

Przeżycie i czynniki prognostyczne u chorych na wczesnego raka piersi po leczeniu oszczędzającym w dwóch okresach leczenia: przed i po wprowadzeniu łagodnej hipofrakcyjnej radioterapii i zintensyfikowanej chemioterapii pooperacyjnej

Jacek Gałęcki¹, Monika Nagadowska², Tadeusz Pieńkowski², Wojciech Michalski³, Małgorzata Grudzień-Kowalska¹, Joanna Hicer-Grzenkowicz¹, Anna Niwińska², Robert Chmielewski², Zbigniew Mentrak², Jacek Piechocki², Edward Towpik²

Wstęp. W celu poprawy dostępności chorych leczonych na wczesnego raka piersi po zabiegu oszczędzającym do radioterapii w Centrum Onkologii w Warszawie w 1999 r. zdecydowano o skróceniu schematu napromieniania pooperacyjnego z 5 do 3,5–4 tygodni. Zgodnie zaś z ustalonymi w tym względzie międzynarodowymi zaleceniami, zaczęto częściej stosować systemowe leczenie uzupełniające, m.in. z użyciem antracyklin i taksanów.

Celem tego badania jest porównanie wyników leczenia i ocena czynników prognostycznych u chorych w dwóch okresach: w latach 1995–1998 (grupa A — napromieniana konwencjonalnie) i 1999–2002 (grupa B — napromieniana metodą łagodnej hipofrakcji).

Materiał i metoda. Retrospektywną analizą objęto pacjentki leczone metodą oszczędzającą, łącznie 552 chore na wczesnego inwazyjnego raka piersi. Chore te leczone w grupie A (n = 155), w porównaniu z leczonymi w grupie B (n = 397), nie różniły się istotnie pod względem cech klinicznych i histopatologicznych. Leczenie systemowe uzupełniające w I okresie otrzymało 50%, a w II okresie — 82% chorych. W modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa zbadano wpływ na przeżycie bezobjawowe (PB) i całkowite (PC) następujących czynników: wiek, stan hormonalny, strona piersi, lokalizacja raka, stopień zaawansowania, pT, indeks węzłowy, typ histopatologiczny, G, EIC, marginesy, receptory steroidowe, okres leczenia i metoda frakcjonowania radioterapii. Mediany obserwacji dla chorych w grupie A i B wynosiły odpowiednio: 104 i 58 miesięcy.

Wyniki. 10-letnie PB, PC i PBNLR (przeżycie bez nawrotu lokoregionalnego) dla wszystkich chorych wyniosły odpowiednio: 85%, 89% i 93%. Skumulowane 7-letnie ryzyko wznowy lokoregionalnej wyniosło w grupie A — 7%, a w grupie B — 5% (p = 0,6). W modelu Coxa okazało się, że typ histopatologiczny, stopień złośliwości raka i stan receptorów steroidowych są czynnikami istotnymi statystycznie i niezależnie związanymi z PB i PC. Nie wykazano istotnego wpływu reżimu radioterapii (p = 0,5) i okresu leczenia (p = 0,4) na PB. Stwierdzono jednakże, że chore leczone w grupie B miały prawie trzykrotnie wyższe ryzyko zgonu, niż chore leczone w grupie A (p = 0,027) (ryzyko względne = 2,9; CI = 1,1; 7,4).

Wnioski. Obserwowane większe ryzyko zgonu chorych leczonych w latach 1999–2002 mogło być związane z większym zaawansowaniem choroby nowotworowej niż u chorych leczonych w latach 1995–1998, czego nie potwierdzono, porównując obie grupy na podstawie systemu TNM. Uważamy, że wybór pooperacyjnego leczenia we wczesnym raku piersi powinien być oparty nie tylko na TNM, ale przede wszystkim na cechach biologicznych raka, takich jak: typ histopatologiczny, stopień złośliwości, stan receptorów steroidowych i inne potwierdzone czynniki prognostyczne i predykcyjne, nieanalizowane w naszym badaniu. Skrócone napromienianie po operacji oszczędzającej metodą łagodnej hipofrakcji (dawka całkowita 42,5 Gy w 17 frakcjach w czasie 3,5 tygodnia lub 45 Gy w 20 frakcjach

¹Zakład Teleradioterapii II

²Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

³Biurow Badań Klinicznych i Biostatystyki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

w czasie 4 tygodni) wydaje się być rozsądną alternatywą dla napromieniania konwencjonalnego (dawka całkowita 50 Gy w 25 frakcjach w czasie 5 tygodni). Dobre wyniki leczenia chorych na wczesnego raka piersi metodą oszczędzającą w Centrum Onkologii w Warszawie są więc porównywalne do publikowanych w światowym piśmiennictwie, co przemawia za kontynuowaniem tej metody postępowania.

Survival and prognostic factors in patients with early breast cancer after breast conservation therapy: a comparison of two time periods, before and after shortening radiotherapy and increasing the use of adjuvant chemotherapy

Background. In 1999 the routine use of 5 weeks fractionation regime of radiotherapy for early breast cancer patients who had undergone breast conserving surgery was shortened to a 3.5 or 4 weeks fractionation schedule. The aim of the study was to compare treatment efficacy and prognostic factors in patients treated between 1995 and 1998 (Group A — conventional irradiation) and between 1999 and 2002 (Group B — mild hypofractionated irradiation).

Material and methods. The retrospective analysis included 552 consecutive patients after breast conservative treatment (BCT) who followed the same protocol. There were no principal differences in clinical or pathological characteristics between groups A (n = 155) and B (n = 397), but systemic treatment was administered to 50% of patients in group A, and to 82% in group B according to the international recommendations. The influence of the potential prognostic factors on disease-free (DFS) and overall survival (OS) was analyzed by means of Cox's proportional hazards model, into which the following prognostic factors were included: age, menopausal status, cancer laterality and location, stage, pT, nodal index, type and grade of histological malignancy, extensive intraductal component (EIC), margins after surgery, and steroid hormone estrogen and progesterone receptors status, period of treatment and regime of irradiation. Median of follow-up for patients in groups A and B were: 104 and 58 months.

