

Krzysztof Adamowicz, Małgorzata Marczevska, Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kojarzenie radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi

Combining chemotherapy with radiation in breast cancer

Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Adamowicz
Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademii Medycznej
ul. Dębniaki 7, 80–211 Gdańsk
Tel./faks: (+48 58) 349 22 71/349 22 70
e-mail: onkol@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. W ostatnich latach osiągnięto zmniejszenie stopnia umieralności wskutek tego nowotworu, co przypisuje się upowszechnieniu badań przesiewowych i większej skuteczności leczenia pooperacyjnego. U wielu chorych na raka piersi istnieją wskazania do pooperacyjnej radioterapii i chemioterapii, jednak optymalna strategia kojarzenia tych metod pozostaje nadal kontrowersyjną kwestią. W praktyce klinicznej pooperacyjną chemioterapię i radioterapię stosuje się na ogół sekwencyjnie, jednak strategii tej nie potwierdzają wyniki dużych badań klinicznych. Istnieją teoretyczne przesłanki ku temu, by równocześnie stosować radioterapię i chemioterapię, ale z powodu nasilenia kardiotoxyczności i odczynów skórnych nie jest to możliwe w przypadku schematów zawierających antracykliny. Oceny wymaga także bezpieczeństwo stosowania schematów zawierających taksoidy w połączeniu z równoczesną radioterapią, zwłaszcza w odniesieniu do toksyczności płucnej. Jednoczasowa chemo-radioterapia przy użyciu wybranych schematów może być natomiast rozważana u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, ale strategię tę powinno się zweryfikować w dużych badaniach klinicznych z losowym doбором chorych.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie uzupełniające, chemioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most important global health problems. Over the last years introduction of mammography screening and increased efficacy of adjuvant therapies resulted in the reduction of mortality in this malignancy. A proportion of patients with breast cancer has indications for adjuvant radiotherapy and chemotherapy, however optimal schedules of combining these two modalities remain controversial. In clinical practice typically chemotherapy and radiotherapy are used sequentially, but this strategy is not supported by the results of large clinical trials. There is theoretical rationale for the concomitant use of both modalities, but increased cardiotoxicity and skin reactions of anthracycline-based regimens do not allow for this strategy. Further investigations are essential to determine the safety of taxane-based schedules combined with radiotherapy, particularly with regard to pneumotoxicity. Concurrent chemo-radiotherapy with the use of selected schemes may be considered in patients with locally advanced cancer, but this strategy still should be verified in large randomized studies.

Key words: breast cancer, adjuvant therapy, chemotherapy, radiotherapy

Wstęp

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Co roku notuje się około 1 500 000 nowych przypadków zachorowań oraz 400 000 zgonów spowodowanych tą chorobą [1]. Umieralność z powodu raka piersi w krajach zachodnich w ostatniej dekadzie zmalała w konsekwencji wprowadzenia przesiewowych badań mammograficznych, a także coraz większej skuteczności leczenia uzupełniającego. Obecnie większość chorych na wczesnego raka piersi poddaje się leczeniu oszczędzającemu z udziałem radioterapii, a wiele z nich wymaga uzupełniającego leczenia systemowego (chemioterapia, hormonoterapia, trastuzumab). Radioterapia jest także kojarzona z leczeniem systemowym u chorych po amputacji piersi oraz w przypadku nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania. Pomimo szerokiego stosowania terapii systemowych i radioterapii optymalny sposób kojarzenia tych metod pozostaje nierozstrzygnięty. W pracy przedstawiamy obecny stan wiedzy na temat kojarzenia radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi. Jej zakres nie pozwala na omówienie innych form systemowego leczenia: hormonoterapii i terapii celowanych, które również kojarzone są z radioterapią. Zagadnienia te będą przedmiotem odrębnego opracowania.

