

Anna Niwińska¹, Jacek Gałecki²

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Aktualne wskazania i metody radioterapii pooperacyjnej raka piersi — powtórka przed egzaminem z onkologii

Current indications and methods of postoperative radiation therapy — repetition before the exam

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Niwińska A, Gałecki J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy — repetition before the exam. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 18–24.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna Niwińska
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 e-mail: annaniwinska@gmail.com

STRESZCZENIE

Radioterapia jest stosowana we wszystkich stopniach klinicznego zaawansowania raka piersi. Znajduje miejsce w leczeniu raka przedinwazyjnego, wczesnych i miejscowo zaawansowanych postaci raka inwazyjnego, leczeniu nawrotu lokoregionalnego oraz rozsiewu choroby do kości i ośrodkowego układu nerwowego. Jakkolwiek jest to metoda stosowana od dziesięcioleci, obecne sposoby konturowania obszarów napromieniania i techniki napromieniania oraz dawkowanie uległy istotnym zmianom. Mimo postępów technologicznych nadal problemem pozostaje ryzyko późnych powikłań popromiennych ze strony serca i płuc, zwłaszcza w obliczu stale powiększającego się arsenału skutecznego, ale kardiotoksycznego leczenia systemowego. W pracy przedstawiono wskazania i metody napromieniania radykalnego chorych na raka piersi po operacji oszczędzającej i mastektomii potwierdzone najnowszymi rekomendacjami towarzystw naukowych ESMO, ESTRO, ASTRO, NCCN i zaleceniami konferencji St Gallen 2015. Praca kierowana jest szczególnie do onkologów nie-radioterapeutów, przygotowujących się do egzaminów specjalizacyjnych z onkologii.

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia konformalna, IMRT, hipofrakcjonowanie, kardiotoksyczność

ABSTRACT

Radiation therapy is used in all stages of breast cancer: ductal carcinoma in situ, early and locally advanced breast cancer, locoregional recurrence, and in patients with bone and central nervous system relapse. This modality has been used for decades, and improvements in contemporary methods of target delineation, radiation techniques, and dose fractionation can be seen nowadays. Despite technological advancement, late cardiac and lung side effects after radiotherapy remain an unresolved problem. Potentially cardiotoxic targeted therapy and cytotoxic agents additionally elevate the risk of cardiotoxicity. The indications and the techniques of adjuvant radiation therapy after breast-conserving surgery and mastectomy, supported by ESMO, ESTRO, ASTRO, NCCN, and St Gallen recommendations, are discussed in this article. The review is dedicated to oncologists, especially non-radiotherapy specialists, who are in final stage of training before the speciality exams.

Key words: breast cancer, conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), hypofractionation, cardiotoxicity

Copyright © 2016 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Radioterapia jest stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania raka piersi. Znajduje miejsce w leczeniu raka przedinwazyjnego, wczesnych i miejscowo

wo zaawansowanych postaci raka inwazyjnego, leczeniu nawrotu lokoregionalnego oraz rozsiewu choroby do kości i ośrodkowego układu nerwowego. Jakkolwiek jest to metoda stosowana od dziesięcioleci, w ciągu ostatnich 20 lat metody konturowania obszarów napro-

mieniania, techniki napromieniania oraz dawkowanie uległy znaczącym zmianom. Wynika to z ogólnego postępu technologicznego (nowoczesna aparatura do planowania leczenia i napromieniania, rozwój systemów informatycznych do opracowania precyzyjnego planu leczenia). Mimo postępów nadal problemem pozostaje ryzyko późnych powikłań popromiennych ze strony serca i płuc, zwłaszcza w obliczu stale powiększającego się arsenału skutecznego, ale kardiotoksycznego leczenia systemowego, które może dodatkowo nasilać uszkodzenie zdrowych tkanek.

Celem pracy jest przedstawienie onkologom, niezajmującym się na co dzień radioterapią, technik napromieniania radykalnego, aktualnych zasad frakcjonowania dawki promieniowania, wskazań i technik napromieniania na część gruczołu piersiowego, sposobów ograniczania ekspozycji na serce, dostosowania radioterapii do nowych wymogów chirurgii oraz ryzyka niepowodzeń w zależności od typu biologicznego raka piersi. Przedstawione dane potwierdzono rekomendacjami towarzystw onkologicznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i zaleceniami ekspertów konferencji St Gallen 2015.

