

*Kiedy się czegoś pragnie, wtedy cały Wszechświat  
sprzysięga się, byśmy mogli spełnić nasze marzenie*

– Paulo Coelho, *Alchemik*

*Pracę dedykuję w całości mojej kochanej Żonie – za to,  
że pomimo zmagania z ciężką chorobą wykazała się  
nieograniczoną cierpliwością, wyrozumiałością  
i pomocą. Dziękuję z całego serca, Małgosiu.*

*Dziękuję Panu Prof. UM dr. hab. Andrzejowi Roszakowi  
za poświęcony czas, przekazaną wiedzę, nieocenioną  
pomoc, życzliwość i wsparcie oraz serdeczną atmosferę  
w trakcie wykonywania pracy.*

*Dziękuję także wszystkim osobom, które przyczyniły się  
w jakikolwiek sposób do powstania niniejszej pracy.*

UNIWERSYTET MEDYCZNY  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO  
W POZNANIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

Radioterapia śródoperacyjna jako boost u chorych na raka piersi  
po oszczędzającym zabiegu operacyjnym i uzupełniającej radioterapii

Lek. Bartosz Urbański

Promotor: dr hab. prof. UM Andrzej Roszak

Katedra i Zakład Elektroradiologii  
Wydział Nauk o Zdrowiu

Poznań 2014

## Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>5</b>
1.1. Epidemiologia raka piersi .....	5
1.2. Etiologia raka piersi .....	10
1.3. Klasyfikacja raka piersi.....	13
1.4. Budowa gruczołu piersiowego.....	18
1.5. Profilaktyka raka piersi .....	22
1.6. Objawy i diagnostyka chorych na raka piersi .....	25
1.7. Leczenie chirurgiczne chorych na raka piersi.....	27
1.7.1. Mastektomia.....	28
1.7.2. Chirurgiczne leczenie oszczędzające .....	30
1.7.3. Ocena i leczenie chirurgiczne węzłów chłonnych dołu pachowego .....	35
1.8. Radioterapia w leczeniu chorych na raka piersi.....	37
1.8.1. Zastosowanie radioterapii w leczeniu pooperacyjnym .....	38
1.8.2. Metody radioterapii chorych na raka piersi.....	42
1.9. Radioterapia śródoperacyjna.....	49
1.10. Uzasadnienie podjęcia tematu pracy .....	59
<b>2. CELE PRACY .....</b>	<b>60</b>
<b>3. MATERIAŁ I METODYKA.....</b>	<b>61</b>
3.1. Materiał kliniczny .....	61
3.2. Przygotowanie chirurgiczne do oszczędzającej operacji gruczołu piersiowego.....	64
3.3. Procedura radioterapii śródoperacyjnej (część chirurgiczna i radioterapeutyczna).....	66
3.4. Teleradioterapia na cały gruczoł piersiowy .....	75
3.5. Badania kontrolne po zakończeniu leczenia lokoregionalnego .....	77
3.6. Ocena wyglądu leczonych gruczołów piersiowych .....	78
3.7. Ocena odczynów wczesnych i późnych radioterapii.....	79
3.8. Ocena jakości życia na podstawie wypełnianych kwestionariuszy.....	79

<b>4. WYNIKI</b> .....	<b>81</b>
4.1. Wyniki analizy parametrów fizycznych związanych z napromienianiem śródoperacyjnym.....	81
4.2. Wyniki leczenia.....	83
4.3. Ocena efektu kosmetycznego.....	84
4.4. Wyniki oceny jakości życia na podstawie ankiet wypełnianych przez chore.....	88
4.5. Odczyny wczesne i późne związane z radioterapią .....	92
<b>5. DYSKUSJA</b> .....	<b>95</b>
5.1. Parametry fizyczne.....	96
5.2. Wyniki leczenia.....	97
5.3. Efekt kosmetyczny i toksyczność leczenia .....	98
5.4. Jakość życia.....	100
<b>6. WNIOSKI</b> .....	<b>103</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>104</b>
<b>8. STRESZCZENIE</b> .....	<b>113</b>
<b>9. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>116</b>
<b>10. SPIS TABEL, RYCIN I ZDJĘĆ</b> .....	<b>121</b>
10.1. Spis tabel .....	121
10.2. Spis rycin.....	124
10.3. Spis zdjęć .....	124

# 1. Wstęp

## 1.1. Epidemiologia raka piersi

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie i stanowi bardzo poważny problem zarówno pod względem społecznym, jak i ekonomicznym. Zgodnie z bazą GLOBOCAN szacuje się, że w 2012 roku zachorowało na tę chorobę około 1 676 000 kobiet na świecie, co odpowiadało 56,5 nowego zachorowania na 100 000 osób i prawie 25% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet (z wyłączeniem raków skóry) [1]. Rak piersi ma najwyższy współczynnik zachorowalności wśród kobiet w prawie wszystkich rejonach świata, z wyjątkiem kilku krajów we wschodniej i zachodniej Afryce oraz w Ameryce Środkowej i Południowej, gdzie dominuje rak szyjki macicy. W Chinach oraz Wietnamie na pierwszym miejscu pod względem zachorowalności znajduje się rak płuca. Chociaż całkowita liczba nowych zachorowań była podobna wśród krajów rozwiniętych, to ponad 2,5 razy przewyższała ona wartości odnotowane w krajach rozwijających się (odpowiednio: 71,7/100 000 oraz 29,3/100 000). Najwyższe standaryzowane współczynniki zarejestrowano w zachodniej (97,0) i północnej Europie (90,8), Australii oraz Nowej Zelandii (92,0), najniższe natomiast w Afryce wschodniej (20,7) i środkowej (23,0) oraz Melanezji (24,8) [1].

Zidentyfikowano wiele czynników wpływających na zróżnicowanie geograficzne zachorowalności na raka piersi, zwłaszcza te odnoszące się do stylu życia. Kobiety w krajach rozwiniętych gospodarczo wykazują tendencję do posiadania mniejszej liczby dzieci, rodzą również w późniejszym wieku oraz znacznie rzadziej karmią piersią. Wszystko to według obecnej wiedzy zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Wyższy odsetek występowania otyłości, nadużywanie alkoholu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej wraz z niewielką aktywnością fizyczną mogą mieć również wpływ na wzrost zachorowalności. Wpływ stylu życia na ryzyko zachorowania poparty jest wynikami wielu badań. Obserwowano w nich wzrost współczynników zachorowalności u kobiet, które zmieniły miejsce zamieszkania z tego o niskim ryzyku wystąpienia choroby na regiony o wysokim ryzyku [2]. Na zróżnicowanie geograficzne w rozmieszczeniu obszarów o różnej zachorowalności niewątpliwie wpływa w jakiś sposób czynnik genetyczny [3]. Wysoki odsetek nowych rozpoznań w krajach rozwiniętych

przemysłowo wynika z szeroko prowadzonych badań przesiewowych, natomiast niedoszacowanie w liczbie rozpoznanych przypadków raka piersi w krajach ubogich stanowi rezultat niedostatecznej rozpoznawalności spowodowanej brakiem specjalistycznej aparatury medycznej oraz środków finansowych.

Około 89% zachorowań na raka piersi występuje u chorych mających co najmniej 40 lat. Rak piersi u młodych kobiet jest najczęściej słabo zróżnicowany histologicznie, cechuje się dużą agresywnością, większym rozmiarem guza oraz wysokim potencjałem do przerzutowania. Obserwuje się większy odsetek tego typu rozpoznań w Azji oraz Afryce, przy mniejszym w Ameryce Północnej i Europie [4]. Wyższy odsetek wczesnego raka piersi notowany jest w krajach rozwiniętych, co wynika najprawdopodobniej ze znacznie lepiej rozwiniętego programu skryningowego. Około 50-60% nowych przypadków diagnozowanych w USA i Australii stanowią wczesne postacie raka [5], podczas gdy w rozwijających się rejonach świata stanowią one około 25% [6].

Całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*) kobiet chorych na raka piersi jest zauważalnie wyższy w porównaniu do innych nowotworów złośliwych. Większość chorych w krajach wysoko rozwiniętych przeżywa 5 lat od momentu postawienia rozpoznania. Dłuższe obserwacje wykazują jednak pewne zmniejszenie tego odsetka związane ze wznowami oraz przerzutami odległymi. Średnio 5 lat przeżywa w Europie 82% chorych, a 10 lat – 72% [6].

Jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na długość czasu przeżycia jest zaawansowanie kliniczne raka podczas diagnozy, które determinuje wielkość guza oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych i poza nimi. Z innych czynników prognostycznych i predykcyjnych wpływających na dłuższe przeżycie należy wymienić przedział wiekowy 40-69 lat, wysokie zróżnicowanie histopatologiczne, brak chorób towarzyszących (układ sercowo-naczyniowy, cukrzyca), brak ekspresji receptora HER-2/neu przy jednoczesnej obecności receptorów dla hormonów płciowych. Ogólnie w krajach rozwiniętych gospodarczo, takich jak Ameryka Północna, Europa Północna, Australia i Japonia, średnia przeżywalność oscyluje w granicach 85-90%. W krajach nierozwiniętych takich jak Zambia, Korea i Gambia 5 lat z rakiem piersi przeżywa średnio połowa chorych [6].