Pooperacyjna radioterapia i chemioterapia we wczesnym raku piersi

Leczenie chorych na wczesnego raka piersi musi łączyć ze sobą wysoką skuteczność z akceptowalną toksycznością, a w odniesieniu do chorych leczonych metodą oszczędzającą pierś (BCT, *breast conserving therapy*) — także z dobrym efektem estetycznym. W licznych badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano równorzędną skuteczność wyników BCT i amputacji piersi. Obecnie zabieg oszczędzający z uzupełniającą radioterapią jest standardowym postępowaniem we wczesnym stadium nowotworu [2]. Z kolei chemioterapia pełni ważną funkcję w wielodyscyplinarnym leczeniu wczesnej postaci raka piersi, zwłaszcza w przypadku guzów niewykazujących ekspresji receptorów steroidowych z towarzyszącym im średnim lub wysokim ryzykiem wznowy [2, 3]. W skojarzonym leczeniu raka piersi z udziałem chemioterapii i radioterapii można rozważyć cztery strategie postępowania: leczenie sekwencyjne z udziałem radioterapii poprzedzającej chemioterapię, odwrotną kolejność obu metod, równoczesną chemioradioterapię lub leczenie naprzemienne. Niekorzystną konsekwencją odroczenia pooperacyjnej radioterapii może być wzrost liczby komórek nowotworowych potencjalnie pozostałych w okolicy

usuniętego guza. Gorsza penetracja leków cytotoksycznych do zmienionego anatomicznie i fizjologicznie obszaru łoży po guzie może dodatkowo zwiększać ryzyko wznowy miejscowej. Wykazano, że odroczenie pooperacyjnej radioterapii o więcej niż 6 miesięcy po zabiegu może zwiększać ryzyko wznowy miejscowo-regionalnej [4]. Retrospektywne badanie przeprowadzone przez *Joint Center of Radiation Therapy* (JCRT) potwierdziło, iż opóźnienie rozpoczęcia pooperacyjnej radioterapii o więcej niż 16 tygodni u kobiet z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych poddanych oszczędzającej operacji wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem wznowy miejscowej w porównaniu z grupą kobiet, które wcześniej rozpoczęły radioterapię (odpowiednio 35% i 5%) [5]. Podobne wnioski można wysnuć na podstawie innych doniesień [6], aczkolwiek trzy inne retrospektywne, wieloośrodkowe badania podważają niekorzystne znaczenie odroczenia radioterapii [7–9].

Potencjalną korzyścią związaną z wczesnym rozpoczęciem pooperacyjnej chemioterapii jest wyjałowienie subklinicznych odległych ognisk choroby i w ten sposób zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych — najczęstszej przyczyny zgonu [10]. Analizy retrospektywne podważają istotność odstępu między zabiegiem chirurgicznym a chemioterapią rozpoczętą w okresie nieprzekraczającym 18 tygodni [11–13]. Z kolei ryzyko wznowy miejscowej jest najprawdopodobniej związane z liczbą komórek nowotworowych pozostawionych po operacji oraz czasem, który komórki nowotworu mają na proliferację przed rozpoczęciem radioterapii. Na ryzyko wznowy mogą także wpływać rozległość resekcji, aspekty techniki radioterapii oraz szerokość marginesów wycięcia. Wymienione cechy, a także poznane niedawno odrębności genetyczno-molekularne poszczególnych postaci raka piersi, mogą określać ryzyko nawrotu miejscowego i rozsiewu w zależności od sekwencji pooperacyjnej radioterapii i chemioterapii [3, 6, 14]. Rola czasu rozpoczęcia i sekwencji obu metod może także w dużym stopniu zależeć od typu guza, stopnia utlenowania jego komórek oraz innych procesów biochemicznych zachodzących podczas radioterapii. Pewnym kompromisem umożliwiającym uniknięcie znacznego opóźnienia w rozpoczęciu radioterapii i chemioterapii jest ich naprzemienne stosowanie, na przykład przeprowadzenie radioterapii po 2–3 cyklach chemioterapii. Wartość tej metody nie została jednak zweryfikowana w prospektywnych badaniach klinicznych. Jedyną strategią umożliwiającą niezwłoczne rozpoczęcie zarówno chemioterapii, jak i radioterapii jest przeprowadzenie ich w tym samym czasie. W ciągu ostatnich 20 lat metoda ta stała się standardem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, raka odbytnicy, raka odbytu czy nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. Strategia ta poprzez wykorzystanie efektu superaddytywnego może nie tylko

zwiększyć możliwość miejscowego wyleczenia, ale także wydłużyć czas przeżycia [15]. Istnieją zatem przesłanki, aby rozważyć ją także u chorych na raka piersi obarczonych wysokim ryzykiem miejscowego nawrotu.