Techniki napromieniania po operacji oszczędzającej i mastektomii

Leczenie oszczędzające

Trudności w planowaniu i przeprowadzeniu radioterapii u chorych na raka piersi wynikają z nieregularnego terenu napromieniania (target), bliskiego sąsiedztwa ważnych dla życia narządów (serce, płuca) oraz z ruchomości oddechowej obszaru napromienianego.

Wskazania do pierwotnego leczenia oszczędzającego wczesnego raka piersi zasadniczo nie zmieniły się od lat. Objętością napromienianą, na którą ma być podana odpowiednio wysoka, jednorodna dawka promieniowania, jest sam gruczoł piersiowy, bez skóry i bez ściany klatki piersiowej (żeber, mięśni międzyżebrowych). Teren napromieniania wyznacza się na podstawie obrazów tomografii komputerowej. Radioterapia konformalna 3D (3D CRT, *3D conformal radiotherapy*) z wykorzystaniem komputerowego systemu do trójwymiarowego planowania leczenia jest techniką z wyboru w leczeniu chorych po operacji oszczędzającej [1]. Polega na napromienieniu całej piersi z 2 pól skośnych lub kilku pól fotonowych, dobranych indywidualnie (technika pole w polu, *field in field*) oraz podwyższeniu dawki na łożę po guzie pierwotnym elektronami, fotonami lub metodą brachyterapii (radioterapia sekwencyjna). Modyfikacją

tej techniki jest napromienianie 3D z zastosowaniem jednoczasowego, fotonowego napromieniania na łożę po guzie (SIB, *simultaneous integrated boost*) [2]. W technice SIB, stosowanej obecnie w Centrum Onkologii w Warszawie (dr J. Gałecki), zazwyczaj wykorzystuje się 5 pól fotonowych: 2 pola skośne obejmujące całą pierś oraz dodatkowo zwykle 3 małe pola obejmujące łożę po guzie pierwotnym. W trakcie każdego seansu (frakcji) napromieniania podaje się na całą pierś dawkę 2,25 Gy, a na łożę po guzie 2,7–2,8 Gy. Ostatecznie dawka całkowita na całą pierś wynosi 45 Gy, a na łożę po guzie 54–56 Gy, podana w ciągu 4 tygodni. Ten sposób napromieniania umożliwia precyzyjny, zaplanowany przez radioterapeutę, rozkład dawki w piersi oraz pozwala na skrócenie całkowitego czasu napromieniania z 5–6 do 4 tygodni.

W wyjątkowych przypadkach, gdy plan leczenia 3D CRT jest nie do zaakceptowania ze względu na niezadowalający rozkład dawki promieniowania w piersi leczonej lub zbyt wysoką dawkę promieniowania w narządach krytycznych (serce, płuca), chorą po operacji oszczędzającej napromienia się według techniki IMRT (*intensity modulated radiation therapy*) [3]. Technika ta polega na podawaniu w czasie 1 frakcji różnych dawek promieniowania w różnych obszarach piersi, przez co bardziej dopasowuje się dawkę promieniowania w całym obszarze napromienianym. Dzięki wykorzystaniu kolimatora wielolistkowego (MLC, *multileaf collimator*) przestrzenny, trójwymiarowy rozkład dawki dopasowany jest do kształtu i rozmiaru napromienianego obszaru. Istnieją 3 rodzaje IMRT. Pierwszym jest IMRT z pól statycznych z wykorzystaniem MLC. W tym typie czas napromieniania w trakcie danego seansu wydłuża się z uwagi na konieczność ustawiania kolejnych pól. Drugim sposobem IMRT jest technika łukowa V-MAT (*volumetric intensity modulated arc therapy*). W tej technice w trakcie seansu napromieniania porusza się zarówno głowica aparatu, jak i listki kolimatora. Czas trwania poszczególnych frakcji napromieniania jest krótszy. Trzecią techniką IMRT jest tomoterapia spiralna (*helical tomotherapy*), której zaletą jest wykorzystanie dodatkowej osi obrotu głowicy.

Wadą techniki IMRT w porównaniu z techniką 3D CRT jest możliwość niepotrzebnego napromieniania niskimi dawkami dość rozległych obszarów tkanek zdrowych oraz zwiększenie średniej dawki na narządy krytyczne. Według dotychczasowych danych radioterapeutycznych i radiobiologicznych stosowane w IMRT niskie dawki promieniowania nie powinny wywołać znaczącego efektu toksycznego na serce, płuca, zdrową pierś czy rdzeń kręgowy. Jednakże w pracy opublikowanej w 2013 roku sugeruje się zwiększenie ryzyka powikłań wieńcowych wraz ze zwiększeniem dawki średniej na serce [4]. Jest to szczególnie istotne u chorych leczonych uzupełniająco antracyklinami i trastuzumabem,

zwłaszcza że w przyszłości te chore mogą być dodatkowo leczone lapatynibem czy TDM-1 w rozsiewie choroby nowotworowej.