Results. The 10-year DFS, OS and locoregional recurrence-free survival (LRFS) were 85%, 89% and 93% respectively. The 7-year cumulative locoregional recurrence rate for patients in groups A and B were 7%, and 5% respectively — p = 0.6. The Cox's regression analysis indicated that histological type, grade of malignancy and steroid hormonal receptor status had independent influence on DFS and OS. Neither regimen of irradiation (p = 0.5) nor period of treatment (p = 0.4) were significant predictors for DFS. However, the risk of death for patients in group B was nearly three times higher than for those treated in group A (HR 2.9, CI = 1.1; 7.4).

Conclusions. The higher risk of death for patients treated between 1999 and 2002 was probably associated with more advanced breast cancers than in patients treated between 1995 and 1998, but this was not confirmed by comparing the two groups according to the TNM system. We believe that the choice of adjuvant treatment should be based mostly on biological features of cancer such as: histological type and grade of malignancy, steroid hormonal receptor status and other approved prognostic and predictive factors not all of which were analyzed in our study. The shortened method of post-surgical mild hypofractionated irradiation in BCT of 3.5–4 weeks (total dose 42.5 Gy in 17 fractions or 45 Gy in 20 fractions) showed to become a reasonable alternative to 5 weeks of radiotherapy (total dose 50 Gy in 25 fractions). Good results of early breast cancer treatment with BCT confirm that it is appropriate to continue this approach.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 2: 85–93

Słowa kluczowe: wczesny rak piersi, leczenie oszczędzające, hipofrakcyjna radioterapia, czynniki prognostyczne
Key words: early breast cancer, breast conservative treatment, hypofractionated irradiation, prognostic factors

Wstęp

Leczenie oszczędzające jest metodą skojarzonego leczenia chorych na raka piersi. Jego celem jest uzyskanie takiej samej skuteczności, jak po wykonaniu radykalnej mastektomii, przy pozostawieniu zdrowej części gruczołu piersiowego i z zachowaniem dobrego efektu estetycznego. W oparciu o piśmiennictwo i doświadczenia własne, opracowano w 1994 r. protokół leczenia oszczędzającego, zawierający ogólnie przyjęte międzynarodowe zasady postępowania [1–3]. W 1995 r.

przystąpiono do jego realizacji z jednoczesnym prospektywnym zbieraniem danych. W kolejnych latach dokonywano okresowych ocen dotyczących powikłań, efektu estetycznego i wyników leczenia. Oceniono, że uzyskiwane rezultaty są podobne do publikowanych w światowym piśmiennictwie, co przemawiało za kontynuowaniem tego projektu leczenia zgodnie z opracowanym protokołem [4–6]. W celu poprawy dostępności chorych do radioterapii, w 1999 roku skrócono schemat napromieniania pooperacyjnego z 5 do 3,5–4 tygo-

dni poprzez nieznaczne zwiększenie dawki frakcyjnej z 2 Gy do 2,25–2,5 Gy i zmniejszeniu dawki całkowitej z 50 Gy do 45–42,5 Gy [7]. Wprowadzenie łagodnej hipofrakcji w radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka piersi sugerowały wieloletnie doświadczenia wielu znakomitych ośrodków brytyjskich i kanadyjskich [8, 9]. Od tego też czasu, zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi częściej stosowano systemowe leczenie uzupełniające m.in. z użyciem antracyklin i taksanów [10].

Celem obecnej pracy jest porównanie i ocena przeżycia bezobjawowego (PB), całkowitego (PC) oraz czynników prognostycznych u chorych leczonych w dwóch okresach — przed i po wprowadzeniu hipofrakcji w radioterapii i zintensyfikowaniu chemioterapii pooperacyjnej; to jest w latach 1995–1998 (grupa A) i 1999–2002 (grupa B).

Uzasadnienie radiobiologiczne hipofrakcji w radioterapii pooperacyjnej

Model liniowo-kwadratowy służy do obliczania równoważnych biologicznie dawek napromieniania. Używany w tym modelu współczynnik alfa/beta (α/β) jest miarą wrażliwości tkanki na zmianę dawki frakcyjnej: im jest on niższy, tym wrażliwość ta jest większa. Z punktu widzenia radiobiologii, stosowanie wysokich frakcji wydawało się być niekorzystne, gdyż stwierdzono, że wartość α/β dla wyleczenia miejscowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka szyjki macicy jest wysoka (zwykle powyżej 10 Gy), a tkanki prawidłowej dla reakcji późnych (np. skóry, splotu barkowego) — niska (2–4 Gy) [11]. Przy takich wartościach α/β stosowanie wysokich frakcji spowodowałoby pogorszenie indeksu terapeutycznego. W innych nowotworach, np.: czerniaku i mięsach tkanek miękkich stwierdzono, że wartości α/β są niskie i mogą wynosić nawet poniżej 2 Gy [12]. Analiza odpowiedzi na napromienianie raka piersi wykazała, że wartość α/β dla wyleczenia miejscowego także jest niska i wynosi około 4 Gy [13–15]. Przyjmując ten współczynnik α/β , całkowita dawka biologicznie równoważna całkowitej dawce frakcjonowanej po 2 Gy, dla I schematu (17 frakcji po 2,5 Gy) wynosi 46 Gy, a dla II schematu (20 frakcji po 2,25 Gy) — 47 Gy [16]. Obliczona dawka równoważna nie uwzględnia wpływu korzystnego efektu skrócenia czasu napromieniania na skuteczność miejscową. Uważa się, że krótszy czas leczenia zmniejsza ryzyko repopulacji klonogonów [17]. Korzystny wpływ skróconego czasu radioterapii na skuteczność miejscową u chorych na raka piersi sugeruje opracowanie Steena [18]. W radykalnej radioterapii złośliwych nowotworów o średniej i niskiej promienioczułości, gdy metoda ta jest zastosowana jako jedyne leczenie, konieczne jest podawanie wysokich dawek całkowitych (zwykle 60–70 Gy frakcjonowanych po 2 Gy); na granicy tolerancji tkanek zdrowych. Natomiast w leczeniu uzupełniającym raka piersi stosowane są dawki niższe (zwykle 45–50 Gy frakcjonowane po 2 Gy), gdyż są one u większości