Szacuje się, że w 2008 roku na raka piersi zmarło na świecie około 459 000 kobiet, co odpowiada 13,9 zgonu na 100 000 kobiet. Rak piersi pozostaje wiodącą

przyczyną zgonów wśród kobiet na świecie i jest powodem 14% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe. Pomimo że więcej zgonów wystąpiło w krajach rozwijających się (269 000, 59%), współczynnik śmiertelności jest wyższy w krajach wysoko uprzemysłowionych (odpowiednio 11,8 i 17,1 na 100 000 kobiet).

Według prognoz w 2050 roku liczba nowych rozpoznań raka piersi osiągnie zawrotne 3,2 miliona. Niezależnie od globalnego przyrostu naturalnego zachorowalność na tę chorobę będzie się nasilać w krajach z niskim statusem socjoekonomicznym. Powodem tego stanie się wydłużenie całkowitego przeżycia, przejście „zachodniego” stylu życia, co wiąże się ze wzrostem spożycia alkoholu, zmniejszeniem aktywności fizycznej oraz opóźnieniem w posiadaniu potomstwa.

Rokowanie w raku piersi jest dobre, a najlepsze wyniki leczenia obserwuje się w USA, gdzie wskaźnik przeżyć 5-letnich dla całej populacji wynosi 90,1%. W Polsce względne przeżycia 5-letnie w latach 1995-1999 wyniosły 73,8% i były tylko nieznacznie gorsze (o około 6%) niż te w Europie.

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku zachorowało 15 784 kobiety oraz 112 mężczyzn, z czego zmarło odpowiednio 5226 oraz 69 osób [7]. Szacuje się, że w Polsce żyje około 55 000 kobiet z rakiem gruczołu piersiowego. Od lat 60. do lat 80. zeszłego stulecia obserwowano stały wzrost liczby zgonów. Uległo to istotnej zmianie w latach 80., kiedy liczba zgonów pozostała na stałym poziomie (około 15/100 000) przy stale rosnącej zachorowalności (w 2008 roku 47,1/100 000). Ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie wraz z wiekiem i osiąga szczyt w przedziale 50-69 lat, czyli w zakresie, w jakim prowadzone są badania przesiewowe w kierunku wczesnego wykrycia choroby. Należy podkreślić, że w Polsce maleją wskaźniki śmiertelności, co może świadczyć z jednej strony o poprawie skuteczności leczenia, a z drugiej o polepszeniu wykrywalności choroby we wcześniejszych stopniach zaawansowania. Do końca lat 70. śmiertelność w Polsce wzrastała, w połowie lat 90. osiągnęła plateau, by obecnie charakteryzować się tendencją spadkową.

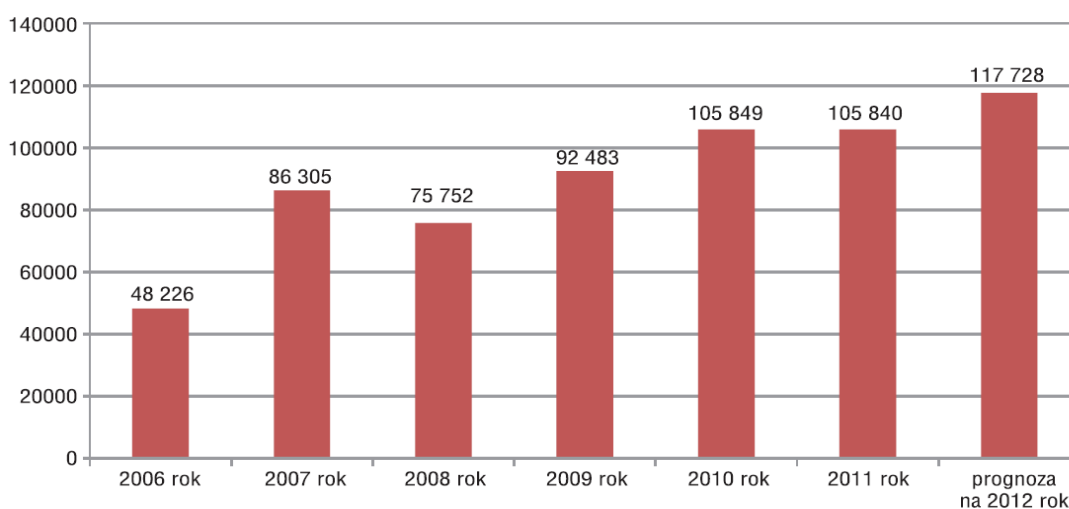
Rak piersi u mężczyzn występuje około sto razy rzadziej niż u kobiet. Zazwyczaj obserwujemy bardziej zaawansowane sytuacje kliniczne, częściej występują przerzuty w węzłach chłonnych pachowych i tym samym rokowanie jest znacznie gorsze.

W Wielkopolsce w 2010 roku rak piersi był nowotworem o największej zachorowalności i stanowił 23% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet. Został wykryty u 1586 kobiet, co w zestawieniu z danymi z 2001 roku oznacza wzrost o ponad 30%. Analiza ta została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1. Zachorowania i zgony na raka piersi w Wielkopolsce w latach 2001-2010 [8]

Rok (year)	Zachorowania (incidence)	Liczba bezwzględna (absolute number)	Wsp. surowy (crude rate)	Wsp. stand. (stand. rate)	Zgony (deaths)	Liczba bezwzględna (absolute number)	Wsp. surowy (crude rate)	Wsp. stand. (stand. rate)
2001		1 215	70,4	50,1		472	27,4	17,7
2002		1 188	69,0	48,2		465	27,0	17,2
2003		1 197	69,4	47,9		450	26,1	15,9
2004		1 199	69,4	48,1		466	27,0	16,7
2005		1 284	74,1	50,5		524	30,3	18,1
2006		1 266	72,9	52,0		503	28,9	17,4
2007		1 466	84,3	55,9		478	27,5	15,9
2008		1 391	79,7	52,5		485	27,8	14,7
2009		1 502	85,8	56,3		487	27,8	15,5
2010	1 586	90,1	58,4	466	26,5	13,9		

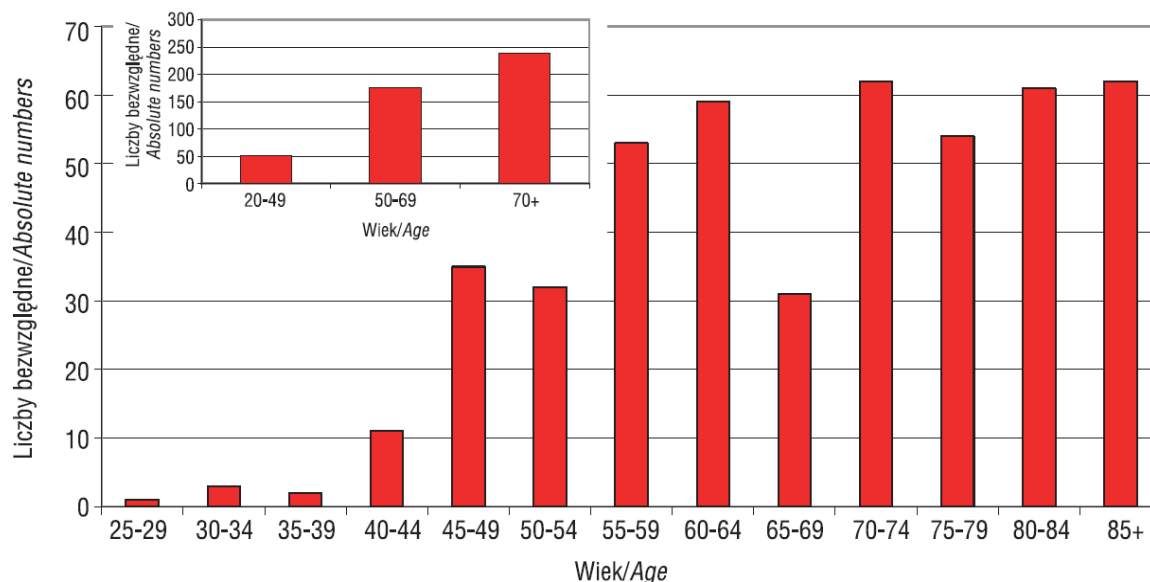
Zauważalny wzrost liczby zachorowań w porównaniu do 2009 roku wynika najprawdopodobniej z większej skuteczności działającego programu skryningowego w ramach Populacyjnego Programu Wczesnego Wykrywania Raka Piersi. Potwierdzają to statystyki za 2012 rok zaprezentowane na rycinie 1.



