy/2,25 Gy/20 fx, boost 56 Gy/2,8 Gy/20 fx). Analiza wczesnej toksyczności zachęca do kontynuacji badań, jednakże pacjenci wymagają dalszej i dłuższej obserwacji, a z pewnością wyniki prowadzonych obecnie badań III fazy (RTOG 1005, IMPORT High, IMPORT Low) przyniosą informację o skuteczności i toksyczności przyspieszonej hipofrakcjonowanej radioterapii z jednoczasowym boostem [19]. Warunkiem krytycznym stosowania nowych technik radioterapii i hipofrakcjonowanej radioterapii jest zapewnienie odtwarzalności i powtarzalności unieruchomienia, precyzyjne wyznaczenie obszaru tarczowego i narządów krytycznych, uwzględnienie ich ruchomości zarówno między-, jak i śródfrakcyjnej oraz błędów w ułożeniu, co wymaga ścisłej współpracy zespołu planującego i realizującego poszczególne etapy leczenia.

Kolejne zagadnienie dotyczy optymalnego doboru chorych. Mimo że do badań klinicznych oceniających schematy hipofrakcjonowanej radioterapii stosowano szerokie wskazania kliniczne, w większości były to chore po 50 r.ż., które w znacznym odsetku nie wymagały radioterapii w obszarze węzłów chłonnych lub chemioterapii i immunoterapii. Pozostaje pytanie o bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii u młodszych pacjentek leczonych systemowo z udziałem chemioterapii i immunoterapii oraz u pacjen-

tek wymagających napromienienia dużej objętości piersi czy obszaru węzłów chłonnych. Wyniki badania kanadyjskiego wskazywały wprawdzie na gorszy efekt w zakresie częstości nawrotów miejscowych dla guzów o wysokim stopniu złośliwości u chorych leczonych wyższymi dawkami frakcyjnymi, ale wyniki analizy badań brytyjskich (Start A i B) nie potwierdziły wpływu stopnia złośliwości na wyniki leczenia [4, 7]. Podobnie nie stwierdzono różnic w zależności od wieku chorych oraz rodzaju leczenia systemowego czy radioterapii w obszarach węzłowych [7]. Niewątpliwie konieczna jest dalsza analiza wpływu czynników kliniczno-patologicznych, w tym podtypów molekularnych, na wyniki hipofrakcjonowanej radioterapii. Próby takiej analizy podjęli się autorzy badania kanadyjskiego, którzy przeanalizowali błoczki parafinowe 989 chorych, określając podtypy raka piersi, i w analizie wieloczynnikowej wykazali zależność pomiędzy częstością nawrotów a podtypem molekularnym w hipofrakcjonowanej radioterapii [20].

W 2011 r. ASTRO rekomenduje hipofrakcjonowaną radioterapię dla kobiet  $\geq 50$  r.ż., po leczeniu oszczędzającym, u których rozpoznano guzy pT1–2, bez konieczności stosowania uzupełniającej chemioterapii, i warunkiem koniecznym tej formy radioterapii jest zachowanie homogenności dawki w napromienianym obszarze w zakresie  $\pm 7\%$  [21].

Dostępne dane kliniczne, poparte wynikami badań randomizowanych, dają pełne podstawy do wnioskowania, że hipofrakcjonowana radioterapia jest skuteczną i bezpieczną metodą radioterapii uzupełniającej po zabiegach oszczędzających. Wyniki badań brytyjskich już od 2009 r. skutkowały zapisem w zaleceniach NICE o rekomendacji skróconego frakcjonowania 40 Gy/g w 15 dfx w brytyjskich ośrodkach radioterapii [22]. Podobnie zalecenia konferencji ekspertów St. Gallen z roku 2013 rekomendują frakcjonowanie 40 Gy/15 lub 42,5 Gy/16 fx w radioterapii uzupełniającej po zabiegach oszczędzających [23].

Poza względami merytorycznymi z pewnością również te związane z organizacją leczenia: jego krótszym czasem, mniejszą liczbą wizyt pacjentów na zabiegi i niższymi kosztami leczenia są za wprowadzeniem hipofrakcjonowanej radioterapii do codziennej praktyki klinicznej.

#### Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarnawski

III Klinika Radioterapii i Chemioterapii  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice  
e-mail: rafaltarnawski@gmail.com

#### Piśmiennictwo

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C i wsp. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
2. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ i wsp. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated

- radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 347–353.
3. Owen JR, Ashton A, Bliss JM i wsp. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 467–471.
4. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
5. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG i wsp. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
6. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
7. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA i wsp. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–1094.
8. Gałecki J, Bujko K, Grudziń -Kowalska M i wsp. Wczesne wyniki popoperacyjnej radioterapii w skróconym czasie u chorych na raka piersi — badanie populacyjne. *Nowotwory J Onkol* 2007; 57: 20–28.
9. Tjessem KH, Johansen S, Malinen E i wsp. Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 337–343.
10. Darby SC, Ewertz M, McGale P i wsp. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998.
11. Tortorelli G, Di Murro L, Barbarino R i wsp. Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities. *BMC Cancer* 2013; 13: 230. doi: 1186/147-2407-13-230.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM i wsp. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259–3265.
13. Chadha M, Vongtama D, Friedmann P i wsp. Comparative acute toxicity from whole breast irradiation using 3-week accelerated schedule with concomitant boost and the 6.5-week conventional schedule with sequential boost for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 57–62.
14. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J i wsp. Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole-breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 40–44.
15. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD i wsp. Phase I–II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2236–2242.
16. Cante D, Rosa La Porta M, Casanova-Borca V i wsp. Accelerated hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients. *Breast J* 2011; 17: 586–593.
17. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A i wsp. Phase I–II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012; 7: 145. doi: 10.1186/1748-717X-7-145.
18. Immink JM, Putter H, Bartelink H i wsp. Long-term cosmetic changes after breast-conserving treatment of patients with stage I–II breast cancer and included in the EORTC 'boost versus no boost' trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 2591–2598.
19. Mouw KW, Harris JR Hypofractionation in the era of modulated radiotherapy (RT). *Breast* 2013; 22 Suppl 2: S129–136.
20. Bane AL, Whelan TJ, Pond GR i wsp. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 992–998.
21. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR i wsp. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 59–68.
22. Harnett A, Smallwood J, Titshall V i wsp. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease — summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b438. doi: 10.1136/bmj.b438.
23. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i wsp. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.