chorych wystarczające do zniszczenia mikroognisk raka pozostawionych po operacji. Jest to zatem dawka poniżej progu tolerancji większości tkanek zdrowych. Tak więc należy spodziewać się, że ryzyko uszkodzeń popromiennych jest niewielkie i dotyczy ono głównie chorych, u których zastosowano niewłaściwą technikę napromieniania lub osób o podwyższonej wrażliwości na promieniowanie. Dlatego można przypuszczać, że nieznaczne podwyższenie dawki frakcyjnej z 2 Gy do 2,25–2,5 Gy oraz obniżenie dawki całkowitej z 50 Gy do 45–42,5 Gy nie spowoduje przekroczenia progu tolerancji. Potwierdza to wyliczenie biologicznych dawek równoważnych według modelu liniowo-kwadratowego. Wartość współczynnika α/β dla późnych uszkodzeń popromiennych skóry, obręczy barkowej, splotu ramiennego, płuc i serca waha się od 2 do 4 Gy [17]. Przyjmując, że α/β jest równe 3 Gy, biologicznie równoważna dawka dla późnych powikłań wynosi 47 Gy dla obu proponowanych w badaniu schematów frakcjonowania. Uważamy, że zastosowanie tych schematów napromieniania jest bezpieczne dla chorych i nie zwiększa ryzyka uszkodzeń popromiennych.

Materiał i metody

Badaniem objęto 552 chore na wczesnego inwazyjnego raka piersi leczone metodą oszczędzającą (*Breast Conservative Treatment*, BCT) w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie na Ursynowie w latach 1995–2002. Najmłodsza chora miała 25, najstarsza 76 lat – mediana 52 lata. U 77% chorych czas wywiadu nie przekraczał 4 miesięcy. Rak w piersi prawej lub lewej występował z podobną częstością u chorych leczonych w latach 1995–1998 (grupa A — $n = 155$), jak i u leczonych w latach 1999–2002 (grupa B — $n = 397$) odpowiednio u 43%, 57% i 48%, 52% ($p = 0,2$) — tabela I.

Rzadziej zmiany zlokalizowane były w kwadrantach przyśrodkowych, niż w pozostałej części piersi (20% vs 80%). U 32% chorych zmiany w piersi nie były wyczuwalne klinicznie, a rozpoznanie ustalono na podstawie badań obrazowych. Większość chorych miała wykonaną tumorektomię — 94% i jedynie u 6% chorych wykonano kwadrantektomię. U 82% chorych marginesy po wycięciu zmiany w piersi oceniono na co najmniej 2 mm. U 30% pacjentek guz w piersi w badaniu pooperacyjnym nie przekraczał 1 cm, a u 79% — 2 cm. U wszystkich chorych wykonano limfangiektomię trzech pięter dołu pachowego. Mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych w całej grupie 552 chorych wynosiła 15. Dwuetapowe operacje wykonano u 35% chorych, w tym w celu poszerzenia marginesów — u 18%. Przerzuty w węzłach chłonnych pachowych stwierdzono u 22% chorych, w tym jedynie u 5% chorych liczba zajętych węzłów chłonnych przekraczała 3. Najczęściej w badaniu histopatologicznym rozpoznawano raka przewodowego, rzadziej — zrakowatego i inne typy raka — odpowiednio u 56%, 14% i 30% chorych. U 33% chorych rak występował w trzecim stopniu złośliwości histopatologicznej — G3. W grupie 25% chorych

Tabela I. Kliniczna i patologiczna charakterystyka 552 chorych na wczesnego raka piersi po leczeniu oszczędzającym (BCT) w latach 1995–1998 i 1999–2002

Czynniki	1995–1998 n (%) 155 (28%)	1999–2002 n (%) 397 (72%)	p
Wiek			
≤ 50 lat	69 (45)	160 (40)	0,4
> 50 lat	86 (55)	237 (60)	
Przedmenopauzalny	109 (70)	209 (53)	< 0,001
Pomenopauzalny	46 (30)	188 (47)	
Pierś — strona			
Prawa	66 (43)	190 (48)	0,2
Lewa	89 (57)	207 (52)	
Lokalizacja guza w piersi			
Przyśrodkowa	24 (16)	85 (21)	0,1
Inna	131 (84)	312 (79)	
Stopień wg TNM			
I ^o	127 (82)	295 (74)	0,06
II ^o A	23 (15)	94 (24)	
II ^o B	5 (3)	8 (2)	
Kategoria T			
pT1a	16 (10)	29 (7)	0,3
pT1b	36 (24)	86 (22)	
pT1c	78 (50)	193 (49)	
pT2	25 (16)	89 (22)	
Kategoria N			
pN0	119 (77)	311 (78)	0,7
pN1	36 (23)	86 (22)	
Liczba usuniętych węzłów chłonnych			
4-9	24 (15)	48 (12)	0,2
> 9	131 (85)	349 (88)	
Liczba zajętych węzłów chłonnych			
0	119 (77)	311 (78)	0,9
1-3	28 (18)	67 (17)	
4-9	6 (4)	15 (4)	
> 9	2 (1)	4 (1)	
Indeks węzłowy %*			
0	118 (77)	312 (79)	0,8
1-20	27 (17)	64 (16)	
> 20	10 (6)	21 (5)	
Typ histologiczny			
<i>Ductale</i>	97 (63)	215 (54)	0,1
<i>Lobulare</i>	16 (10)	52 (16)	
Inne	42 (27)	120 (30)	
Stopień zróżnicowania			
G 1	30 (20)	83 (21)	0,3
G2	73 (50)	168(43)	
G3	44 (30)	139 (36)	
Nie ustalono	8	7	
EIC			
Brak	106 (68)	308 (78)	0,06
<i>Noncomedo</i>	32 (21)	64 (16)	
<i>Comedo</i>	17 (11)	25 (6)	
Margines chirurgiczny [mm]			
> 5	83 (54)	233 (59)	0,06
2-5	40 (26)	95 (24)	
1-2	32 (20)	69 (17)	
Hormonoterapia — receptory steroidowe			
ER/PGR dodatnie	62 (78)	293 (78)	0,9
ER/PGR ujemne**	18 (22)	82 (22)	
ER/PGR nieznan	75	22	