Przez wiele lat standardowym rozwiązaniem uzupełniającym leczenie raka piersi był schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl), który można było bezpiecznie kojarzyć z radioterapią, także stosowaną równocześnie. W 2005 r. opublikowano wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Międzynarodową Grupę Ekspertów ds. Pierwotnego Leczenia Wczesnego Raka Piersi (EBCTCG, *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*), które wykazały, że pooperacyjna chemioterapia wielolekowa zawierająca antracykliny jest skuteczniejsza od schematu CMF i jego pochodnych [15]. Stosowanie schematów zawierających antracykliny z równoczesną radioterapią uważa się jednak za mało bezpieczne, ponieważ leki tej grupy powodują powstawanie wolnych rodników, które indukowane promieniami jonizującymi mogą nasilać kardiotoxyczność oraz skórny odczyn popromienny [16, 17]. Inną ważną grupą cytostatyków coraz częściej stosowaną w leczeniu uzupełniającym raka piersi, są taksoidy (paklitaksel, docetaksel). Leki te silnie uwrażliwiają komórki na promieniowanie jonizujące poprzez zahamowanie cyklu komórkowego w najbardziej promieniowrażliwej fazie G2-M [18, 19]. Dane przedkliniczne sugerują, iż taksoidy silniej radioczułają komórki guza niż komórki zdrowych tkanek, co może potencjalnie zwiększać wskaźnik terapeutyczny w przypadku stosowania tych leków równocześnie z radioterapią [20, 21]. W warunkach klinicznych okazało się jednak, że terapia taksoidami stosowana naprzemiennie lub równocześnie z radioterapią może zwiększać ryzyko powikłań, zwłaszcza popromiennego zapalenia płuc [22]. W niektórych badaniach u chorych otrzymujących taksoidy częściej występowały także gorączka oraz neutropenia (w porównaniu z chorymi otrzymującymi antracykliny) [23–25]. Niezbędne jest zatem przeprowadzenie dalszych badań, aby jednoznacznie określić bezpieczeństwo stosowania schematów zawierających taksoidy z równoczesną radioterapią, zwłaszcza w odniesieniu do toksyczności płucnej. Badania te powinny obejmować odpowiednio długi okres obserwacji, pozwalający ujawnić ewentualne późne uszkodzenia tkanek z przewagą wolno dzielących się komórek (płuca, serce).

Sekwencyjna chemioterapia i radioterapia

Grupa badawcza z JCRT przeprowadziła jedyne perspektywne badanie kliniczne z losowym doбором chorych porównujące dwie sekwencje chemioterapii i radioterapii [26]. Dwieście czterdzieści cztery chore po

leczeniu oszczędzającym w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego z podwyższonym ryzykiem przerzutów odległych przydzielano do grupy poddanej radioterapii stosowanej przed lub po ukończeniu chemioterapii zawierającej dokсорubicynę. Średni czas obserwacji wynosił 58 miesięcy. Początkowo do badania włączano tylko chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, ale w kolejnych latach objęto nim również chore z cechą N0 i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Analizując pierwsze wyniki oparte na obserwacji o medianie 5 lat, stwierdzono, że chemioterapia poprzedzająca radioterapię związana jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka przerzutów odległych przy nieznacznie wyższym ryzyku wznowy miejscowej. Wyniki te stały się podstawą niemal powszechnego przyjęcia sekwencji: chemioterapia, a następnie radioterapia u chorych na wczesnego raka piersi leczonych zarówno metodą oszczędzającą, jak i z zastosowaniem amputacji. W późniejszej analizie wymienionego badania, przeprowadzonej po medianie obserwacji wynoszącej 135 miesięcy, nie wykazano jednak różnic w odniesieniu do któregośkolwiek z powszechnie przyjętych punktów końcowych [27] (tab. 1). W analizie podgrup kolejność obu metod nie miała znaczenia u chorych z „ujemnym” marginesem chirurgicznym. Z kolei u chorych z „dodatnim” lub wąskim marginesem obserwowano nieco większą częstość wznów miejscowych w grupie leczonej chemioterapią poprzedzającą radioterapię oraz większą częstość przerzutów odległych — w grupie z odwrotną sekwencją. U chorych z przerzutami do 1–3 pachowych węzłów chłonnych sekwencja miała mały wpływ na ryzyko nawrotu. Z kolei u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych lub z 4 i więcej zajętejmi węzłami wyższe ryzyko nawrotów miejscowych stwierdzono w grupie otrzymującej najpierw chemioterapię, a ryzyko odległych przerzutów — w grupie otrzymującej najpierw radioterapię.

