

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

Jacek Jassem

Invited commentary

Celem radioterapii jest uzyskanie miejscowego wyleczenia przy zachowaniu maksymalnego bezpieczeństwa. W odniesieniu do chorych na raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym dodatkowym celem jest uzyskanie jak najlepszego efektu estetycznego. Rozwój radiobiologii i wiedzy klinicznej oraz szybki postęp technologiczny powodują ciągłe ewoluowanie metod radioterapii. Tradycyjne napromienianie chorych po zabiegu oszczędzającym obejmuje podanie na całą pierś dawki 50 Gy w 25 frakcjach, a następnie dodatkowej dawki na łożę guza (*boost*) w granicach 10–20 Gy w 5–10 frakcjach (tę dodatkową dawkę można także podać przy użyciu brachyterapii). W ostatnich dekadach obserwuje się tendencję do zastępowania 5-tygodniowego napromieniania całej piersi skróconymi schematami (np. 40 Gy w 15 frakcjach lub 42,5 Gy w 16 frakcjach). Ich zaletą jest większa wygoda dla chorych, mniejsze obciążenie aparatury i mniejsze koszty. Bezpieczeństwo i skuteczność tych hipofrakcjonowanych schematów zostały potwierdzone w dużych badaniach klinicznych i nie są kwestionowane [1, 2]. Niezależnie od tego nadal trwają dyskusje dotyczące kategorii chorych, u których być może bezpieczniejsze jest stosowanie konwencjonalnego frakcjonowania (np. obecność przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych, duże piersi, młody wiek, przedoperacyjna chemioterapia czy wysoki stopień złośliwości nowotworu).

Alternatywą dla sekwencyjnego napromieniania całej piersi i łoża guza jest zastosowanie *boostu* równocześnie z napromienianiem całej piersi (*simultaneous integrated boost* — SIB). Można to zrealizować przy użyciu techniki IMRT (*inversely planned intensity modulated radiotherapy*), w której optymalizację planu leczenia przeprowadza się automatycznie, na podstawie z góry określonych założeń. Technika ta wymaga jednak bardzo zaawansowanego i kosztownego oprogramowania, dużego doświadczenia oraz szczególnej staranności w układaniu i unieruchamianiu chorych. U części chorych SIB można podać przy użyciu tzw. *forward planning*, obejmującego przeprowadzaną „ręcznie” optymalizację rozkładu dawki w obszarze *boostu*, ale rozkład dawki w takiej sytuacji bywa jednak w części przypadków gorszy.

Niezależnie od metody dostarczenia SIB problemem jest czas, w jakim można podać całe leczenie. W większości dotychczasowych badań SIB stosowano w ramach tradycyjnego, 5-tygodniowego napromieniania, co oznaczało dawkę frakcyjną w obszarze *boostu* nieprzekraczającą 2,7 Gy. Obecnie, gdy napromienianie całej piersi trwa tylko 3 tygodnie, pojawia się pytanie, gdzie umieścić tę dodatkową dawkę. Podanie jej równocześnie z napromienianiem całej piersi w tak krótkim czasie oznaczałoby konieczność podniesienia dawki frakcyjnej w obrębie *boostu* do około 3,5 Gy. Należy pamiętać, że w przypadku hipofrakcjonowanych schema-