*indeks węzłowy = (liczba węzłów zajętych/liczba węzłów usuniętych) × 100

**poziom receptora estrogenowego i progesteronowego < 5%

rozpoznanie raka inwazyjnego towarzyszył komponent raka przedinwazyjnego, w tym u 8% — typu *comedo*. Dodatkni poziom receptorów steroidowych rozpoznano u 60%, ujemny u 22% chorych. Nie ustalono poziomu receptorów u 18% chorych. Częstość wyżej omawianych cech klinicznych, w porównywanych dwóch okresach leczenia, zbadaną testem Chi kwadrat, przedstawia tabela I. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie wiekiem, zaawansowaniem (wg TNM), lokalizacją raka, typem histopatologicznym i złośliwością (G) choroby nowotworowej. Jednakże w grupie leczonej w latach 1999–2002, w porównaniu z grupą leczoną w latach 1995–1998, stwierdzono istotnie statystycznie więcej chorych w okresie pomenopauzalnym. Większość chorych po operacji napromieniana była jedynie na obszar piersi — 94%, a tylko 6% chorych otrzymała napromienianie na regionalne węzły chłonne. Planowanie radioterapii odbywało się z użyciem symulatora i tomografii komputerowej w systemie 3D, zgodnie z zasadami ICRU 50 [19]. W latach 1995–1998 frakcjonowano radioterapię metodą konwencjonalną po 2 Gy na frakcję do dawki całkowitej 50 Gy w czasie 5 tygodni — 155 chorych. Od 1999 r. stosowano głównie skróconą metodę frakcjonowania po 2,5–2,25 Gy na frakcję do dawki całkowitej 4250–4500 Gy w czasie 3,5–4 tygodni. Takie napromienianie zastosowano u 344 — 87% chorych w grupie B. U 53 — 13% chorych z bardzo dużymi piersiami stosowano w dalszym ciągu radioterapię 5-tygodniową. Wszystkie pola fotonowe weryfikowano i porównywano ze zdjęciami na symulatorze. U 43% chorych stosowano napromienianie wiązką ^{60}Co , a u 56% fotonami X 4–6 MeV. U 4 chorych z uwagi na bardzo małe piersi zastosowano napromienianie wiązką elektronową z bardzo dobrą tolerancją. Dla większości chorych podwyższono dawkę na łożę po operacji piersi wiązką elektronów lub metodą HDR, tj. odpowiednio u 62% i 6% chorych. W przypadku 7 chorych nie zastosowano *boostu* na łożę pooperacyjną z następujących powodów: silny odczyn po radioterapii (trzy chore), rezygnacja z dalszego leczenia (cztery chore). Szczegóły dotyczące leczenia chirurgicznego i radioterapii w porównywanych dwóch okresach leczenia przedstawiono w tabeli II.

Wśród 552 chorych uzupełniające leczenie systemowe otrzymało 73% pacjentek: 40% chemioterapię i 33% hormonoterapię. Chemioterapię według programu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) i hormonoterapię stosowano jednocześnie z napromienianiem. Natomiast w przypadku chemioterapii z antracyklinami i/lub taksanami, radioterapię pooperacyjną rozpoczynano po zakończeniu chemioterapii i ustąpieniu objawów toksycznych, nie wcześniej jednak niż 4 i nie później niż 8 tygodni od ostatniego podania cytostatyków. W drugim okresie leczenia (lata 1999–2002) chore częściej niż w pierwszym (lata 1995–1998), otrzymywały leki z grupy antracyklin i/lub taksanów (22% vs 5%) i rzadziej pozostawiano je bez lecze-

Tabela II. Metody operacji i radioterapii

Chirurgia i radioterapia	1995–1998 n (%)	1999–2002 n (%)
Tumorektomia + LAX*	141 (90)	378 (95)
Kwadrantektomia + LAX*	14 (9)	19 (5)
Radioterapia — obszar		
Pierś	145 (94)	372 (94)
Pierś i węzły chłonne	10 (6)	25 (6)
Dawka frakcyjna		
2 Gy	155 (100)	53 (13)
2,25–2,5 Gy	—	344 (87)
Boost		
Elektrony	84 (56)	261 (66)
HDR	63 (42)	132 (33,5)
^{60}Co	3 (2)	2 (0,5)
Nie podano	5	2

*LAX — *lymphangiectomy axillaris* — wycięcie trzech pęcherzy węzłów chłonnych pachowych

Tabela III. Pooperacyjne leczenie systemowe

Rodzaj leczenia systemowego	1995–1998 n (%)	1999–2002 n (%)
CMF* — 6 kursów	35 (23)	90 (23)
Antracykliny i/lub taksany**	8 (5)	86 (22)
Hormonoterapia***	34 (22)	150 (37)
Bez leczenia systemowego	78 (50)	71 (18)

*cyklofosfamid 100 mg/m² p.o., metotreksat 40 mg/m² i.v. i 5-fluorouracyl 600 mg/m² i.v.

**schematy chemioterapii: ADM (epirubicyna 100 mg/m² i.v.) × 4 kursy + CMF* × 4 kursy; TAC (docetaksel 75 mg/m² i.v., doksorubicyna 50 mg/m² i.v., cyklofosfamid 500 mg/m² i.v.) × 3 kursy; AC (doksorubicyna 60 mg/m² i.v., cyklofosfamid 600 mg/m² i.v.) × 4 kursy; AC × 4 + paklitaksel 175 mg/m² i.v. × 4 kursy