Autorzy zwracają uwagę na liczne ograniczenia ich badania, zwłaszcza wyników analiz w poszczególnych podgrupach, które powinno się rozpatrywać z ostrożnością ze względu na niską moc statystyczną porównań. Dotyczy to szkodliwego efektu odroczenia chemioterapii u chorych z najwyższym ryzykiem subklinicznej choroby systemowej (chore z 4 i więcej węzłami chłonnymi zajętejmi przez przerzuty) oraz wzrostu ryzyka nawrotów miejscowych po odroczonej radioterapii u chorych z wąskim lub „dodatnim” marginesem odcięcia (obecnie przeprowadzając oszczędzające leczenie raka piersi, wymaga się uzyskania odpowiedniego marginesu zdrowych tkanek, a jeśli jest to niemożliwe — wykonuje się amputację). Kolejnym ograniczeniem tego badania był bardzo niski udział stosowania hormonoterapii u chorych z obecnością receptorów estrogenowych w komórkach guza, co obecnie jest postępowaniem standardowym.

Tabela 1. Badania z losowym doбором chorych porównujące różne sekwencje pooperacyjnej chemioterapii i radioterapii w leczeniu wczesnego raka piersi

Table 1. Randomized studies comparing various sequences of chemotherapy and radiotherapy in adjuvant treatment of breast cancer

Autor [pism.]	Liczba chorych	Leczenie	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	Przeżycie całkowite (%)	Przeżycie wolne od choroby (%)	Przerzuty odległe (%)	Wznowa miejscowa (%)	Wznowa miejscowo-regionalna (%)
Buchholz i wsp. [10]	124	CT → RT RT → CT	44 61	89 89	92 77	8 21	BD BD	BD BD
Bellon i wsp. [27]	244	CT → RT RT → CT	135	72 ¹ 67 ¹	54 ¹ 49 ¹	35 ¹ 36 ¹	11 ¹ 10 ¹	BD BD
Rouesse i wsp. [28]	638	CNF + RT CEF → RT	63	90 89	83 79	14 18	3 ² 7 ²	4 8
Toledano i wsp. [31]	716	CNF+RT CNF → RT	60	91 90	80 80	16 13	BD BD	5 8
Arcangeli i wsp. [32]	206	CMF+RT CMF → RT	65	95 94	87 86	6 7,5	BD BD	BD BD

BD — brak danych; ¹w ciągu 10 lat; ²znamienna różnica

Zaobserwowana w badaniu JCTR nieco wyższa częstość przerzutów odległych w grupie chorych otrzymujących radioterapię z późniejszą chemioterapią w porównaniu z grupą, w której stosowano odwrotną kolejność leczenia, mogła być spowodowana nie tylko dłuższym okresem pomiędzy leczeniem operacyjnym a początkiem leczenia systemowego, ale także niższymi dawkami leków cytotoksycznych w grupie otrzymującej najpierw radioterapię. W badaniu tym gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji oraz popromienne zapalenie płuc były częstsze w grupie otrzymującej radioterapię przed chemioterapią. Doskonały efekt estetyczny (określony jako brak widocznych zmian po leczeniu) uzyskano u 67% chorych poddanych najpierw radioterapii oraz u 60% chorych otrzymujących najpierw chemioterapię. Zły efekt estetyczny stwierdzono jedynie u 3% chorych. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością leczenia.