W ostatnim czasie opracowano techniki napromieniania piersi lub napromieniania po mastektomii zmniejszające ryzyko napromienienia serca [5–7]. Należą do nich: napromienianie metodą bramkowania na wstrzymanym wdechu DIBH (*deep inspiration breath hold*), napromienianie dużych piersi w pozycji na brzuchu (*prone position*), napromienianie części gruczołu piersiowego po operacji oszczędzającej APBI (*accelerated partial breast irradiation*) oraz zmodyfikowane techniki IMRT. Metodą przyszłości wydaje się terapia protonowa ze względu na korzystny rozkład promieniowania w ścianie klatki piersiowej, chociaż istnieją wątpliwości co do efektu kosmetycznego po tym rodzaju terapii. W niektórych grupach chorych w starszym wieku, z niskim ryzykiem nawrotu i wysokim ryzykiem kardiotoxyczności rozważa się czasami odstępianie od radioterapii po operacji oszczędzającej w celu ochrony serca (badanie PRIME 2) [8].

Napromienianie na wstrzymanym wdechu DIBH [9] można wykonać u części chorych z rakiem w lewej piersi i niekorzystnym położeniem serca względem ściany klatki piersiowej. Zwykle wykonuje się 2 plany leczenia: na swobodnym i na głębokim wdechu. Jeśli różnice w dawkach na mięsień sercowy i naczynia wieńcowe są istotnie mniejsze niż w planie standardowym, a chora jest w stanie zatrzymać wdech na odpowiedni czas w trakcie seansu napromieniania, wybiera się powyższą technikę. Badania zespołu lekarzy i fizyków z Zakładu Radioterapii Centrum Onkologii w Warszawie wskazują na korzystny efekt tej techniki w odniesieniu do ochrony serca. Technika DIBH pozwoliła na zmniejszenie średniej dawki w sercu z 4,4 Gy do 2,1 Gy oraz średniej dawki w naczyniach wieńcowych odpowiednio z 9,3 Gy do 3,1 Gy [10].

W badaniu PRIME II [8] rezygnacja z napromieniania po operacji oszczędzającej u kobiet w wieku 65 i więcej lat z wczesnym rakiem piersi (guz do 3 cm, N0), leczonych uzupełniająco tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy zwiększyła ryzyko wznów miejscowych do 4,1% w stosunku do 1,3% po radioterapii ($p = 0,002$), ale nie miało to wpływu na przeżycie chorej (93,8% vs. 94,2%, $p = NS$). Ryzyko wznowy było mniejsze u chorych z wysoką ekspresją receptorów hormonalnych. Dlatego w zaleceniach NCCN [11] znajduje się zapis dotyczący możliwości odstępiania od radioterapii po operacji oszczędzającej u niektórych chorych po 70. rż. z rakiem piersi T1N0, z wysoką ekspresją receptorów estrogenowych/progesteronowych, stosujących uzupełniające leczenie hormonalne.

W ostatnim czasie zmieniono nieco podejście dotyczące konieczności podwyższania dawki na łożę po guzie (*boost*) u chorych na raka inwazyjnego po operacji

oszczędzającej. Według najnowszych rekomendacji NCCN [11] i ESMO [12] *boost* nie jest obecnie obligatoryjny u wszystkich chorych. Należy go stosować u pacjentek z czynnikami ryzyka wznowy: chorych w wieku poniżej 50 lat, z typem złośliwości histologicznej raka G3, inwazją naczyń lub wątpliwym marginesem tkanek zdrowych. W Centrum Onkologii w Warszawie u wszystkich chorych z inwazyjnym rakiem piersi podwyższa się dawkę na łożę po guzie.