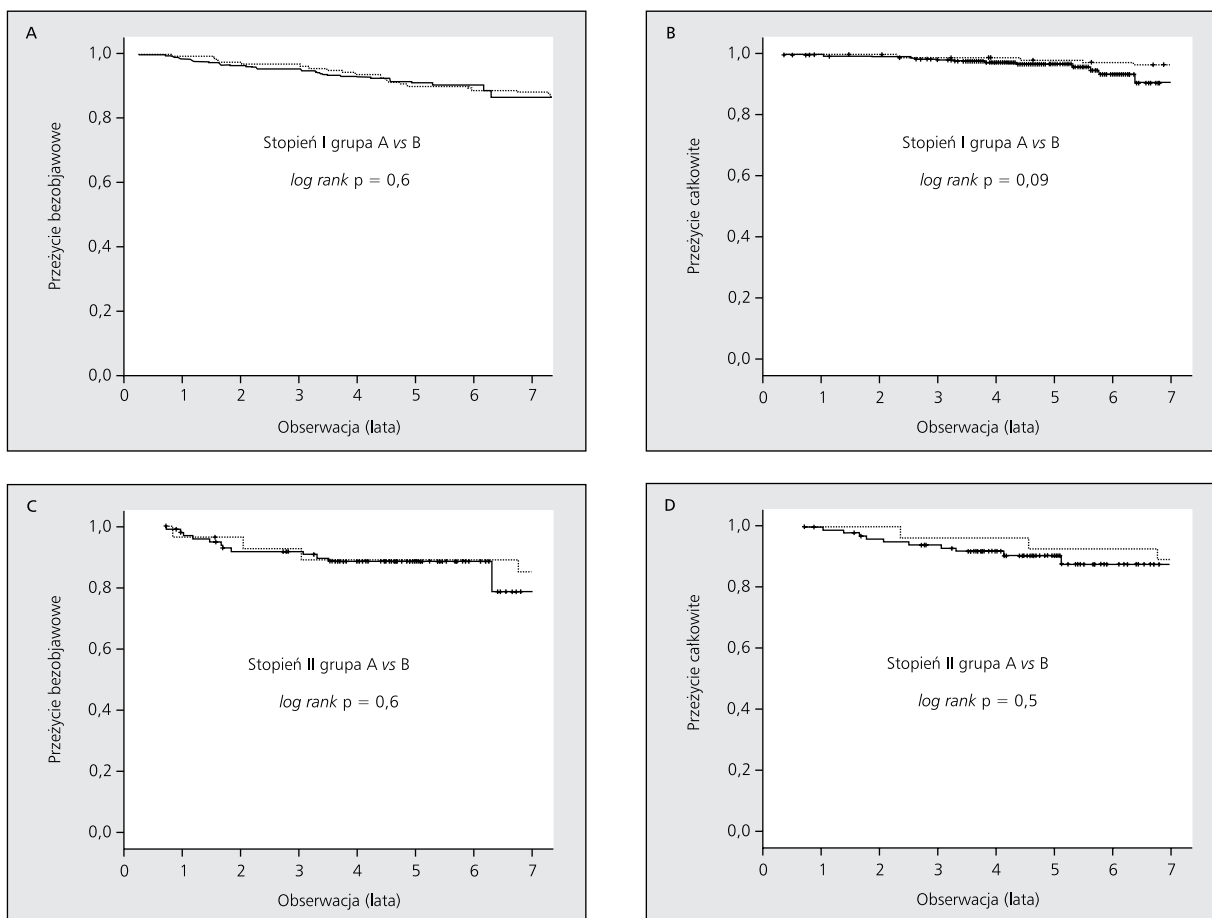
***hormonoterapia tamoksyfenem

nia systemowego — 18% vs 50%. Szczegóły leczenia systemowego w obu okresach leczenia przedstawiono w tabeli III.

Mediana czasu obserwacji wraz z 25% i 75% kwartylem dla całej grupy chorych wynosiła 66 (50, 91) miesięcy, a dla chorych w analizowanych okresach czasowych z grupy A i B odpowiednio: 104 (94, 114) i 58 (47, 69) miesięcy.

Metody statystyczne

Różnice pomiędzy zmiennymi w obu grupach porównywano stosując test Chi-kwadrat. Skuteczność leczenia oceniono badając wpływ wybranych czynników prognostycznych na czas przeżycia i przeżycia bezobjawowego w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa [20]. Czas przeżycia całkowitego (PC) liczono od operacji do zgonu, a czas przeżycia bezobjawowego (PB) — od operacji do pierwszego niepowodzenia (nawrotu lokoregionalnego, przerzutu odległego lub zgonu z innej przyczyny niż nawrót choroby nowotworowej). Obliczono również czas przeżycia bez nawrotu lokoregionalnego (PBNLR) mierzony od operacji do czasu stwierdzenia wznowy w ścianie klatki piersiowej lub w regionalnych węzłach chłonnych bez towarzyszących



Rycina 1 ABCD. PB i OS w stopniu I, IIA, B względem dwóch okresów leczenia: 1995–1998 (grupa A) vs 1999–2002 (grupa B)

w ciągu 3 miesięcy przerzutów odległych. W razie wystąpienia innych niepowodzeń lub jeśli chory został stracony z obserwacji bądź w przypadku, gdy została ona zakończona przed 31 grudnia 2006 r., czas obserwacji był cenzorowany. Do modelu włączono następujące czynniki: wiek, stan hormonalny, pierś prawa vs lewa, lokalizacja zmiany w piersi, stopień zaawansowania, pT, indeks węzłowy, typ histopatologiczny raka, G, obecność vs brak komponentu DCIC w raku inwazyjnym, rozmiar marginesów wokół usuniętego guza w piersi i status receptorów steroidowych. Model dopasowano metodą krokowej eliminacji zmiennych dla warunków włączenia i wyłączenia odpowiednio: $p = 0,05$ i $p = 0,1$. Otrzymanym modelem posłużono się do testowania znaczenia rokowniczego kolejno dodatkowych dwóch zmiennych: okresu leczenia (lata 1995–1998 vs 1999–2002) i wielkości dawki frakcyjnej promieniowania (2 Gy vs 2,25–2,5 Gy). Prawdopodobieństwo przeżycia obliczano metodą Kaplana-Meiera [21], a czas obserwacji odwrotną metodą Kaplana-Meiera [22]. Założenie proporcjonalności weryfikowano metodą graficzną. Obliczenia statystyczne wykonywano w programie — SPSS v.15 for Windows.