Równoczesna radiochemioterapia

We Francji przeprowadzono największe badania III fazy porównujące równoczesne i sekwencyjne stosowanie chemioterapii i radioterapii w raku piersi. W pierwszym z nich 638 chorych po amputacji lub wycięciu guza piersi przydzielono losowo do grupy leczonej schematem CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl) równocześnie z radioterapią lub do grupy, w której stosowano standardowy schemat CEF (cyklofosfamid, epi-

rubicyna, fluorouracyl) poprzedzający radioterapię [28]. Po okresie o medianie 63 miesiące nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy ramionami w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby (tab. 1). W podgrupie chorych poddanych tumorektomii prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy miejscowo-regionalnej było jednak wyższe u chorych otrzymujących leczenie równoczesne. W analizie wieloczynnikowej ryzyko wznowy miejscowo-regionalnej po tumorektomii było 2,8-krotnie wyższe wśród chorych leczonych sekwencyjnie. Zjawiska tego nie obserwowano u chorych po amputacji piersi, co być może związane było z ogólnie mniejszym ryzykiem wznowy miejscowej w tej grupie.

W badaniu tym gorączka neutropeniczna występowała częściej w grupie chorych leczonych jednocześnie (10 przypadków w porównaniu z 1 przypadkiem w grupie leczonej sekwencyjnie). Ostra toksyczność skórna pod koniec radioterapii również częściej występowała w grupie leczonej jednocześnie, podobnie jak późne odczyny: obrzęk limfatyczny, przebarwienia skóry oraz teleangiektazje. Z kolei łysienie występowało częściej w grupie leczonej sekwencyjnie (tab. 2). Lewokomorowa frakcja wyrzutowa częściej obniżała się poniżej normy w grupie leczonej jednocześnie (odpowiednio 6% i 2%), aczkolwiek wszystkie obserwowane zaburzenia były przejściowe. Różnice te najprawdopodobniej wiązały się z różnymi schematami chemioterapii w obu grupach badania niż ze sposobem kojarzenia chemioterapii i radioterapii. W długoterminowej obserwacji

Tabela 2. Działania niepożądane terapii

Table 2. Side effects of the therapy

Działania niepożądane	Recht i wsp. [26]		Rouesse i wsp. [28]		Toledano i wsp. [31]	
	RT → CT	CT → RT	CNF + RT	CEF → RT	CNF + RT	CNF → RT
Ramiona badań	RT → CT	CT → RT	CNF + RT	CEF → RT	CNF + RT	CNF → RT
Mediana czasu obserwacji (miesiące)	58		63		60	
Niedokrwistość	3% ¹	3% ¹	< 1% ²	0 ²	31% ³	24% ³
Gorączka lub neutropenia wymagająca hospitalizacji	17% ³	7% ³	1% ³	< 1% ³	BD	BD
Neutropenia	80% ¹	68% ¹	14% ^{2,3}	< 1% ^{2,3}	BD	BD
Trombocytopenia	0 ²	2 ²	BD	BD	BD	BD
Nudności, wymioty	BD	BD	12% ²	18% ²	67% ³	72% ³
Zapalenie przełyku	BD	BD	BD	BD	33% ³	26% ³
Infekcyjne zapalenie płuc	5%	1%	BD	BD	BD	BD
Popromienne zapalenie płuc	4%	0%	BD	BD	BD	BD
Łysienie	BD	BD	8% ³	50% ³	BD	BD
Obrzęk limfatyczny	BD	BD	18%	15%	BD	BD
Przebarwienia skórne	BD	BD	26%	21%	BD	BD
Teleangiektazje	BD	BD	20% ³	13% ³	BD	BD

BD — brak danych; ¹stopień 4.; ²stopień 3.–4.; ³znamienna różnica

odnotowano dwa przypadki ostrej monocytowej białaczki szpikowej, po jednym w każdej grupie. U jednej chorej w grupie leczonej równocześnie rozwinęła się białaczka limfoblastyczna. Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności. Autorzy badania zwracają uwagę, że terapia schematem CNF stosowana równocześnie z radioterapią, oprócz lepszej skuteczności miejscowej u chorych po leczeniu oszczędzającym, skraca łączny czas trwania leczenia pooperacyjnego o 50% w porównaniu z terapią sekwencyjną, bez konieczności zmniejszania dawek cytostatyków oraz bez przerw w leczeniu. Głównym ograniczeniem przytoczonego badania było zastosowanie mitoksantronu, cytostatyku obecnie praktycznie niestosowanego w leczeniu uzupełniającym raka piersi.