Radioterapia po mastektomii

Na podstawie wytycznych konferencji ESMO 2015 [12] i St Gallen 2015 [13] wskazaniem do radioterapii po mastektomii są przerzuty do 4 i więcej węzłów chłonnych pachowych, wielkość guza pierwotnego T3 i T4, nieradikalny zabieg operacyjny oraz przerzuty do 1–3 węzłów chłonnych pachowych, jeśli towarzyszą im dodatkowe czynniki ryzyka wznowy lokoregionalnej. Przeważnie napromienianie obejmuje teren ściany klatki piersiowej po usuniętej piersi i obszar węzłów nadobojczykowych, pachowych i przymostkowych. W napromienianiu po mastektomii wykorzystuje się techniki fotonowo-elektronowe (w Centrum Onkologii w Warszawie stosowano je do 2008 r.) bądź techniki fotonowe IMRT (statyczne lub V-MAT). Teren napromieniania wyznacza się na podstawie obrazów tomografii komputerowej zgodnie z rekomendacjami ESTRO [14]. Zwykle podaje się dawkę całkowitą 50 Gy w 25 frakcjach po 2 Gy lub 45 Gy w 20 frakcjach po 2,25 Gy.

Napromienianie chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych pachowych

Największe wątpliwości co do napromieniania po mastektomii dotyczą chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych. Nie jest jasne, czy napromienianie chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych pachowych stosowane aktualnie, łącznie z nowoczesnym leczeniem systemowym, w istotny sposób wydłuża życie chorych przy potencjalnej kardiotoxyczności obu sposobów leczenia. W metaanalizie *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) z 2014 roku, dotyczącej 8135 chorych uczestniczących w 22 badaniach klinicznych [15] wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotów i zgonów po radioterapii w podgrupie chorych z przerzutami w 1–3 pachowych węzłach chłonnych. Powyższe wyniki były powodem do rekomendacji napromieniania po mastektomii u wszystkich chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych. Należy jednak podkreślić, że chore z cytowanej metaanalizy leczono w latach 1964–1986, a 86% z nich leczono systemowo według programu CMF lub tamoksyfenem (suboptymalne leczenie systemowe). U tych chorych stwierdzono więcej powikłań kardiologicznych niż w grupie nienapromienianej [4]. Jednakże w 2015 roku opublikowano w *New England*

Journal of Medicine badanie randomizowane dotyczące 1832 chorych leczonych w latach 2000–2007 [16]. U 85% chorych stwierdzono przerzuty do 1–3 węzłów chłonnych, 91% otrzymano schematy leczenia z antracyklinami lub antracykliny z taksanami, a u 75% stosowano hormonoterapię. U chorych napromienianych stwierdzono mniejsze ryzyko wznowy, jednak bez statystycznie znamiennej wpływu na całkowite przeżycie [OS (*overall survival*) 92,3% vs. 90,7%, $p = 0,07$]. Wydaje się, że na podstawie innych badań sugerujących dodatkową skuteczność chemioterapii i hormonoterapii w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lokoregionalnego [17, 18] w dobie nowoczesnego, intensywnego leczenia uzupełniającego systemowego bezwzględny zysk radioterapii, szczególnie w grupie chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych pachowych może być mniejszy niż w czasach suboptymalnego leczenia systemowego. Powyższe wyniki stały się przyczynkiem sformułowania rekomendacji ESMO 2015 i St Gallen 2015 [12, 13] o konieczności oceny ryzyka nawrotu w indywidualnym przypadku i zastosowania radioterapii uzupełniającej u tych chorych z przerzutami do 1–3 pachowych węzłów chłonnych, którym towarzyszą inne czynniki ryzyka wznowy miejscowej i lokoregionalnej [młody wiek, wielkość guza, liczba zajętych węzłów (1 czy 3?), przekraczanie torebek węzłów przez komórki raka, inwazja naczyń, stopień histologicznej złośliwości, typ biologiczny raka (receptorowo trójujemny lub HER2-dodatni), typ leczenia systemowego, choroby serca w wywiadzie, rak lewej piersi].

Napromienianie węzłów chłonnych przymostkowych

Wątpliwości dotyczące celowości napromieniania węzłów chłonnych przymostkowych wynikają z faktu niskiego ryzyka nawrotu w tej grupie węzłowej, przy jednoczesnym wysokim ryzyku napromienienia względnie wysoką dawką pni naczyń wieńcowych zaopatrujących zarówno lewą (tętnica wieńcowa zstępująca przednia lewa), jak i prawą komorę serca (prawa tętnica wieńcowa). W 3 badaniach wykazano, że napromienianie węzłów chłonnych przymostkowych po operacji oszczędzającej lub mastektomii zmniejsza ryzyko wznowy i przerzutów odległych, lecz bez znamienych różnic w przeżyciu całkowitym [16, 19, 20]. Dlatego też, według aktualnych rekomendacji ESMO 2015 i St Gallen 2015 [12, 13], napromienianie pooperacyjne węzłów chłonnych przymostkowych nie jest obligatoryjne u wszystkich chorych. Według doświadczeń Centrum Onkologii w Warszawie napromienianie to jest wskazane u chorych z przyśrodkową lokalizacją guza oraz tych z licznymi przerzutami w węzłach chłonnych pachowych. Stosuje się je po upewnieniu się, że serce nie zostanie napromienione zbyt wysoką dawką.