Wyniki

W obserwacji 7-letniej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PB i PC chorych w stopniach I i II, leczonych w dwóch badanych okresach: lata 1995–1998 vs 1999–2002 — rycina 1ABCD. 10-letnie PB, PC, PBNLR dla całej grupy 552 chorych wynosiło odpowiednio: 85% (81; 89), 89% (85; 93), 93% (91; 95). Skumulowane 7-letnie ryzyko wznowy lokoregionalnej wynosiło w grupie A — 7% (95% CI 4–10), a w grupie B 5% (95% CI 2–7) — $\log rank p = 0,6$. Napromienianie pooperacyjne metodą łagodnej hipofrakcji było dobrze tolerowane przez chore, a efekty kosmetyczne były porównywalne z osiąganymi po napromienianiu konwencjonalnym. W trakcie obserwacji 552 chorych, u 31z nich — 5, 6% pacjentek, wystąpiły przerzuty, u 14 — 2,5%, samodzielna wznowa w piersi, natomiast u 7 — 1,3% chorych, nawrót w terenie lokoregionalnym bez towarzyszących przerzutów odległych. 500 chorych — 90,6% żyje bez nowotworu, 22 — 4% z nowotworem. Z powodu progresji raka piersi zmarło 28 — 5% chorych. Z innych przyczyn zmarło 11 chorych: 2 chore z powodu raka macicy, 5 z powodu raka jajnika, 1 chłoniaka złośliwego, a 3 chore zginęły w wypadku.

Tabela IV. Czynniki prognostyczne związane z przeżyciem bezobjawowym (PB) w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

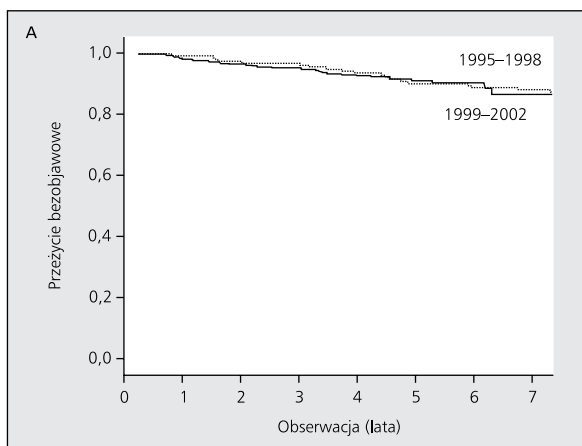
Czynniki prognostyczne	p	RW (95% CI)
Typ raka przewodowy vs inne	0,008	2,3 (1,3; 4,4)
G3 vs G2 & G1	0,014	2,0 (1,2; 3,4)
ER/PGR ujemne vs dodatnie	0,001	10,1 (4,5; 22,4)
Indeks węzłowy > 20% vs 0; 1–20%	0,051	1,5 (1,0; 2,1)

RW — ryzyko względne; CI — przedział ufności

Tabela V. Czynniki prognostyczne związane z przeżyciem całkowitym (PC) w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

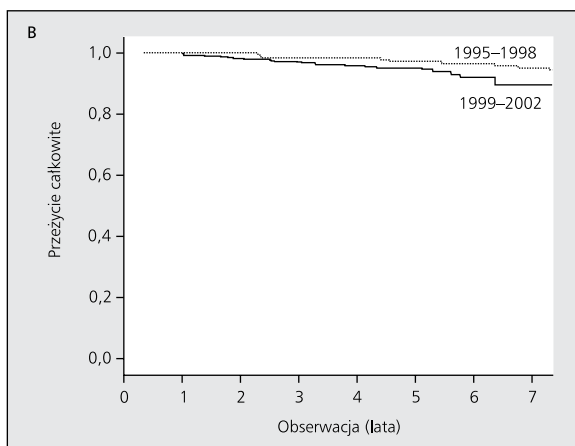
Czynniki prognostyczne	p	RW (95% CI)
Typ raka przewodowy vs inne	0,004	4,1 (1,6; 10,6)
G3 vs G2 & G1	0,001	3,2 (1,6; 6,4)
ER/PGR ujemne vs dodatnie	0,001	9,4 (3,1; 28,5)
Okres leczenia: 1999–2002 vs 1995–1998	0,027	2,9 (1,1; 7,4)

RW — ryzyko względne; CI — przedział ufności



Chore narażone:

1995–1998	155	153	149	147	139	133	130	125
1999–2002	397	380	370	356	267	158	59	10



Chore narażone

1995–1998	155	154	152	150	147	144	142	135
1999–2002	397	387	379	365	271	161	62	10

Rycina 2. Przeżycie bezobjawowe (A) i całkowite (B) chorych leczonych w latach 1995–1998 vs 1999–2002 — ilustracja graficzna modelu Coxa

Przyczyny zgonu jednej chorej nie ustalono. Sześć chorych z wyżej omawianych 12 leczono przed 1999 r. (grupa A), a sześć po 1998 (grupa B).

W przyjętym modelu Coxa wykazano, że następujące czynniki rokownicze mają istotny wpływ na PB: typ histopatologiczny raka — stopień zróżnicowania G, receptory steroidowe i indeks węzłowy. Okazało się, że chore z rozpoznaniem rakiem przewodowym mają 2,3 razy wyższe ryzyko nawrotu lub zgonu niż chore z innym typem histopatologicznym. W badaniu stwierdzono, że chore z G3 miały 2 razy wyższe ryzyko niepowodzenia od chorych z G2 i/lub G1, a ujemne receptory steroidowe w stosunku do dodatnich aż 10-krotnie zwiększały ryzyko nawrotu lub zgonu. Okazało się również, że indeks węzłowy powyżej 20%, co odpowiada zajęciu przez przerzuty ponad 3 węzłom chłonnych, zwiększa 1,5 razy ryzyko niepowodzenia w stosunku do pN0 lub w przypadku do 3 zajętych węzłów chłonnych. Jednakże wartość testu $p = 0,051$ jest na granicy istotności statystycznej — tabela IV.