tów wzmacnia się biologiczny efekt wyższej dawki frakcyjnej w wybranych częściach napromienianego obszaru (tzw. *double trouble*), co zwiększa ryzyko miejscowej toksyczności. Co ważne, problemu optymalnego zastosowania *boostu*, jego dawki i sposobu frakcjonowania nie rozstrzygnęły cytowane powyżej badania, porównujące tradycyjne i skrócone schematy napromieniania całej piersi. W brytyjskim badaniu START B *boost* stosowano po zakończeniu leczenia (otrzymało go jednak tylko 43% chorych) [1], a w badaniu kanadyjskim w ogóle z niego zrezygnowano [2]. W przypadku konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii zastosowanie *boostu* zmniejsza o ponad 40% ryzyko miejscowej wznowy [3] i obecnie znaczna część chorych otrzymuje tę dodatkową dawkę. Nie wiadomo jednak, czy w przypadku hipofrakcjonowanego napromieniania efekt *boostu* jest podobny. Obecnie toczy się kilka badań klinicznych, których celem jest rozstrzygnięcie tego zagadnienia. W badaniu Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 1005) chore przydzielane są losowo do napromieniania całej piersi (frakcjonowanego konwencjonalnie lub podanego w 16 frakcjach w ciągu 22 dni) albo do napromieniania całej piersi dawką 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni z SIB do dawki 48 Gy. W trójramiennym brytyjskim badaniu IMPORT HIGH chore otrzymują 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni, a następnie *boost* (16 Gy w 8 frakcjach), 36 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (40 Gy na zajęty kwadrant) oraz SIB do dawki 48 Gy albo 36 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (40 Gy na zajęty kwadrant) oraz SIB do dawki 53 Gy.

Schemat przedstawiony przez dr. Gałęckiego, obejmujący łagodne hipofrakcjonowane napromienianie całej piersi (czas leczenia wynosi 4 zamiast 3 tygodni) z równoczesnym *boostem* stanowi pewną alternatywę dla sekwencyjnego napromieniania całej piersi i łoża guza. Czas leczenia przy zastosowaniu tej metody wynosi 4 tygodnie, czyli jest zbliżony do sekwencyjnego podania *boostu* wiązką fotonową po 3-tygodniowym hipofrakcjonowanym napromienianiu. Przedstawiony schemat napromieniania oceniono w kilku jednoramiennych badaniach, jednak jego skuteczność, bezpieczeństwo i efekt estetyczny w porównaniu z metodą sekwencyjną nie został zweryfikowany w badaniu z randomizacją. W tej sytuacji wybór jednej z tych metod powinien być uzależniony od możliwości technicznych i praktyki poszczególnych ośrodków.

W ostatnich latach w odniesieniu do chorych na raka piersi poddanych oszczędzającemu zabiegowi pojawiła się jeszcze jedna opcja terapeutyczna — przyspieszone napromienianie części piersi (*accelerated partial breast irradiation*

— APBI) przy użyciu wiązek zewnętrznych (elektrony lub fotony) lub brachyterapii. W najbardziej skrajnej formie cała pooperacyjna radioterapia dostarczana jest na okolicę łoża w jednej dużej dawce podczas zabiegu operacyjnego lub w ciągu kilku następujących dni. Niedawno opublikowano wyniki dwóch dużych badań z randomizacją, w których APBI porównywano ze standardową radioterapią na całą pierś (50 Gy w 25 frakcjach) [4, 5]. W obu przypadkach odsetek miejscowych nawrotów przy użyciu APBI był wyższy niż w przypadku napromieniania całej piersi, zatem metoda ta może znaleźć zastosowanie wyłącznie w starannie dobranych grupach chorych o niskim ryzyku nawrotu. Niezależnie od tego APBI, w odpowiednio zmodyfikowanej dawce, stosowane jest także jako pierwszy etap leczenia, poprzedzający napromieniania całej piersi. Zaletą takiego rozwiązania, oprócz skrócenia całkowitego czasu napromieniania, jest możliwość bezpośredniej wizualizacji obszaru *boostu*. Obecnie trwają badania z randomizacją oceniające wartość tej metody.

Tak szczegółowe rozważania nad optymalnym schematem radioterapii u chorych na raka piersi wynikają z jej powszechnego zastosowania w tym nowotworze oraz z jego specyfiki (wieloletnie przeżycia, późne nawroty po leczeniu i możliwość pojawienia się niepożądanych objawów nawet po kilkudziesięciu latach). W tej sytuacji bezpieczeństwo i skuteczność wszystkich wymienionych sposobów wymagają dalszych badań i wieloletniej obserwacji.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

*Klinika Radioterapii i Onkologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: jjassem@gumed.edu.pl*

Piśmiennictwo

1. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG i wsp. 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.
2. Whelan TJ, Pignol JP, Lewine MN i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
3. 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.
4. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M i wsp. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613
5. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277.