Dawki promieniowania — hipofrakcjonowanie

Badania nad odmiennymi schematami frakcjonowania dawki napromieniania były prowadzone w Kanadzie i Wielkiej Brytanii od dawna, ale ich ostateczne i przekonujące wyniki są znane od 5 lat, kiedy opublikowano odległe wyniki badań klinicznych Ontario oraz START A i START B [21–23]. W badaniu Ontario porównano standardową dawkę frakcyjną 2 Gy do dawki łącznej 50 Gy z dawką 2,67 Gy do dawki łącznej 42,5 Gy w leczeniu oszczędzającym. Po 12 latach obserwacji nie stwierdzono różnic w odsetku wznów, przeżyciu chorych, efekcie kosmetycznym ani odsetku późnych powikłań [21]. Na podstawie wyników tego badania w 2010 roku ASTRO dopuściło możliwość napromieniania po operacji oszczędzającej w dawce całkowitej 42,5 Gy w 16 frakcjach po 2,67 Gy u chorych po 50. rż. z rakiem piersi T1–T2 N0, nieleczonych systemowo i nienapromienianych nałożę po guzie [24]. W badaniu brytyjskim START B porównywano dawkę frakcyjną 2 Gy do łącznej dawki 50 Gy (5 tygodni leczenia) z dawką łączną 40 Gy w 15 frakcjach (3 tygodnie leczenia). Po 10 latach obserwacji nie stwierdzono różnic w odsetku wznów, efekcie kosmetycznym i odsetku późnych powikłań (popromiennych złamań żeber, klinicznie jawnych zwłóknień płuca, choroby niedokrwiennej serca, zgonów z przyczyn sercowych czy uszkodzeniu splotu barkowego). Efekt kosmetyczny był nawet nieco lepszy w grupie z podwyższoną dawką frakcyjną [25]. Na podstawie powyższych badań na konferencjach ESMO 2015 i St Gallen 2015 [12, 13] ustalono, że napromienianie w 15–16 frakcjach po 2,5–2,67 Gy ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z frakcją po 2 Gy. Zatem hipofrakcjonowanie uznano obecnie za standard w leczeniu oszczędzającym i po mastektomii, niezależnie od wieku chorych i stosowania chemioterapii przedoperacyjnej. Obecnie w Wielkiej Brytanii trwają badania nad dalszym skróceniem czasu napromieniania radykalnego [26].

W Polsce łagodne hipofrakcjonowanie frakcjami po 2,25 Gy do łącznej dawki 45 Gy, po operacji oszczędzającej i po mastektomii, zostało wprowadzone w Centrum Onkologii w Warszawie w roku 1999 przez dr. J. Gałęckiego. Czas leczenia został skrócony do 4 tygodni, a wyniki leczenia oraz odsetki powikłań są porównywalne z napromienianiem konwencjonalnym frakcjami po 2 Gy [27].

Napromienianie części gruczołu piersiowego (APBI)

Napromienianie części gruczołu piersiowego dotyczy wyłącznie chorych na wczesnego raka piersi z niskim