Rycina 1. Liczba wykonanych mammografii skryningowych [8].

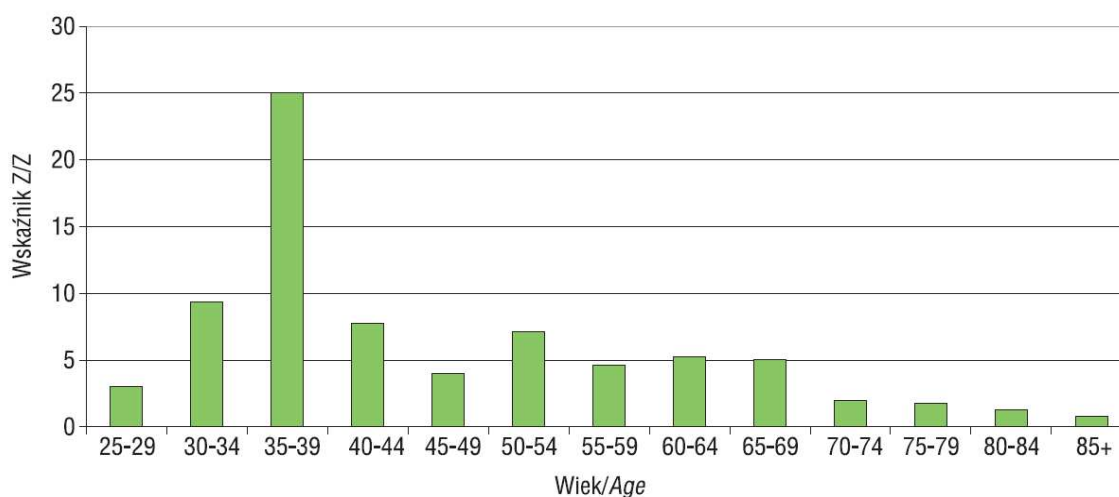


W Wielkopolsce w 2010 roku na raka piersi zmarło 466 osób. Liczby zgonów wzrastają wraz z wiekiem i są do siebie wprost proporcjonalne, co doskonale widać na poniższym wykresie (rycina 2).



Rycina 2. Liczba zgonów u kobiet w Wielkopolsce w 2010 roku w podziale na grupy wiekowe [8].

Rak piersi należy do nowotworów dobrze rokujących. Stosunek zachorowań do zgonów osiągnął ogółem wartość 3,4, najwyższy wskaźnik – wynoszący 25, obserwuje się w przedziale wiekowym 35-39 (rycina 3) [8].



Rycina 3. Wskaźnik zachorowania/zgonu (Z/Z) u kobiet w 2010 roku w Wielkopolsce [8].

## 1.2. Etiologia raka piersi

Do dnia dzisiejszego czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka piersi nie zostały do końca zdefiniowane. Te powszechnie znane można uszeregować w odniesieniu do wartości względnego ryzyka zachorowania.

Jednymi z najważniejszych czynników są płeć żeńska i wiek. Już od dawna wiadomo, że rak piersi to choroba, w której szczyt zachorowalności przypada na przedział wiekowy 50-69 lat. Zachorowania występujące przed 35. rokiem życia stanowią jedynie 1-3% rozpoznań. Najczęściej jednak w tej grupie wiekowej mamy do czynienia z agresywną postacią nowotworu, często bez ekspresji receptorów, zarówno dla hormonów płciowych, jak i HER-2. W tej grupie chorych bardzo szybko dochodzi do rozwoju przerzutów, zwłaszcza do centralnego układu nerwowego. Istotny czynnik zwiększający ryzyko u młodych kobiet stanowi rak piersi w wywiadzie u samej chorej, jej siostry i matki [12].

Wielu autorów podnosi, że w ogólnej populacji otyłe kobiety, u których wartość BMI wynosi powyżej 30, są znacznie bardziej narażone na raka piersi. Wiąże się to najprawdopodobniej z konwersją w tkance tłuszczowej androgenów do estrogenów przy udziale enzymu aromatazy [10].

Ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta w przypadku stwierdzenia zmian rozrostowych, takich jak hiperplazja atypowa lub LCIS (z ang. Lobular Carcinoma in Situ). Rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważany jest za stan przedrakowy [13].

U kobiet po leczeniu raka piersi ryzyko powstania raka w drugim sutku wzrasta co roku o 1% [14].

Ze wzrostem ryzyka zachorowania wiąże się nadmierna ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Kilkukrotny wzrost odsetka chorych na raka piersi obserwowano u osób przebywających w pobliżu miejsca zrzucenia bomby atomowej na Hiroszimę i Nagasaki. Podobny efekt występuje u osób poddawanych wielokrotnemu działaniu promieniowania X w trakcie rutynowych zdjęć radiograficznych [11].

Badania zachorowalności wśród emigrantek pozwalają przypuszczać, że czynniki środowiskowe są znacznie ważniejsze niż czynniki genetyczne, biorąc pod uwagę wpływ na wzrost ryzyka zachorowania [14].

U około 25% kobiet można zauważyć obciążenie rodzinne (obecność raka piersi w najbliższej rodzinie) [15].

U kobiet z przebyłym rakiem endometrium i jajnika ryzyko zachorowania na raka sutka jest dwa razy większe niż w całej populacji kobiet [15].

U około 5-10% kobiet występują mutacje w obrębie specyficznych genów supresorowych, np. BRCA1, BRCA2, zespół Li-Fraumeni, zespół Cowdena, nosicielki genu AT – (*ataxia teleangiectasia*), a wyindukowany w wyniku ich nieprawidłowego funkcjonowania rak ma charakter dziedziczny. W ogólnej populacji czynniki ryzyka można podzielić ze względu na ich znaczenie i wpływ na wystąpienie raka piersi [15]. Czynniki ryzyka zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki i ryzyko zachorowania na raka piersi w ogólnej populacji [10]

Czynnik	Ryzyko
1) Płeć żeńska 2) Wiek (>65 versus <65 roku życia) 3) Mutacje genów BRCA1 i BRCA2 4) Dwie lub więcej krewne I stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku 5) Przebyty rak piersi w wywiadzie 6) Duża gęstość piersi 7) Atypowa hiperplazja	Powyżej 4,0
1) Jedna krewna I stopnia z rakiem piersi w wywiadzie 2) Ekspozycja na promieniowanie jonizujące 3) Wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)	2,1-4,0
Czynniki związane z układem hormonalnym 1) Późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) 2) Wczesna pierwsza miesiączka (<12 lat) 3) Późna menopauza (>55 lat) 4) Brak donoszonej ciąży 5) Brak karmienia piersią w wywiadzie 6) Długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych 7) Długotrwałe stosowanie HTZ	1,1-2,0
Pozostałe czynniki 1) Otyłość (pomenopauzalna) 2) Przebyty rak endometrium, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie 3) Wysokie spożycie alkoholu 4) Wzrost (wysoki) 5) Wysoki status społeczny	1,1-2,0

Nieco odmienne wyniki uzyskano w opublikowanej ostatnio wielkiej metaanalizie 95 badań na dużej grupie chorych oceniającej znaczenie poszczególnych czynników w zwiększaniu prawdopodobieństwa wystąpienia raka piersi u młodych kobiet w przedziale wiekowym 40-49 lat. Oceniono, że rasa oraz pochodzenie etniczne w odniesieniu do grupy kontrolnej utworzonej przez białą rasę nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka zachorowania [9]. Odniesiono się również do parametru BMI i, ku zaskoczeniu, okazało się, że otyłość (współczynnik ryzyka RR 0,74; 95% CI 0,68-0,81) i nadwaga (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI 0,82-0,90) zmniejszają ryzyko zachorowania na raka piersi. Kobiety z niedowagą mają takie samo ryzyko zachorowania jak te z prawidłową masą ciała.

Zwrócono uwagę, że regularna aktywność fizyczna u kobiet w wieku 40-49 lat nie wpłynęła istotnie na ryzyko wystąpienia raka sutka. Zarówno ilość spożywanego alkoholu, jak i palenie tytoniu w tej grupie wiekowej nie ma istotnego statystycznie wpływu na częstotliwość pojawienia się raka piersi. U kobiet około 40. roku życia z bardzo gęstymi gruczołami piersiowymi w obrazie mammograficznym albo posiadających przynajmniej jednego członka rodziny w pierwszej linii chorego na raka piersi ryzyko zachorowania jest dwukrotnie zwiększone. Kobiety mające dwóch lub więcej chorych członków rodziny w pierwszej linii pokrewieństwa albo jednego poniżej 50. roku życia narażone są na jeszcze większe ryzyko zachorowania. W metaanalizie „Annual Internal Medicine” [9] zidentyfikowano trzy czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi (ryzyko 1,5-2): biopsja zmiany łagodnej w wywiadzie, rak piersi u członków rodziny w drugiej linii pokrewieństwa oraz heterogenny rozkład gęstości piersi w obrazie mammograficznym.