W innym badaniu III fazy 716 chorych z zajęciem lub bez zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych

przydzielono po zabiegu oszczędzającym do grup, w których stosowano chemioterapię według schematu CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl) podawanego przed radioterapią lub równocześnie z nią [29]. Po obserwacji o medianie 37 miesięcy udział nawrotów miejscowo-regionalnych w grupie chorych z zajętejmi węzłami chłonnymi był niższy w grupie leczonej jednocześnie [29, 30]. Równocześnie wykazano, że jednoczasowa chemioradioterapia nie powoduje wzrostu ryzyka występowania gorączki, powikłań kardiologicznych, neutropenii czy trombocytopenii. Popromienne zapalenie przełyku oraz toksyczność skórna występowały znacznie rzadziej w grupie leczonej sekwencyjnie, natomiast nudności i wymioty — znacznie częściej. Po 60-miesięcznym okresie obserwacji w odniesieniu do całej grupy nie zaobserwowano różnic pod względem 5-letniego przeżycia wolnego od choroby, przeży-

cia wolnego od wznowy miejscowo-regionalnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych czy przeżycia całkowitego, mimo że względna intensywność dawek wszystkich stosowanych leków była istotnie niższa w grupie leczonej jednocześnie [31]. Nadal jednak w podgrupie z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy miejscowo-regionalnej było istotnie wyższe w grupie leczonej jednocześnie (odpowiednio 97% w porównaniu z 91% w grupie leczonej sekwencyjnie). Odpowiada to zmniejszeniu o 39% względnego ryzyka wznowy miejscowo-regionalnej. Ostatnio w innym europejskim randomizowanym badaniu porównano jednocześnie i sekwencyjną radioterapię i chemioterapię w grupie 206 chorych po oszczędzającym zabiegu operacyjnym [32]. W obu grupach tego badania stosowano standardowy schemat CMF. W żadnym z punktów końcowych nie wykazano znamienych różnic. Toksyczność w obu grupach była podobna.

Przegląd trzech wymienionych badań III fazy wskazuje, że u chorych z wczesną postacią raka piersi sekwencja pooperacyjnej radioterapii i chemioterapii najpewniej nie ma istotnego wpływu na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia oraz czas przeżycia. Obserwację tę potwierdza także przeprowadzona niedawno analiza Cochrane'a [33]. Pewne różnice związane z sekwencją leczenia mogą jednak wystąpić w poszczególnych podgrupach chorych. Poza względnie małymi liczbami włączonych chorych głównym ograniczeniem dwu największych badań z losowym doбором pacjentek było użycie mitoksantronu, cytostatyku obecnie rzadko stosowanego w leczeniu raka piersi.

Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak piersi

W erze przesiewowych badań mammograficznych i świadomości zdrowotnej kobiet pierwotnie nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany rak piersi występuje względnie rzadko. Jednocześnie stanowi on nadal istotne wyzwanie terapeutyczne z powodu konieczności kojarzenia leczenia miejscowego oraz systemowego. Wyniki leczenia chirurgicznego, radioterapii oraz skojarzenia obu tych metod są niezadowolające z powodu wysokiego odsetka przerzutów odległych oraz prawdopodobieństwa 5-letniego całkowitego przeżycia wynoszącego zaledwie około 30% [34–36]. Obecnie rutynowym postępowaniem w tym stadium choroby jest kojarzenie indukcyjnej chemioterapii i/lub terapii hormonalnej z zabiegiem operacyjnym, radioterapią lub obiema metodami. Skojarzone leczenie pozwala uzyskać 5-letnie całkowite przeżycie na poziomie 30–55%, przeżycie wolne od choroby na poziomie 30–50% oraz

5-letnie prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia na poziomie 70–90% [37, 38]. Pomimo powszechnej praktyki sekwencyjnego stosowania chemioterapii i radioterapii istnieją argumenty przemawiające za terapią jednocześnie. Należą do nich potencjalny synergizm obu metod oraz brak opóźnień w rozpoczęciu radioterapii [26, 39].