ryzykiem wznowy, poddanych operacji oszczędzającej. Istnieje kilka metod APBI: brachyterapia z zastosowaniem licznych prowadnic i źródeł promieniowania, zmodyfikowana brachyterapia (MammoSite, MammoSite ML, Contura, SAVI), terapia konformalna 3D obejmująca tylko część piersi oraz radioterapia śródoperacyjna elektronami lub promieniami RTG, przeprowadzana na sali operacyjnej zaraz po wykonaniu zabiegu operacyjnego. Leczenie trwa 1–5 dni w zależności od techniki napromieniania [28]. O ile APBI stosowane według tradycyjnej metody brachyterapii jest znane i testowane od dawna, a jego wartość i bezpieczeństwo są udowodnione [29], o tyle radioterapia śródoperacyjna budzi nadal kontrowersje. Wynika to ze statystycznie większego ryzyka nawrotów miejscowych w badaniu ELIOT (4,4% vs. 0,4% po 5,8 roku, $p = 0,001$) [30] i TARGIT (3,3% vs. 1,3% po 5 latach, $p = 0,04$) [31] w porównaniu z klasycznym napromienianiem na całą pierś. W 2009 roku ASTRO [32] i *Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Radiotherapy and Oncology* (GEC-ESTRO) [33] opublikowały rekomendacje dotyczące wskazań do APBI technikami brachyterapii i teleradioterapii, bez uwzględnienia radioterapii śródoperacyjnej. Obydwa Towarzystwa przedstawiły grupę chorych, u których można bezpiecznie stosować APBI, grupę, u której APBI można prowadzić tylko w ramach badań klinicznych, oraz grupę chorych, u których ta metoda leczenia jest przeciwwskazana z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu. Obecnie, po ukazaniu się kolejnych wyników badań, GEC-ESTRO, ASTRO i NCCN zalecają APBI w grupie chorych z najmniejszym ryzykiem, najlepiej, jeśli będą one dodatkowo leczone systemowo. Według NCCN z 2015 roku APBI można stosować bezpiecznie w grupie „suitable” (chore w wieku 60 i więcej lat, z rakiem inwazyjnym przewodowym lub korzystnym typem histologicznym, w stopniu T1N0, ER(+), bez komponenty raka wewnątrzprzewodowego, z szerokimi marginesami chirurgicznymi, bez mutacji BRCA1/2), techniką brachyterapii lub teleradioterapii, z wyłączeniem technik śródoperacyjnych [11]. W rekomendacjach ESMO zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko wznowy po radioterapii śródoperacyjnej (ELIOT, TARGIT) w stosunku do innych technik APBI [12], a metaanaliza Cochrane’a z 2014 roku, porównująca APBI z napromienianiem konwencjonalnym pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, jest niekonkluzywna i nakazuje czekać na wyniki odległe ważnych badań klinicznych [34].

Czy postępy w chirurgii zmieniają zasady radioterapii?

Badanie kliniczne przeprowadzone przez *The American College of Surgeons Oncology Group Z0011* w 115 ośrodkach amerykańskich i opublikowane w JAMA

w 2011 roku zmieniło zasady postępowania chirurgicznego wczesnego raka piersi [35]. Badanie dotyczyło zasadności wykonywania limfadenektomii pachowej po wykonaniu procedury węzła wartowniczego u chorych z rakiem piersi z guzem do 3 cm i makroprzerzutem (przerzutem o średnicy > 2 mm) w 1 lub 2 węzłach chłonnych pachowych. U 445 takich chorych usunięto pachowe węzły chłonne, a pozostałych 446 chorych nie operowano, lecz poddano dalszej procedurze leczenia oszczędzającego, jakim było napromienianie piersi z 2 pół skośnych, które obejmowały także obszar operowanych węzłów wartowniczych. Wszystkie chore leczono uzupełniająco systemowo. Po medianie czasu obserwacji trwającej 6,3 roku nie stwierdzono różnic w przeżyciu bezobjawowym i całkowitym (DFS odpowiednio 82% vs. 84%, OS odpowiednio 92% vs. 92%). Odsetek wznów po 5 latach wyniósł po samej procedurze węzła wartowniczego 1,6%, a po limfadenektomii pachowej 3,1% ($p = 0,11$). Na podstawie tego badania uznano, że można odstąpić od limfadenektomii u chorych z rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego T1N0, po operacji oszczędzającej, z makroprzerzutem w 1–2 węzłach chłonnych pachowych, jeśli w planie jest napromienianie z pół skośnych obejmujących pierś i obszar po operacji węzłów wartowniczych.

W badaniu AMAROS, opublikowanym w *Lancet Oncology* w 2014 roku [36], uczestniczyło 1425 chorych z makroprzerzutem (> 2 mm) w węzle chłonnym pachowym, wykrytym w procedurze węzła wartowniczego. U 744 wykonano limfadenektomię pachową, a 681 chorych napromieniono okolicę pachową. Po 5 latach obserwacji stwierdzono 0,43% wznów po limfadenektomii pachowej i 1,19% po napromienianiu pachy, bez wpływu na przeżycie bezobjawowe i całkowite.