Stwierdzono, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku 40-49 lat, bezdzietność i pierwszy poród powyżej 30. roku życia związane są z ryzykiem na poziomie 1,0-1,5. Według tej samej analizy kilka czynników zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi: BMI powyżej 25 kg/m<sup>2</sup>, mała gęstość gruczołów piersiowych, pierwsza miesiączka powyżej 15. roku życia, urodzenie trojga i więcej dzieci, karmienie piersią, stan około- lub pomenopauzalny oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej opartej wyłącznie na estrogenach. Należy podkreślić, że odwrotna zależność występuje u kobiet po menopauzie, kiedy otyłość istotnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi.

### 1.3. Klasyfikacja raka piersi

Główny argument, dla którego rozbudowano ten rozdział, stanowi ogromne znaczenia klinicznego odpowiedniego sklasyfikowania raka piersi. Jest to niezwykle istotne przy wyborze odpowiedniej metody i sekwencji leczenia dla każdej chorej, co bezpośrednio przekłada się na końcowe wyniki terapii.

Rak piersi podlega wielu klasyfikacjom, które dzielą tę chorobę na kilka różnych kategorii w zależności od przyjętych czynników oraz kryteriów podziału. Typowy opis każdego przypadku klinicznego zawiera: typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, stopień zaawansowania klinicznego oraz ekspresję różnych białek i genów.

Praktycznym celem, dla którego stosuje się odpowiednie klasyfikacje, jest ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych, co staje się niezbędne przy wyborze właściwej strategii leczenia, indywidualnej dla każdego chorego, tak aby maksymalnie zwiększyć szanse na całkowite wyleczenie z równoczesną minimalizacją efektów ubocznych zastosowanych terapii. Algorytmy lecznicze opierają się na tego typu klasyfikacjach, by wyodrębnić specyficzne podgrupy pacjentów, które następnie będą leczone w najlepszy sposób zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach. Tego rodzaju podziały muszą być dokładnie przetestowane i zwalidowane, aby nie dopuścić do podejmowania błędnych decyzji terapeutycznych ani tego, by czynniki prognostyczne miały właściwą wartość w przewidywaniu czasu wolnego od choroby oraz czasu całkowitego przeżycia. Podobnie rzecz ma się z czynnikami predykcyjnymi, które szacują nam prawdopodobieństwo specyficznej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Klasyfikacja raka piersi zazwyczaj, ale nie zawsze, pierwotnie opiera się na typie tkanki histologicznej w guzie. W diagnostyce histopatologicznej wykorzystuje się różne techniki oceny pobranego materiału. W zależności od jego rodzaju (komórki, tkanka) stosowana jest analiza mikroskopowa, po uprzednim specjalnym wybarwieniu, techniki immunohistochemiczne oraz badania molekularne. Istnieje wiele dróg i metod w uzyskaniu materiału biologicznego do analiz.

1) **Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa** – wykonywana pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego w miejscowym znieczuleniu. Polega na próbie pobrania niewielkiej ilości płynu z gruczołu, a następnie utrwaleniu w specjalny sposób i ocenie przez wykwalifikowanego cytologa. W interpretacji złośliwości patolog

wykorzystuje najczęściej zmodyfikowaną skalę Blooma-Richardsona. Podobnie jak w badaniach histologicznych możliwa jest immunohistochemiczna ocena ekspresji receptorów dla hormonów płciowych, markera wzmożonej proliferacji Ki67, produktu zmutowanego genu P53. Materiał uzyskany tą metodą można wykorzystać w cytometrze przepływowym oraz w badaniach molekularnych, np. FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) czy PCR.

- 2) **Biopsja gruboigłowa** – w badaniu tym pozyskuje się fragment tkankowy. Metoda jest najczęściej wykorzystywana w diagnostyce mikrozwapnień oraz w przypadku negatywnej biopsji cienkoigłowej przy wysokim prawdopodobieństwie nowotworu złośliwego na podstawie badań obrazowych. Pewną odmianą biopsji gruboigłowej jest biopsja mammotomiczna, gdzie wykorzystując obraz z mammografu, można precyzyjnie zlokalizować podejrzaną ognisko w piersi i pobrać błocek tkankowy do dalszego badania histopatologicznego. Dysponując materiałem tkankowym, można oznaczyć za pomocą reakcji immunohistochemicznej ekspresję dla poszczególnych receptorów, w tym HER-2, oraz wykonać badania cytomolekularne, np. FISH.
- 3) **Biopsja chirurgiczna** – wskazaniem do tej procedury jest brak lub niejednoznaczny wynik BAC/biopsji gruboigłowej. Polega na pobraniu przez chirurga wycinków ze zmiany chorobowej. Są one następnie utrwalane w technice skrawków mrożonych w trakcie zabiegu operacyjnego. Przeciwwskazaniem do wykonania biopsji chirurgicznej jest zmiana mniejsza niż jeden centymetr.
- 4) **Badanie materiału pooperacyjnego** – celem tej procedury nie jest rozpoznanie raka, ale precyzyjne określenie wielkości guza, marginesów chirurgicznych, czynników prognostycznych i predykcyjnych. W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby rozległość operacji może ograniczać się do wyciętej tkanki gruczołu piersiowego (lumpektomia, kwadrantektomia, mastektomia) oraz operacji w dole pachowym (biopsja węzła wartowniczego, limfadenektomia).

Opis badania histopatologicznego powinien zawierać:

- opis makroskopowy z wymiarami materiału tkankowego oraz guza wraz z określeniem marginesów cięć chirurgicznych oraz ewentualnym naciekaniem marginesów chirurgicznych, liczbę węzłów chłonnych, jedno- lub wieloogniskowość;

- rozpoznanie histopatologiczne z oceną typu raka i jego złośliwości według Blooma-Richardsona;
- ocenę zawartości dołu pachowego z informacją o naciekaniu tkanki tłuszczowej, liczbie zajętych węzłów chłonnych, liczbie wszystkich znalezionych węzłów, informacji o przekraczaniu torebki węzła;
- ocenę stopnia zaawansowania opartą na skali pTNM;
- ocenę immunohistochemiczną ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, HER-2/neu, Ki-67; ocenę metodą FISH występowania amplifikacji genu HER-2/neu.

Histopatologiczna klasyfikacja raka piersi bazuje na charakterystycznych obrazach preparatów widzianych w mikroskopie świetlnym. Inwazyjne raki piersi składają się z kilku histologicznych podtypów. Opierając się na bazie SEER Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych w grupie ponad 135 000 kobiet w latach 1992-2001, podział przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Rozkład częstości występowania typu histologicznego raka piersi wg bazy SEER

<b>Utkanie histopatologiczne</b>	<b>Odsetek [%]</b>
Rak przewodowy	76
Rak zrazikowy	8
Rak przewodowo-zrazikowy	7
Rak śluzowy	2,4
Rak cewkowy	1,5
Rak rdzeniasty	1,2

Stopień złośliwości histopatologicznej, tzw. grading, uzależniony jest od mikroskopowego podobieństwa komórki nowotworowej do normalnej komórki nabłonkowej gruczołu piersiowego. Dzieli raki na dobrze zróżnicowane, średnio zróżnicowane i nisko zróżnicowane. Wraz z utratą morfologicznego podobieństwa do komórki zdrowej pogarsza się kliniczne rokowanie. Jeśli komórki nowotworowe nie są zróżnicowane, wyglądają na niedojrzałe, szybko ulegają podziałom mitotycznym i mają tendencję do rozsiewu. Dobrze zróżnicowane otrzymują stopień 1, średnio zróżnicowane – 2, a słabo zróżnicowane stopień 3 lub 4 (w zależności od użytej skali).

W określaniu stopnia złośliwości histologicznej zaleca się zastosowanie skali Blooma-Richardsona w modyfikacji Nottingham (zwanej również Elston-Ellis). Skala taka składa się z oceny w skali punktowej 1-3 trzech parametrów: zdolności do tworzenia cewek gruczołowych, pleomorfizmu jąder komórkowych oraz liczby figur podziałów komórkowych. Suma punktów z tych trzech ocen tworzy wynik końcowy:

- 3-5 – stopień 1, guz dobrze zróżnicowany, najlepsze rokowanie;
- 6-7 – stopień 2, guz średnio zróżnicowany, średnie rokowanie;
- 8-9 – stopień 3, guz nisko zróżnicowany, najgorsze rokowanie.

Guzy dojrzałe histologicznie z lepszym rokowaniem mogą być leczone mniej agresywnie i z większym odsetkiem osób wyleczonych. Guzy niedojrzałe wymagają bardziej zdecydowanego leczenia z użyciem w wielu przypadkach leków o działaniu systemowym.