Roli jednocześnie chemioradioterapii w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka piersi nadal nie określono, bowiem nie przeprowadzono dotychczas dużego, dobrze zaplanowanego badania z losowym doбором chorych oceniającego tę metodę. Wyniki badań retrospektywnych obejmujących małe grupy chorych są jednak obiecujące. Formenti i wsp. [40] pod wpływem jednocześnie monoterapii fluorouracylem i radioterapii osiągnęli całkowitą odpowiedź patologiczną u 20% chorych, mimo że dawka radioterapii została zmniejszona do 40–50 Gy w celu zmniejszenia ryzyka ostrych odczynów skórnych. W innym badaniu tej samej grupy 44 chore na miejscowo zaawansowanego raka piersi podano indukcyjnej radioterapii (45 Gy) z jednocześnie podawaniem paklitakselu 2 razy w tygodniu [41]. Uzyskano 16% całkowitych odpowiedzi na leczenie potwierdzonych w badaniu histopatologicznym przy braku ciężkich powikłań, w tym szczególnie popromiennego zapalenia płuc.

Kao i wsp. [42] wykazali dobrą tolerancję przedoperacyjnej chemioterapii zawierającej paklitaksel z dodatkiem winorelbiny lub bez niej w skojarzeniu z równoczesną wysokodawkową radioterapią (60–70 Gy). Spośród 15 ocenianych chorych w stadium choroby T4N0-3M0, u 14 uzyskano odpowiedź kliniczną, w tym u 7 potwierdzoną w badaniu histopatologicznym (6 spośród 13 chorych po mastektomii). Najczęstszym powikłaniem leczenia była neutropenia oraz toksyczność skórna (złuszczenie wilgotne). Późna toksyczność obejmowała ograniczenie ruchomości ramienia, obrzęk limfatyczny oraz toksyczność skórna, przy czym żadne z tych powikłań nie stanowiło zagrożenia dla życia.

Podsumowując, u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jednocześnie chemioradioterapia przy użyciu wybranych schematów jest możliwa do zastosowania i może być skuteczna, przy czym jej wartość powinna zostać zweryfikowana w dużym, randomizowanym i kontrolowanym prospektywnym badaniu klinicznym.

Podsumowanie

Mimo powszechnego stosowania radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi optymalne kojarzenie obu metod pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Niezależnie od wielu ograniczeń i nierozstrzyganego charakteru badania JCRT [26], jego wyniki spo-