Na podstawie tych badań eksperci konferencji St Gallen 2015 [13] dopuszczają możliwość rezygnacji z wykonania limfadenektomii pachowej u chorych z makroprzerzutem w 1–2 węzłach chłonnych po operacji oszczędzającej i procedurze węzła wartowniczego, gdyż chore te będą napromieniane na pierś z objęciem węzłów chłonnych pachy, a następnie leczone uzupełniająco systemowo. Jeśli jednak u chorych w I stopniu zaawansowania klinicznego wykonano mastektomię, a w badaniu histopatologicznym stwierdza się makroprzerzut w 1–2 węzłach chłonnych (nie planuje się radioterapii), wymagają one wykonania limfadenektomii.

Radioterapia a podtyp biologiczny raka piersi

Ryzyko wznowy miejscowej i lokoregionalnej zależy od podtypu biologicznego raka piersi. W badaniu dotyczącym prawie 500 chorych na raka piersi w I stopniu zaawansowania klinicznego po leczeniu oszczędzającym

wykazano, że ryzyko nawrotu miejscowego i lokoregionalnego po 10 latach obserwacji w raku luminalnym A, luminalnym B, HER2-dodatnim i receptorowo trój-ujemnym wynosiło odpowiednio 4,8%, 8,6%, 15,3% i 17,3% [37]. Podobnie w innym badaniu, dotyczącym 618 chorych leczonych z oszczędzeniem piersi lub po mastektomii, ryzyko nawrotu lokoregionalnego było najwyższe w podtypie raka HER2-dodatniego i receptorowo trójujemnego [38]. Niezależnie od tych danych dotychczas w żadnych zaleceniach międzynarodowych nie ma zapisu o indywidualizowaniu dawek promieniowania w zależności od podtypu raka piersi. Obecnie trwają badania dotyczące uściślenia wskazań do APBI w aspekcie podtypu biologicznego raka piersi (stosowanie APBI szczególnie w podtypie luminalnym A) [39] oraz randomizowane badanie kliniczne LUMINA dotyczące rezygnacji z radioterapii po operacji oszczędzającej u osób po 60. rż. z rakiem w stopniu zaawansowania klinicznego T1N0, luminalnym A, leczonych tamoksyfenem [informacja ustna Ian Kunkler, wykład na konferencji SABCS St Antonio 2014].

W codziennej praktyce klinicznej Centrum Onkologii w Warszawie związek pomiędzy podtypem biologicznym raka piersi a decyzją o leczeniu promieniami dotyczy chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych. W tych przypadkach podtyp biologiczny raka HER2-dodatni lub receptorowo trójujemny jest brany pod uwagę jako jeden z wielu czynników ryzyka decydujących o podjęciu radioterapii pooperacyjnej.

Radioterapia po leczeniu neoadjuwantowym

Według najnowszych zaleceń konferencji St Gallen 2015 oraz ESMO 2015 chore z pierwotnie miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, po chemioterapii neoadjuwantowej i mastektomii mają wskazania do radioterapii pooperacyjnej niezależnie od uzyskanej całkowitej patologicznej regresji zmian [12, 13]. O podjęciu radioterapii decyduje bowiem wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu i stosowne do niego wskazania do radioterapii pooperacyjnej.

Jeśli miejscowo zaawansowany rak piersi po chemioterapii indukcyjnej jest nadal nieresekcyjny, to można rozważać radykalną radioterapię na pierś i regionalne węzły chłonne w standardowej dawce 50 Gy, z podwyższeniem dawki na guzowato zmienione tkanki do 60–76 Gy zależnie od dawek tolerancji dla tkanek zdrowych [12].

Jeżeli chora z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, jednak zbyt zaawansowanym, by wykonać pierwotne leczenie oszczędzające, rozpoczyna przedoperacyjne leczenie systemowe, radioterapia po operacji oszczędzającej obejmuje typowo całą pierś, ale dodatkowa dawka nałożona na guzie jest podawana na pierwotną objętość

guza (tatuaze wykonane przed rozpoczęciem leczenia) niezależnie od jego redukcji po indukcyjnym leczeniu systemowym [13].