Stopień zaawansowania klinicznego (*staging*) określa rozległość zmiany nowotworowej u chorej oraz porządkuje poszczególne stopnie zaawansowania w określone pod względem rokowania grupy. Najczęściej stosuje się system TNM, zalecany przez AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [16], który ustalany jest poprzez badanie kliniczne, mammografię, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i tomografię komputerową (aneks nr 1). Histopatologiczny stopień zaawansowania powstaje na podstawie oceny materiału tkankowego pooperacyjnego.

Stopień zaawansowania klinicznego to jeden z najsilniejszych czynników prognostycznych. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania maleją: czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia. Dane zawarte w tabeli 4, opublikowane w 2007 roku, przedstawiają 5-letnie okresy przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania według 5. edycji klasyfikacji TNM grupy AJCC na próbie ponad 50 000 kobiet [17].



Tabela 4. Pięcioletnie czasy przeżycia chorych na raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania wg AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [17]

<b>Stopień zaawansowania klinicznego raka piersi</b>	<b>Odsetek chorych z 5-letnim okresem przeżycia</b>
Stopień 0	92%
Stopień 1	87%
Stopień 2	75%
Stopień 3	46%
Stopień 4	13%

Status receptorowy raka piersi jest zazwyczaj identyfikowany za pomocą badania immunohistochemicznego materiału tkankowego. Pozwala to na określenie poziomu ekspresji dla receptorów estrogenowego alfa (ER), progesteronowego (PR) oraz HER-2. Analiza profili ekspresji wielu genów pozwala na pogrupowanie raka piersi na różne molekularne podtypy, które ogólnie korespondują z IHC statusem receptorów. Określenie siły ekspresji receptorów jest niezwykle istotne, determinuje bowiem wybór odpowiedniej terapii lekami celowanymi, takimi jak tamoksifen (selektywny agonista/antagonista receptora estrogenowego) czy trastuzumab (przeciwciało monoklonalne blokujące receptor HER-2), co w dobie onkologii spersonalizowanej wydaje się mieć kluczowe znaczenie. Niektóre z tych opcji leczniczych pozostają dziś jednymi z najbardziej skutecznych terapii w leczeniu uzupełniającym. Wzrost komórek rakowych z dodatnim receptorem (ER+) w cytoplazmie zależy od estrogenów, co wykorzystuje się w leczeniu antyhormonalnym z zablokowaniem dostępu liganda do receptora (np. tamoxifen) lub obniżeniem stężenia estrogenów w surowicy (np. inhibitory aromatazy). Chore z ekspresją wyżej wymienionych receptorów mają lepsze rokowanie. Ogólnie przed erą przeciwciała monoklonalnego łączącego się z naskórkowym czynnikiem wzrostu HER-2 chore z amplifikacją genu produkującego ten receptor miały gorsze rokowanie [17]. Obecnie dzięki skojarzonemu leczeniu przeciwciałem monoklonalnym – trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach chore te mają znacząco lepsze rokowanie [18]. Potrójnie negatywne chore nieposiadające zwiększonej ekspresji dla żadnego z trzech wymienionych dotychczas receptorów – z uwagi na brak specyficznego leczenia mają najgorszą prognozę co do przeżycia [19]. W ostatnich czasach coraz częściej raka piersi klasyfikuje się na podstawie analizy DNA z wykorzystaniem technik mikromacierzy.

Poszczególne geny badane są za pomocą specjalnych płytek, na które naniesione zostały setki sekwencji cDNA. W przypadku występowania mutacji w genie dochodzi do komplementarnego połączenia się rejonu DNA kodującego zmutowany gen z odpowiednim miejscem z cDNA płytki. W ten sposób ocenia się profil genowy chorych na raka piersi i dzieli się ich na poszczególne grupy rokownicze przedstawione w tabeli 5.

Tabela 5. Podtypy raka piersi powstałe z użyciem mikromacierzy

<b>Podtyp raka piersi</b>	<b>Status receptorowy w badaniu immunohistochemicznym</b>
Luminalny A	ER+ i/lub PR+, HER-2-, niskie Ki67
Luminalny B	ER+ i/lub PR+, HER-2+ (lub HER-2- oraz wysoka ekspresja Ki67)
Potrójnie negatywny/podstawny	ER-, PR-, HER-2-, cytokeratyna5/6+
Typ HER-2	ER-, PR-, HER-2+

Najlepszym rokowaniem cechują się chorzy z grupy luminal A, najgorszym – z grupy podstawnej.

Niektóre z wymienionych dotychczas czynników prognostycznych to jednocześnie czynniki predykcyjne odpowiedzi na zastosowaną terapię, co zaprezentowano w tabeli 6.

Tabela 6. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi

<b>Czynnik</b>	<b>Prognostyczny</b>	<b>Predykcyjny</b>
Stan węzłów chłonnych	tak	nie
Wielkość guza	tak	nie
Inwazja naczyń	tak	nie
Stopień złośliwości	tak	nie
Markery proliferacyjne	tak	nie
Stan socjoekonomiczny	prawdopodobnie	nie
Wiek	tak	nie
Status ER/PR	tak	tak
HER-2/neu	tak	tak
Profil genetyczny	tak	tak

#### 1.4. Budowa gruczołu piersiowego

Gruczoł piersiowy występuje tylko u ssaków. U ludzi zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, ale czynny gruczoł, wydzielający mleko, obserwuje się wyłącznie u kobiet. W rzadkich przypadkach opisywano laktację u mężczyzn [22]. Gruczoł piersiowy jest parzystym, największym gruczołem skórnym u człowieka, rozwijającym się u kobiet w momencie dojrzewania płciowego, sterowanego głównie oddziaływaniem hormonów płciowych. Wiele źródeł podaje, że gruczoł piersiowy to przekształcony gruczoł potowy.

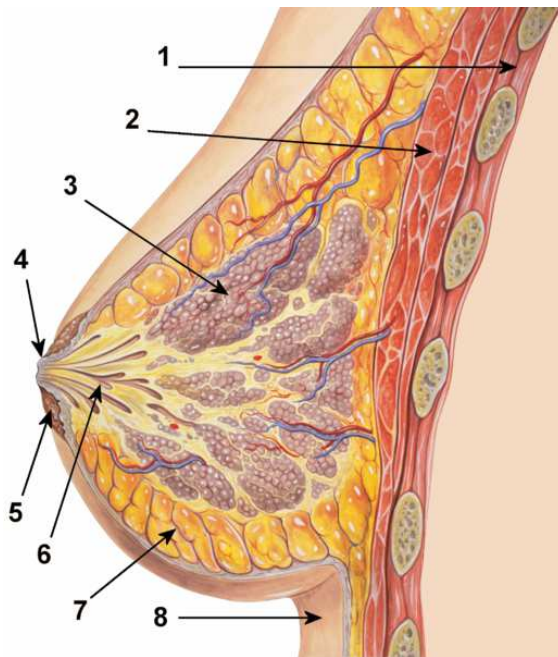
Pierś składa z się z ciała tłuszczowego oraz z części gruczołowej. Na jego szczycie znajduje się walcowata lub stożkowa ciemna wyniosłość zwana brodawką sutkową. Ciemny kolor wynika z akumulacji melanocytów produkujących barwnik melaninę.

Gruczoł piersiowy otoczony jest włóknistą torebką utworzoną z blaszek powierzchownej i głębokiej powięzi powierzchownej. Leży pomiędzy 2 a 7 żebrem, mostkiem i linią pachową przednią, od tyłu powięź mięśnia piersiowego większego i (boczną część) powięź mięśnia zębatego przedniego oddzielają go od odpowiednich mięśni. Wypustka tkanki gruczołowej (ogon Spence'a) sięga aż do dołu pachowego. Od powięzi mięśnia piersiowego aż do tkanki podskórnej rozciągają się włókniste pasma, zwane więzadłami Coopera, które stanowią element aparatu wieszadłowego piersi. Dla celów topograficznych pierś dzieli się na kwadranty, górny zewnętrzny i wewnętrzny oraz dolny zewnętrzny i wewnętrzny. Ułatwia to określanie umiejscowienia zmian chorobowych w obrębie gruczołu.

**Struktura:** Główną składową gruczołu piersiowego są pęcherzyki (puste w środku jamy o kilkumilimetrowej średnicy) wyścielone wydzielającym mleko nabłonkiem zbudowanym z sześciennych komórek oraz otoczone przez komórki mioepitelialne. Pęcherzyki, łącząc się ze sobą, tworzą zraziki. Każdy ze zrazików posiada przewód mlekowy, który prowadzi do brodawki sutkowej. Głównym zadaniem komórek mioepitelialnych jest skurcz pod wpływem działania oksytocyny i tym samym ekskrecja mleka produkowanego przez pęcherzyki do zrazików, a następnie do zakończeń przewodów mlekowych w brodawce sutkowej.