Podobnie, wpływ na PC w przyjętym modelu Coxa wykazano dla następujących czynników rokowniczych: typu histopatologicznego raka, jego stopnia zróżnicowania G oraz receptorów steroidowych. Ryzyko zgonu dla chorych

z rozpoznaniem rakiem typu przewodowego było 4,1 razy wyższe niż dla innych typów raków, a ryzyko zgonu dla chorych z rakiem nisko zróżnicowanym w stopniu G3 było 3,2 razy wyższe, niż dla chorych z rakiem w stopniach G2 i/lub G1. Chore z ujemnymi receptorami steroidowymi miały 9,4 razy wyższe ryzyko zgonu niż chore z dodatnimi receptorami. Wykazano również, że okres leczenia stanowił istotny statystycznie czynnik związany z PC. Chore leczone w latach 1999–2002 miały 2,9 razy wyższe ryzyko zgonu, niż chore leczone w okresie wcześniejszym, tj. w latach 1995–1998 — tabela V. Okres leczenia nie był natomiast istotnym czynnikiem prognostycznym związanym z PB — ilustracja graficzna rycina 2AB. Dawka frakcyjna radioterapii nie miała istotnego wpływu jako czynnik ryzyka ani na PB, ani na PC.

Dyskusja

Prezentowany w pracy materiał obejmuje chore leczone, w jednym ośrodku, przez ten sam zespół lekarzy, w oparciu o własny protokół. Zaawansowanie raka piersi ustalano według systemu TNM — wydanie piąte [23]. Autorzy zdają sobie sprawę, że retrospektywne porównywanie wyników leczenia chorych w dwóch różnych okresach jest trudne i związane z możliwością popełniania błędów selekcji ma-

teriału. Podjęto jednak próbę takiej analizy, gdyż uznano, że stanowić ona będzie przybliżoną ocenę własnych wyników. W drugim okresie leczenia, w latach 1999–2002 (grupa B) znajdowało się ponad dwukrotnie więcej chorych niż w pierwszym, to jest w latach 1995–1998 (grupa A), co związane było z większą liczbą chorych operowanych w tym czasie metodą oszczędzającą. Wynikało to również z poprawy diagnostyki i częstszego zastępowania mastektomii metodą BCT.

W naszym badaniu 10-letnie przeżycie całkowite i ryzyko nawrotu lokoregionalnego dla całej grupy 552 chorych wyniosło 89% i 7%. Wyniki te są lepsze niż uzyskane w 8 randomizowanych badaniach dotyczących leczenia metodą BCT, w których 10-letnie przeżycie całkowite i ryzyko nawrotu lokoregionalnego oceniono odpowiednio na 70% i 10% [24]. Wytłumaczeniem tego faktu byłoby prawdopodobnie nieco mniejsze zaawansowanie raka u naszych chorych, z których aż 79% miało guz poniżej 2 cm i 78% pN0.

Stosując bardziej agresywne leczenie w drugim etapie (grupa B) można by było oczekiwać lepszych wyników w tych samych stopniach zaawansowania, co zaobserwowano w innych publikacjach. Lepsze wyniki leczenia chorych na wczesnego raka piersi uzyskano na Uniwersytecie we Florencji w latach 1992–2001, kiedy porównywano je z okresem 1980–1992 (3 834 chore z pT1-pT2) [25]. Również wśród 1407 chorych w I stopniu zaawansowania raka piersi, leczonych w południowo wschodniej Szwecji uzyskane przeżycie bezobjawowe było znacznie lepsze dla chorych leczonych w latach 1993–1999, niż 1986–1992 [26]. W naszym badaniu, PB dla chorych leczonych w grupie A i B było podobne — $p > 0,5$, ale PC było zadziwiająco lepsze u chorych leczonych przed 1999 r., pomimo, że chore w grupie A otrzymały mniej agresywne leczenie uzupełniające (z antracyklinami i taksanami) niż chore w grupie B. Fakt ten jest trudny do wytłumaczenia, gdyż obecnie w piśmiennictwie dobrze znana jest rola chemio- i hormonoterapii pooperacyjnej w poprawie wyników leczenia zwiększająca PB o 23% i PC o co najmniej 15% [27–29]. Nie wykluczamy jednak, że w drugim okresie leczenia i po zdobyciu przez zespół lekarski większego doświadczenia, do metody BCT kwalifikowane były chore z nieco większym zaawansowaniem, czego jednak nie wykazano przy porównywaniu obu grup (system TNM — tabela I). Poza tym, wśród naszych chorych nie obserwowaliśmy różnic istotnych statystycznie w PB i PC w stopniach I, II A i B w analizowanych dwóch okresach — rycina 1ABCD. Świadczy to o mniejszym znaczeniu klasyfikacji TNM w doborze leczenia. Veronesi i wsp. proponują stosowanie raczej wymiarów guzów, a nie raportowanie opisów ich wielkości przy pomocy zmiennych kategoriowych, jak nakazuje system TNM [30]. Tak samo uważa M. Morrow, że klasyfikacja TNM służy raczej do porównawczej oceny zapaadalności i śmiertelności nowotworów, a nie wyboru leczenia, który powinien być oparty na innych uznanych cechach

klinicznych i biologicznych raka [31]. Inną próbą wyjaśnienia, gorszego rokowania chorych leczonych po 1998 r. była być może większa agresywność biologiczna raka lub zwiększona oporność na powtórne leczenie nawrotów u chorych w grupie B. Autorzy obecnej pracy mają jednak świadomość, że niezamierzone błędy selekcji w retrospektywnej analizie materiału nie pozwalają na bardziej szczegółowe wnioski. Nasze opracowania statystyczne, potwierdzające dane z piśmiennictwa wykazały, że właśnie cechy biologiczne raka, takie jak typ histopatologiczny, zróżnicowanie komórek — cecha G i obecność lub brak receptorów steroidowych miały najsilniejszy, niezależny wpływ na PB i PC oraz że te czynniki prognostyczne i predykcyjne decydują o biologicznym fenotypie raka piersi i rokowaniu chorych [32, 33]. W obecnej analizie nie uwzględniono receptora HER2, który nie był jeszcze rutynowo oznaczany w Centrum Onkologii i w okresie 1995–2002 zbadano go jedynie u 37% z 552 leczonych chorych. W naszym badaniu stwierdziliśmy różne dominujące przyczyny zgonów u chorych w grupie A i B. Chore leczone przed rokiem 1999 (grupa A), otrzymujące rzadziej uzupełniającą chemioterapię, umierały głównie z powodu przerzutów do płuc i kości. U chorych leczonych po 1998 roku (grupa B), otrzymujących częściej pooperacyjną chemioterapię, główną przyczyną zgonów były przerzuty do mózgu i wątroby.