wodowały niemal powszechne przyjęcie sekwencji: chemioterapia, a następnie radioterapia u chorych na wczesnego raka piersi. W leczeniu raka piersi osiągnięto w ostatnich latach duży postęp. Rozwinęły się bardziej precyzyjne techniki radioterapii, sposoby planowania czy frakcjonowania. Powstały nowe skuteczne schematy chemioterapii. W leczeniu hormonalnym oprócz stosowanego dotychczas tamoksyfenu szerokie zastosowanie znalazły analogi LHRH i inhibitory aromatazy. Trastuzumab wykorzystuje się standardowo w leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Poznano nowe wskaźniki odpowiedzi na poszczególne leki cytotoksyczne (np. białko Tau dla paklitakselu czy topoizomeraza II dla antracyklin). Na podstawie analizy profilu molekularnego i immunohistochemicznej identyfikacji potencjalnych celów terapeutycznych wyodrębniono kilka typów raka piersi o odmiennych cechach biologicznych i klinicznych. Wszystkie te osiągnięcia nie umniejszają celowości określenia najlepszych warunków kojarzenia radioterapii i chemioterapii. Wymaga to jednak przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором chorych.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Piani P., Parkin D.M. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0.* IACR Press, Lyon 2004.
2. Clarke M., Collins R., Darby S. i wsp. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
3. Leonard C.E., Wood M.E., Zhen B. i wsp. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2906–2915.
4. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin. Breast. Cancer* 2003; 4: 104–113.
5. Recht A., Come S.E., Gelman R.S. i wsp. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1662–1667.
6. Buchholz T.A., Austin-Seymour M.M., Moe R.E. i wsp. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 23–35.
7. Buzdar A.U., Kau S.W., Smith T.L. i wsp. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3680–3684.
8. Wallgren A., Bernier J., Gelber R.D. i wsp. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 649–659.
9. McCormick B., Norton L., Yao T.J., Yahalom J., Petrek J. The impact of the sequence of radiation and chemotherapy on local control after breast-conserving surgery. *Cancer. J. Sci. Am.* 1996; 2: 39–45.
10. Buchholz T.A., Hunt K.K., Amosson C.M. i wsp. Sequencing of chemotherapy and radiation in lymph node-negative breast cancer. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 159–164.
11. Recht A., Harris J.R., Come S.E. Sequencing of irradiation and chemotherapy for early-stage breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1994; 8: 19–28.
12. Buzdar A.U., Smith T.L., Powell K.C., Blumenschein G.R., Gehan E.A. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1982; 2: 163–169.
13. Dalton W.S., Brooks R.J., Jones S.E. i wsp. Breast cancer adjuvant therapy trials at the Arizona Cancer Center using adriamycin and cyclophosphamide. W: Salmon S.E. (red.). *Adjuvant therapy of cancer V.* Grune & Stratton, Orlando 1987: 263–269.
14. Recht A., Coleman C.N., Harris J.R., Come S.E., Gelman R.S. Timing of radiotherapy in the treatment of early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 192–193.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
16. Fiets W.E., van Helvoirt R.P., Nortier J.W., van der Tweel I., Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 1081–1088.
17. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44: 600–606.
18. Hennequin C., Giocanti N., Favaudon V. Interaction of ionizing radiation with paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere) in HeLa and SQ20B cells. *Cancer Res.* 1996; 56: 1842–1850.
19. Milas L., Milas M.M., Mason K.A. Combination of taxanes with radiation: Preclinical studies. *Semin. Radiat. Oncol.* 1999; 9: 12–26.
20. Liebmann J., Cook J.A., Fisher J., Teague D., Mitchell J.B. *In vitro* studies of Taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86: 441–446.
21. Mason K.A., Kishi K., Hunter N. i wsp. Effect of docetaxel on the therapeutic ratio of fractionated radiotherapy *in vivo*. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 4191–4198.
22. Taghian A.G., Assaad S.I., Niemiierko A. i wsp. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1806–1811.
23. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. i wsp. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5664–5671.
24. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. i wsp. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide 4 cycles) has a superior disease-free survival comparing to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005; 94 (Supl. 1): 20.
25. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. i wsp. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1073–1079.
26. Recht A., Come S.E., Henderson I.C. i wsp. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1356–1361.
27. Bellon J.R., Come S.E., Gelman R.S. i wsp. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1934–1940.
28. Rouesse J., de la Lande B., Bertheault-Cvitkovic F. i wsp. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 4: 1072–1080.
29. Calais G., Serin D., Fourquet A., Bosset J., Favre A. Randomized study comparing adjuvant radiotherapy with concomitant chemotherapy versus sequential treatment after conservative surgery for patients with Stage I and II breast carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (Supl. 2): 57–58.
30. Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. *Cancer Radiother.* 2004; 8: 39–47.
31. Toledano A., Azria D., Garaud P. i wsp. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 405–410.
32. Arcangeli G., Pinnaro P., Rambone R., Giannarelli D., Bennassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage

- ge breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 161–167.
33. Hickey B.E., Francis D., Lehman M.H. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD005212.
 34. Donegan W.L. Cancer of the breast: Local and regional recurrence. *Major Probl. Clin. Surg.* 1967; 5: 190–200.
 35. Fletcher G.H, Montague E.D. Radical irradiation of advanced breast cancer. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1965; 93: 573–584
 36. Perez C.A., Fields J.N., Fracasso P.M. i wsp. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 466–476.
 37. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. i wsp. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma.: Twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1997; 40: 321–329.
 38. Harris E.E., Shultz D., Bertsch H., Fox K., Glick J., Solin L.J. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 1200–1208.
 39. Formenti S.C., Symmans W.F., Volm M. i wsp. Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 1999; 9 (Supl. 1): 34–42.
 40. Formenti S.C., Dunnington G., Uzieli B. i wsp. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 1059–1068.
 41. Formenti S.C., Volm M., Skinner K.A. i wsp. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: A phase I/II trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 864–870.
 42. Kao J., Conzen S.D., Jaskowiak N.T. i wsp. Concomitant radiation therapy and paclitaxel for unresectable locally advanced breast cancer: Results from two consecutive phase I/II trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 1045–1053.