Jeśli cała tkanka produkująca mleko łączy się z pojedynczym przewodem mlecznym, taką pierś nazywamy prostym gruczołem piersiowym; w złożonym gruczole piersiowym występuje kilka przewodów mlekowych. Gruczoł sutkowy składa się

z 15-20 płątów będących właściwie złożonymi gruczołami pęcherzykowymi. Z każdego płąta uchodzi przewód mleczny, który przed swym ujściem na brodawce sutkowej rozszerza się w zatokę mleczną. Zatoki te, o przekroju rzędu 5-8 mm i długości średnio 12 mm kończą się u podstawy brodawki zwężeniem. Dość często, bo u ok. 17,5% populacji polskiej, istnieje dodatkowy płąt gruczołu sutkowego, położony częściowo w dole pachowym, klinicznie zwany ogonem Spence'a. Obecność więcej niż dwóch brodawek sutkowych nazywa się politelią, natomiast obecność więcej niż dwóch gruczołów piersiowych – polimastią.



1. Ściana klatki piersiowej
2. Mięśnie piersiowe
3. Płąt ciała sutka
4. Brodawka sutkowa
5. Otoczka brodawki sutkowej
6. Przewód mleczny
7. Ciało tłuszczowe sutka
8. Skóra

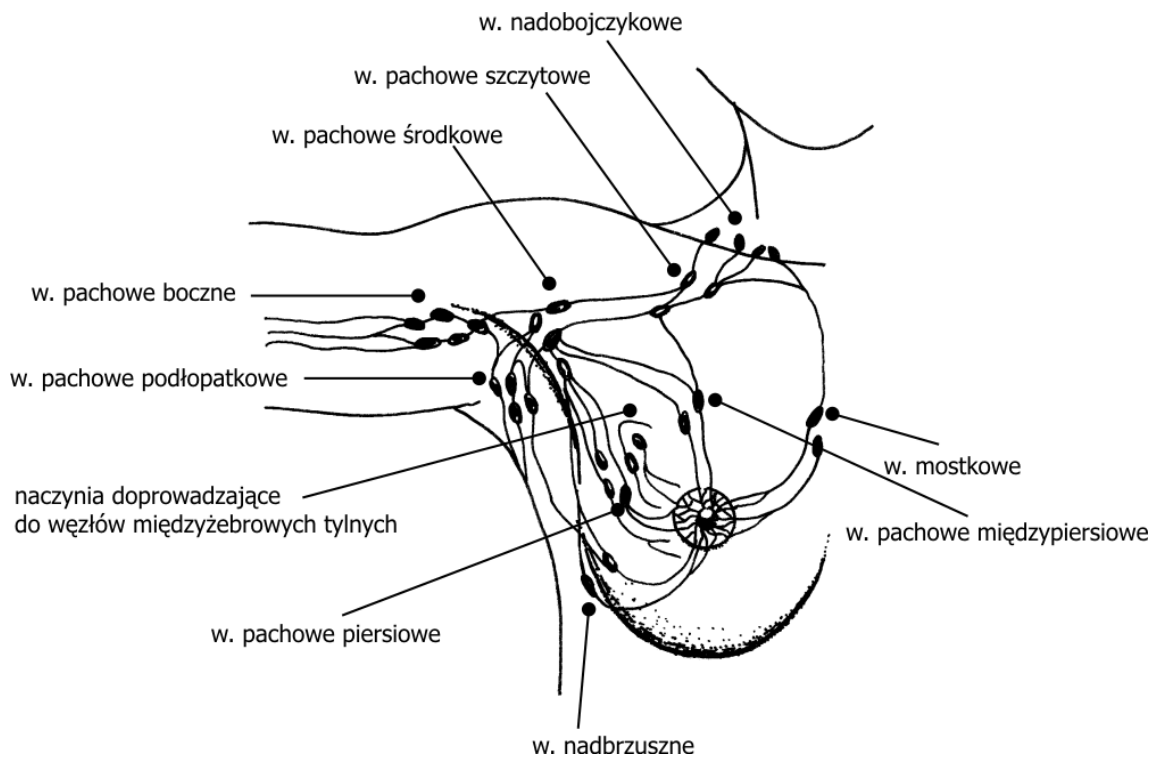
Rycina 4. Budowa piersi [20]

W utrzymaniu odpowiedniego układu przestrzennego przewodów mlekowych bardzo ważną rolę odgrywa inny komponent piersi – zewnątrzkomórkowa macierz komórek nabłonkowych (ECM – *extracellular matrix*). Razem z adipocytami, fibroblastami, komórkami zapalnymi tworzy zrąb piersi (stromę).

**Spływ chłonny** [21]: Naczynia piersi rozpoczynają się w splocie limfatycznym, położonym w przestrzeniach międzyzrazikowych gruczołu oraz w ścianie przewodów mlekowych. Naczynia chłonne ze środkowych części gruczołu wytwarzają podskórny spłot chłonny otoczki brodawki sutkowej.

Odpływ chłonki z gruczołu sutkowego jest wielokierunkowy:

- z bocznej części gruczołu chłonka odpływa do węzłów chłonnych pachowych piersiowych i węzłów chłonnych międzyżebrowych tylnych;
- z dolnej części sutka poprzez węzły chłonne piersiowo-nabrzusne do węzłów chłonnych pachowych centralnych;
- z przyśrodkowej części gruczołu do węzłów chłonnych międzyżebrowych przednich, skąd chłonka odpływa poprzez pień mostkowy do węzłów chłonnych śródpiersiowych przednich, bądź bezpośrednio do przewodu piersiowego lub przewodu chłonnego prawego – w niewielkim procencie chłonka z węzłów chłonnych mostkowych uchodzi do węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- z górnej części gruczołu poprzez węzły chłonne międzypiersiowe do węzłów chłonnych pachowych centralnych lub bezpośrednio do węzłów chłonnych pachowych szczytowych.



Rycina 5. Spływ chłonny z gruczołu piersiowego

**Unaczynienie i unerwienie:** Pierś jest unaczyniona tętniczo przez:

- gałęzie sutkowe boczne od tętnicy piersiowej bocznej;
- gałęzie sutkowe wewnętrzne od tętnicy piersiowej wewnętrznej;
- gałęzie sutkowe od gałęzi bocznych tętnic międzyżebrowych III-VII;

- gałęzie piersiowe tętnicy piersiowo-barkowej (zaopatrujące głównie ogon Spence'a).

Odływ krwi żyłnej:

- Odływ powierzchowny rozpoczyna się splotem żylnym otoczki brodawkowej, skąd krew odpływa częściowo do naczyń głębokich, a częściowo do żyły piersiowo-nabrzusznej, zespalającej sieć naczyń drenujących warstwy powierzchowne klatki piersiowej i brzucha.
- Odływ krwi głęboki jest analogiczny do unaczynienia tętniczego.

Sutek zaopatrzony jest czuciowo przez gałęzie skórne przednie i boczne nerwów międzyżebrowych od II do VI, a także poprzez nerwy nadobojczykowe ze splotu szyjnego. Unerwienie wydzielnicze prowadzone jest natomiast drogą długich włókien pozazwojowych, oplatających naczynia tętnicze (głównie międzyżebrowe), dochodzących do sutka. Sama brodawka sutkowa unerwiona jest przez IV nerw międzyżebrowy.

## **1.5. Profilaktyka raka piersi**

Profilaktykę raka piersi dzielimy na pierwotną i wtórną. Na pierwotną składają się działania mające na celu zapobieżenie wystąpieniu choroby. Rola pierwotnej profilaktyki sprowadza się do zdrowego stylu życia, systematycznej aktywności fizycznej, odpowiedniej diety i niestety jest dość mocno ograniczona z uwagi na nie do końca poznaną etiologię raka piersi. Pisząc o profilaktyce pierwotnej, należy również wspomnieć o tamoxifenie, który zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia się tej choroby. W badaniu Fishera przeanalizowano ponad 13 000 kobiet przyjmujących lek i udowodniono redukcję ryzyka zachorowania o ponad 50% w porównaniu do grupy z placebo. U nosicielek mutacji w obrębie genów BRCA1 i/lub BRCA2 uzasadnione postępowanie stanowi profilaktyczna, obustronna podskórna mastektomia, zmniejszająca ryzyko zgonu o 81-100% w porównaniu do kobiet pozostawionych bez leczenia. Z uwagi na duży stopień inwazyjności związana jest ze zwiększonym odsetkiem powikłań pooperacyjnych w zestawieniu z operacją oszczędzającą gruczoł piersiowy, jak również z dużym obciążeniem psychicznym dla chorej wraz z pogorszeniem jakości życia [22].