Wnioski

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w technikach planowania i przeprowadzania leczenia promieniami. Jednakże nie wszystkie problemy radioterapii zostały rozwiązane. W pierwszej kolejności należy udoskonalić technikę napromieniania w celu dalszego ograniczenia ryzyka kardiotoxyczności. Nie do końca wiadomo bowiem, czy niskie dawki promieniowania podawane na dość rozległe obszary tkanek zdrowych, szczególnie w połączeniu z intensywną chemioterapią, będą miały niekorzystny wpływ na zdrowie chorych w przyszłości. Drugim zagadnieniem wymagającym dalszych badań i wdrożenia do codziennej praktyki klinicznej jest dokładniejsze opracowanie relacji pomiędzy podtypem biologicznym raka piersi a skuteczną dawką promieniowania czy objętością napromieniania w celu indywidualizacji leczenia miejscowego w zależności od biologii nowotworu. Wstępne wyniki badań sugerują możliwość zmniejszania dawek czy objętości napromieniania lub nawet rezygnacji z napromieniania u chorych z korzystnym typem biologicznym luminalnym A we wczesnych stopniach zaawansowania raka, przy bezwzględnej konieczności zachowania dotychczasowych zasad leczenia w podtypie HER2-dodatnim i receptorowo trójujemnym.

Radioterapia dostosowana do ryzyka nawrotu choroby (*risk-adopted radiotherapy*) staje się nowym wyzwaniem dla onkologów radioterapeutów, a indywidualne podejście do leczenia poszczególnych chorych doprowadzi do rozwoju medycyny spersonalizowanej.

Praca nie była finansowana z żadnych źródeł.

Piśmiennictwo

1. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 1999; 50: 62.
2. Bantema-Joppe E.J., Vredevelde E.J., de Bock G.H. i wsp. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother. Oncol.* 2013; 108: 269–272.
3. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. i wsp. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother. Oncol.* 2011; 100: 241–246.
4. Darby S.C., 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.
5. Shah Ch., Badiyan S., Berry S. i wsp. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast. *Radiother. Oncol.* 2014; 112: 9–16.
6. Brown L.C., Mutter R.W., Halyard M.Y. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int. J. Women Health* 2015; 7: 449–458.

7. Ma C.H., Zhang W., Lu J. i wsp. Dosimetric comparison and evaluation of three radiotherapy techniques for use after modified radical mastectomy for locally advanced left-sided breast cancer. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12274.
8. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J. i wsp. Breast conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; doi: 10.1016/S1470-2045(14)771221-5.
9. Latty D., Stuart K.E., Wang W., Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J. Med. Radiat. Sci.* 2015; 62: 74–81.
10. Mężeński P., Galecki J., Zawadzka A., Kukołowicz P. Kardiotoksyczność nowoczesnej radioterapii i próby jej ograniczenia — procedura DIBH w BCT 3D CRT SIB. Materiały Konferencyjne Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi” Józefów-Falenty 16–18 kwietnia 2015.
11. The National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org.
12. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-v30]
13. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. i wsp. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 1533–1546.
14. Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C. i wsp. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 114: 3–10.
15. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P., Taylor C., Correa C. i wsp. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
16. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. i wsp. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. MA.20 Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 307–316.
17. Fisher B., Dignam J., Bryant J. i wsp. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor positive tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 1529–1542.
18. Fisher B., Dignam J., Mamounas E.P. i wsp. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumor: Wight years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B13 and first report of findings from NSABP B19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1982–1992.
19. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C. i wsp. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373, 4: 317–327.
20. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S. i wsp. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86: 860–866.
21. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 513–520.
22. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. 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.
23. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. i wsp. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008; 29, 371: 1098–1107.
24. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. 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.
25. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. i wsp. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1086–1094.
26. Coles C.E., Brunt A.M., Wheatley D. i wsp. Breast radiotherapy: less is more? *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2013; 25: 127–134.
27. Galecki J., Hliniak A., Bujko K. i wsp. Wczesne wyniki pooperacyjnej radioterapii w skróconym czasie u chorych na raka piersi — badanie populacyjne. *Nowotwory Journal of Oncology* 2007; 57: 20–28.
28. Niwińska A. Czy napromienianie części gruczołu piersiowego powinno się stać standardowym elementem oszczędzającego leczenia chorych na wczesnego raka piersi? *Głos na nie. Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 1–5.
29. Polgár C., Major T., Fodor J. i wsp. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother. Oncol.* 2010; 94: 274–279.
30. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. i wsp. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1269–1277.
31. Vaidya J.S., 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 randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613.
32. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. i wsp. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 987–1001.
33. Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R. i wsp. GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother. Oncol.* 2010; 94: 264–273.
34. Lehman M., Hickey B.E., Francis D.P., See A.M. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Doi: 10.1002/14651858.CD007077.pub2.
35. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
36. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. i wsp. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1303–1310.
37. Millar E.K., Graham P.H., O'Toole S.A. i wsp. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4701–4708.
38. Gabos Z., Thoms J., Ghos S. i wsp. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124: 187–194.
39. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. i wsp. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124: 141–151.