To mogłoby tłumaczyć przyczynę gorszego rokowania chorych leczonych w drugim okresie, pomimo stosowania u nich w razie nawrotu bardziej nowoczesnej chemioterapii z gemcitabiną, capecitabiną, doustną vinorelbina, trastuzumabem, bevacizumabem czy lapatinibem.

Według danych z piśmiennictwa, nowoczesna radioterapia pooperacyjna zmniejszając trzykrotnie ryzyko wznowy, obniża ryzyko zgonu z powodu raka piersi i wpływa na wydłużenie przeżycia chorych [34]. Badacze z Uniwersytetu w Oxfordzie z Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group w metaanalizie 78 randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyło 42 000 chorych, wykazali metodami statystycznymi, że jeśli unikniemy czterech wznów po leczeniu oszczędzającym, to po 15 latach uratujemy jedną chorą przed zgonem z powodu raka piersi [35].

Większość chorych w naszym badaniu leczonych w latach 1999–2002 napromieniana była metodą łagodnej hipofrakcjonacji podobnej do stosowanej w randomizowanym badaniu START B, porównującego napromienianie konwencjonalne 50 Gy w 25 frakcjach, podawanych w czasie 5 tygodni do 40 Gy, w 15 frakcjach podawanych w czasie 3 tygodni. W badaniu START B po 5 latach okazało się, że po radioterapii pooperacyjnej metodą skróconego napromieniania uzyskiwane są podobne efekty estetyczne i wyleczenia miejscowe, jak i po radioterapii konwencjonalnej — 3,3% vs 2,2% ($p = 0,35$) [8]. W naszym badaniu, również nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy w ryzyku nawrotu lokoregionalnego pomiędzy chorymi z grupy A, napromienianymi

metodą konwencjonalną, a chorymi z grupy B, u których w większości stosowano skróconą radioterapię — 7% vs 5% $p=0,6$. U chorych leczonych hipofrakcyjną radioterapią obserwowaliśmy dobre efekty estetyczne, a tolerancja leczenia i objawy uboczne były porównywalne do obserwowanych po napromienianiu metodą konwencjonalną.

Wnioski

Wybór pooperacyjnego leczenia uzupełniającego we wczesnym raku piersi powinien być oparty nie tylko o TNM, ale głównie o cechy biologiczne raka, takie jak typ histopatologiczny, stopień złośliwości, stan receptorów steroidowych i inne potwierdzone czynniki prognostyczne i predykcyjne nie analizowane w naszym badaniu.

Skrócona metoda napromieniania po operacji oszczędzającej metodą łagodnej hipofrakcji (dawka całkowita 42,5 Gy w 17 frakcjach w czasie 3,5 tygodnia lub 45 Gy w 20 frakcjach w czasie 4 tygodni) wydaje się być rozsądną alternatywą dla napromieniania konwencjonalnego (dawka całkowita 50 Gy w 25 frakcjach w czasie 5 tygodni).

Dobre wyniki leczenia chorych na wczesnego raka piersi metodą oszczędzającą (10-letnie PB i PC i skumulowane ryzyko wznowy lokoregionalnej — odpowiednio: 85%; 89%; 7%) potwierdzają słuszność dotychczasowego leczenia w Centrum Onkologii w Warszawie.

Dr n. med. Jacek Galecki

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii — Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Otrzymano: 29 sierpnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 29 września 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H i wsp. Recent cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543.
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. *Cancer in Poland in 2005*. The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology. Warszawa 2007.
4. Winchester DP. Standards of care in breast cancer diagnosis and treatment. *Surg Oncol Clin North Am* 1994; 3: 85-99.
5. EUSOMA. The requirement of specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288-2293.
6. The START Trialists' Group. 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. 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.
8. Holloway CL, Panet-Raymond V, Olivetto I. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *The Breast* 2010; 19: 163-167.
9. Harnet A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of

- care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *The Breast* 2010; 19: 159-162.
10. Niwińska A, Galecki J, Nagadowska M i wsp. Risk factors of cosmetic outcome in early breast cancer patients after breast conserving therapy. *Open Breast Cancer J* 2009; 1: 18-24.
11. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I i wsp. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 1990; 19: 219-235.
12. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD i wsp. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-182.
13. Douglas BG. Superfractionation: its rationale and anticipated benefits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1143-1153.
14. Yarnold J, Ashton A, Bliss J i wsp. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.
15. Plataniotis G. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *World J Radiol* 2010; 28: 197-202.
16. Joiner MC. The linear - quadratic approach to fractionation. W: Steel GG (red.). *Basic Clinical Radiobiology*. Wyd. I. Boston: Brown and Company, 1993; 55-64.
17. Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. W: Steel GG (red.). *Basic Clinical Radiobiology*. Wyd. I. Boston: Brown and Company, 1993; 28-39.
18. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-272.
19. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *ICRU Report 50*. Bethesda, 1993.
20. Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 52: 457-481.
21. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
22. Bentzen SM, Polulsen HS, Kaa S i wsp. Prognostic factors in osteosarcoma. A regression analysis. *Cancer* 1988; 62: 194-202.
23. Yang SH, Yang KH, Li YP i wsp. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncol* 2008; 19: 1039-1044.
24. Livi L, Paiar F, Saieva C i wsp. Survival and breast relapse in 3 834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment. *Radiother Oncol* 2007; 82: 287-293.
25. Johansson P, Fohlin H, Arnesson LG i wsp. Improved survival for women with stage I breast cancer in South-East Sweden: A comparison between two time periods before and after increased use of adjuvant systemic therapy. *Acta Oncol* 2009; 48: 504-513.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
27. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608: 1-22.
28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i wsp. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncol* 2009; 20: 1319-1329; doi:10.1093/annonc/mdp322.
29. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N i wsp. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast* 2006; 15: 3-8.
30. Morrow M. What is the purpose of cancer staging? *The Breast* 2006; 15: 1-2.
31. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H i wsp. Estrogen receptor, progesterone receptor, her-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1419-1426.
32. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS i wsp. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 6: 2373-2378.
33. 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.