Tabela 7. Elementy profilaktyki pierwotnej w zapobieganiu rakowi piersi [23]

<b>Aktywność fizyczna</b>
Utrzymanie właściwej masy ciała (BMI = masa ciała (kg) / wzrost (m) <sup>2</sup> norma 19-25, nadwaga 25-30, otyłość pow. 30)
Karmienie piersią (przynajmniej 6 miesięcy)
Ograniczenie spożycia alkoholu
Warzywa i owoce jako istotny element diety (zalecane 5 razy dziennie)
Ograniczenie spożycia mięsa, zwłaszcza tłustego, i wędlin konserwowych
Zwiększenie spożycia ryb, zwłaszcza morskich, oraz soi
Hormonalna terapia zastępcza tylko ze wskazań i pod kontrolą lekarza

Na profilaktykę wtórną składa się comiesięczne samobadanie piersi, które stanowi najprostszą metodę wykrycia choroby. Powszechnie uważa się, że już 20-latki powinny regularnie badać sobie piersi i przynajmniej raz w roku udać się do specjalisty (ginekologa, chirurga, onkologa). Kliniczne badanie piersi pozwala czasem na wykrycie zmian niewidocznych w badaniach obrazowych, zwłaszcza jeśli zostało przeprowadzone przez lekarza specjalizującego się w chorobach tego narządu. Badanie palpacyjne cechuje się dość niską czułością, rzędu 50%, oraz wysoką specyficznością, nawet 95%.

Tabela 8. Schemat badań przesiewowych w kierunku raka piersi u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka [24]

<b>Wiek kobiety</b>	<b>Samobadanie</b>	<b>Badanie lekarskie</b>	<b>Mammografia</b>
20-39 lat	co 1 m-c	co 36 m-cy	nie
40-49 lat	co 1 m-c	co 12 m-cy	nie*
50-69 lat	co 1 m-c	co 12 m-cy	co 24 miesiące
Od 70 lat	co 1 m-c	co 12 m-cy	nie**

\* W grupie kobiet pomiędzy 40. a 49. rokiem życia należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych wykonywanych co 12-18 miesięcy uzależnić od przedyskutowania z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka.

\*\* W grupie kobiet powyżej 70. r.ż. decyzję o wykonaniu mammografii powinno się podejmować w zależności od indywidualnej sytuacji.

Skryning, czyli badanie przesiewowe, polega na zastosowaniu testu diagnostycznego celem wykrycia choroby u bezobjawowych pacjentek we wczesnej

fazie jej rozwoju, czyli w czasie, gdy skuteczność leczenia jest najwyższa. Stosuje się proste testy, które muszą być stosunkowo tanie, powtarzalne i społecznie akceptowalne. Koniecznym warunkiem powodzenia jest duża zgłaszalność i długoterminowość przeprowadzania. Szacuje się, że w przypadku raka piersi powinno objąć się minimum 70% docelowej populacji. Badanie przesiewowe prowadzi do zwiększenia częstości wykrywania zmian przedinwazyjnych.

Tabela 9. Kryteria jakości programu badań przesiewowych raka piersi (wg Perry N.) [24]

<b>Kryteria jakości programu</b>	<b>Wartość akceptowana</b>	<b>Wartość oczekiwana</b>
Zgłaszalność	>70%	>75%
Wykryte raki (w pierwszej rundzie)	3 × wz.	>3 × wz.
Wezwanie w celu wykonania dodatkowych badań	<7%	<5%
Wezwanie z powodu niedostatecznej jakości zdjęć	<3%	<1%
Raki interwałowe*		
w pierwszym roku	30%	<30%
w drugim roku i kolejnych latach	50%	<50%
Raki inwazyjne < 10 mm		
w pierwszej rundzie	nie określono	>25%
w kolejnych rundach	>25%	>30%
Raki inwazyjne < 15 mm	50%	>50%
Raki przedinwazyjne przewodowe	10%	10-20%
Stopień zaawansowania wg TNM II i wyższy		
w pierwszej rundzie	nie określono	<30%
w kolejnych rundach	25%	<25%
Węzły chłonne pachowe bez przerzutów		
w pierwszej rundzie	nie określono	>70%
w kolejnych rundach	75%	>75%

wz. – wskaźnik zachorowalności

\*Raki wykryte pomiędzy kolejnymi rundami badań przesiewowych



Program badań skryningowych w raku piersi powstał w Polsce w lipcu 2005 roku. Po podpisaniu dokumentu przez prezydenta Rzeczypospolitej na mocy sejmowej ustawy powstało 16 wojewódzkich ośrodków koordynujących oraz Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi. Jako populację docelową programem objęto chore w wieku 50-69 lat, u których jednoznacznie udowodniono, że mammografia lub mammografia połączona z klinicznym badaniem piersi redukuje umieralność z powodu raka piersi o około 30%. Badanie takie wykonuje się co 2 lata, u nosicielek mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 – raz do roku.

Badania profilaktyczne prowadzone są na etapie podstawowym i pogłębionej diagnostyki. W przypadku stwierdzenia w badaniu podstawowym występowania nieprawidłowości chora zostaje skierowana do drugiego etapu składającego się z porady lekarskiej oraz dodatkowych badań (mammografia uzupełniająca, ultrasonografia, biopsja). Jeśli w etapie podstawowym nic nie wzbudzi podejrzeń, chora po 24 miesiącach będzie mogła wykonać kolejne badanie profilaktyczne zgodnie z założeniami etapu podstawowego. Po wykryciu raka chorą kieruje się do dalszego leczenia.

## **1.6. Objawy i diagnostyka chorych na raka piersi**

Zwyczajowo diagnostyka pacjentek, u których występuje podejrzenie złośliwego rozrostu nowotworowego w obrębie gruczołu piersiowego, składa się z kilku części: dokładnie zebranego wywiadu, badania klinicznego, badania obrazowego oraz oceny patologicznej (podstawowy czynnik w postawieniu ostatecznego rozpoznania).

W trakcie wywiadu lekarskiego należy ustalić: czas trwania zmiany w piersi, pierwotny objaw i dolegliwości, przebyte schorzenia piersi, datę pierwszej i ostatniej miesiączki, liczbę porodów i ich daty, historię karmienia piersią, przebyte lub trwające obecnie leczenie hormonalne (substytucja, antykoncepcja), choroby współistniejące i przyjmowane leki, przebyte choroby i operacje, występowanie nowotworów złośliwych w rodzinie, dolegliwości ze strony innych narządów, szczególnie układu oddechowego, kostnego, nerwowego i wątroby [24-25].

W części dotyczącej badania fizykalnego niezbędne staje się zawarcie: oceny stanu ogólnego w skali WHO, wagi i wzrostu chorej, szczegółowego badania

przedmiotowego, badania ginekologicznego, badania obu piersi i regionu węzłów chłonnych:

- a. oceny symetrii, wyglądu skóry i brodawek;
- b. badania palpacyjnego obu sutków w pozycji stojącej i leżącej;
- c. ustalenia lokalizacji guza w gruczole piersiowym, jego stosunku do ściany klatki piersiowej i skóry, ruchomości, podania wymiaru w centymetrach;
- d. obustronnej oceny pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych.

**Mammografia:** Jest to w dalszym ciągu podstawowa technika obrazowania gruczołów piersiowych. Wykorzystuje niskoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie (około 30 kilowoltów) i jest stosowana jako badanie skryningowe oraz diagnostyczne. Cel przesiewowego badania mammograficznego stanowi wykrycie zmiany poniżej 1 cm, najczęściej poprzez identyfikację ognisk mikrozwapnień oraz charakterystycznego obrazu masy. Ogólnie tego typu badanie zaleca się kobietom bez objawów choroby powyżej 40. roku życia z dwuletnim interwałem czasowym. W przypadku prawidłowego wyniku badania kobieta zaproszona zostaje na kolejne w następnej turze badań przesiewowych. W sytuacji wykrycia zmiany nowotworowej najczęściej jest to mała zmiana ze stosunkowo dobrym rokowaniem, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka piersi [26]. Badanie wykonuje się w dwóch projekcjach: gorno-dolnej i skośnej z objęciem całej piersi wraz z ogonem Spence'a i dołów pachowych. Czułość badania mammograficznego ocenia się na 80-90%.

Mammograficzna Sekcja Polskiego Towarzystwa Radiologicznego ustaliła, że raport z badania powinien zawierać informację o typie budowy gruczołu piersiowego, dokładny opis morfologiczny zmian patologicznych, zakwalifikowanie do jednej z kategorii BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) oraz wnioski implikujące ewentualne dalsze postępowanie.

#### **Mammograficzne kategorie ryzyka złośliwości (BIRADS):**

Kategoria 0 – diagnostyka niepełna, wymaga dodatkowej oceny; ryzyko złośliwości niepewne; postępowanie: uzupełnienie diagnostyki o badanie ultrasonograficzne, ewentualnie rezonans magnetyczny.

Kategoria 1 – budowa piersi prawidłowa; ryzyko złośliwości 0%; postępowanie diagnostyczne: zgodne z rutynowym skryningiem.

Kategoria 2 – typowa zmiana łagodna (np. gruczolak, tłuszczak, torbiel, wewnątrzgruczolowy węzeł chłonny; ryzyko złośliwości 0%; postępowanie diagnostyczne: zgodne z rutynowym skryningiem.

Kategoria 3 – zmiana prawdopodobnie łagodna; ryzyko złośliwości poniżej 2%; postępowanie diagnostyczne: do wyboru przez pacjentkę – USG z biopsją lub badanie kontrolne za 6 miesięcy.

Kategoria 4a – niskie prawdopodobieństwo raka; guzek o niejednoznacznym obrazie, ryzyko złośliwości powyżej 2%, mniej niż 50%; postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja, dodatkowo inna metoda obrazowa, obowiązkowe badanie kontrolne za 6 miesięcy.

Kategoria 4b – zmiana podejrzana; ryzyko złośliwości 50-90%; postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja.

Kategoria 5 – zmiana złośliwa; ryzyko złośliwości 90%; postępowanie diagnostyczne: konieczna biopsja.

Kategoria 6 – zdiagnozowany rak w trakcie radio- i/lub chemioterapii; kategoria nieobjęta badaniem skryningowym.

**Ultrasonografia:** Rutynowo stosowana metoda, która uzupełnia badanie fizykalne i mammografię. Za pomocą tej techniki doskonale można odróżnić zmiany lite od torbielowatych. USG stanowi dobre narzędzie diagnostyczne u kobiet z bogatym utkaniem mięszowym piersi, ponadto z uwagi na brak wykorzystania promieniowania jonizującego może być zastosowane u małych dziewczynek i u kobiet w ciąży. Jakkolwiek ultrasonografia z reguły nie uwidacznia mikrozwapnień, jej skuteczność wiąże się ściśle z umiejętnościami badającego radiologa. Dodatkową zaletę badania ultrasonograficznego stanowi możliwość dokładnej oceny dołów pachowych pod kątem limfadenopatii. Mimo że za pomocą USG można wykryć niepalpacyjne zmiany niewidoczne w mammografii, skuteczność tego badania musi zostać potwierdzona badaniami klinicznymi.

**Rezonans magnetyczny:** Metoda ta okazała się bardzo obiecująca w wykrywaniu zmian nieobecnych w klasycznym mammogramie oraz w określaniu rozległości guza nowotworowego. Od marca 2010 roku, w myśl wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego, rezonans magnetyczny stanowi rutynowe badanie u genetycznie obciążonych kobiet (mutacja w obrębie BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN).

**Pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa:** Nie znalazła ona szerokiego zastosowania w wykrywaniu raka piersi. Służy do określania stopnia zaawansowania choroby oraz ocenie odpowiedzi na leczenie w rozsianej chorobie. Podkreśla się większą czułość i swoistość przy zastosowaniu tzw. dedykowanych skanerów.

## **1.7. Leczenie chirurgiczne chorych na raka piersi**

Leczenie chirurgiczne raka piersi to najstarsza metoda postępowania z tą chorobą. W XXI wieku chirurgia stanowi nieodłączny element składowy leczenia raka piersi i nie powinna być traktowana jako samodzielna metoda leczenia. Istnieje kilka typów zabiegów, które mogą być wykonane u pacjentki z rakiem piersi. Podjęcie decyzji o leczeniu, w tym rodzaju operacji, jest procesem złożonym, wymagającym współpracy wielu specjalistów w ramach działalności tzw. zespołów interdyscyplinarnych (MDT, z ang. *multidisciplinary team*), w których bardzo istotną rolę odgrywa pacjentka. W skład takich zespołów wchodzi następujący specjaliści: chirurg onkolog, onkolog radioterapeuta, onkolog kliniczny, patomorfolog, radiolog, psychoonkolog. W każdym przypadku decyzja podejmowana jest indywidualnie. Czynniki mającymi na nią wpływ są zarówno cechy kliniczne (stwierdzone przez lekarza w badaniu fizykalnym oraz ujawnione w przeprowadzonych badaniach obrazowych), jak i patomorfologiczne (specyficzne cechy guza opisane przez patologa po obejrzeniu preparatu pod mikroskopem) guza. Istotny jest także wywiad dotyczący szczególnie występowania raka piersi u członków rodziny, jak i wykrytych mutacji w genach związanych z rozwojem raka piersi.

### **1.7.1. Mastektomia**

Szacuje się, że około 30-40% kobiet nie jest odpowiednimi kandydatkami do zabiegu oszczędzającego lub odmawia tego typu leczenia, wybierając mastektomię. Istnieje kilka technik mastektomii: radykalna mastektomia, zmodyfikowana radykalna mastektomia, całkowita (prosta), oszczędzająca skórę (SSM, z ang. *skin-sparing mastectomy*), oszczędzająca brodawkę sutkową (NSM, z ang. *nipple sparing mastectomy*), podskórna. W obecnych czasach chore bardzo często przechodzą całkowitą mastektomię w połączeniu z procedurą biopsji węzła wartowniczego.

**Zmodyfikowana radykalna mastektomia według metody Maddena:** Wskazaniem do tego typu zabiegu jest rak piersi w I lub II stopniu zaawansowania,

który nie kwalifikuje się do leczenia oszczędzającego. Wcześniej znacznie częściej stosowano metodę Pateya – obecnie jedynie w przypadku zajęcia węzłów chłonnych drogi Rottera z naciekaniem na mięsień piersiowy mniejszy. Mastektomia radykalna zmodyfikowana metodą Halsteda jest wykonywana obecnie bardzo rzadko, jedynie w przypadku naciekania mięśnia piersiowego większego.

**Całkowita mastektomia zwana też prostą:** Jest to wycięcie całego gruczołu piersiowego wraz ze skórą i kompleksem brodawki sutkowej. Wykonuje się ją u chorych niekwalifikujących się do radykalnej mastektomii ze względu na miejscowe zaawansowanie guza. Taki paliatywny zabieg (amputacja toaletowa) przeprowadza się w celu wycięcia krwawiącego i owrzodzonego guza.

**Mastektomia z oszczędzeniem skóry (SSM) zwana też prostą,** ale z zaoszczędzeniem jak największej ilości skóry wraz z fałdem pod gruczołem piersiowym w celu jednoczesnej operacji odtwórczej. Wykonuje się ją w przypadku występowania rozległych zmian o charakterze mastopatii z towarzyszącym znacznym bólem piersi, w przypadku masywnych zmian przednowotworowych (hiperplazja). Ten typ operacji przeprowadza się u nosicielek mutacji w genie BRCA 1,2 oraz u wybranych chorych na raka piersi, w których przypadku planowane są operacje rekonstrukcyjne.

**Mastektomia oszczędzająca brodawkę sutkową:** Jest to zabieg z oszczędzeniem skóry wraz z kompleksem brodawki sutkowej.

**Mastektomia podskórna:** Jest to subtotalne wycięcie gruczołu piersiowego z pozostawieniem 1-2 cm tkanki i brodawki sutkowej.

Ryzyko wznowy miejscowej po mastektomii występuje u około 5-8% kobiet z wczesnym rakiem piersi [41], głównie w pierwszych trzech latach od operacji. Ryzyko niepowodzenia miejscowego rośnie wraz ze stopniem zaawansowania choroby w momencie postawienia diagnozy, z towarzyszeniem rozpoznania cech naciekania przestrzeni naczyniowych, zmniejszeniem stopnia zróżnicowania histologicznego guza. Zastosowanie terapii adjuwantowych zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej. Większość wznów można wy badać jako drobne guzki w skórze i tkance miękkiej, rzadko w obrębie mięśnia. Po stwierdzeniu wznowy należy wykonać badanie w celu wykluczenia odległych przerzutów, ponieważ u około 20-30% chorych może jednocześnie rozwinąć się wznowa miejscowa i przerzuty odległe. Wycięcie radykalne

uzupełnione radioterapią pozostaje standardowym postępowaniem w zlokalizowanych wznowach, co zapewnia kontrolę miejscową na poziomie 50-70%.

Każda pacjentka przy kwalifikowaniu do mastektomii powinna być poinformowana o możliwości odtworzenia piersi. W ostatnich latach wzrasta odsetek wykonywanych mastektomii, mimo że nie przekłada się to na poprawę wyników odległych. Uważa się to za rezultat m.in. rozpowszechnienia rezonansu magnetycznego jako metody obrazowania gruczołu piersiowego i tym samym wzrostu odsetka rozpoznawanych nowotworów wielośrodkowych i wielogniskowych.

Część chorych decyduje się na operację odtwórczą piersi. Indywidualną kwestią jest kolejność przeprowadzania operacji odtwórczej w stosunku do leczenia chirurgicznego. Operacje odtwórcze dzielą się na jednoetapowe i dwuetapowe. Jednoczesne operacje odtwórcze onkoplastyczne pomagają w uniknięciu ponownego zabiegu, jednakże taka filozofia ma również swoje wady: w przypadku nieradykalności zabiegu konieczna staje się kolejna resekcja, uzupełniająca RT, która może pogorszyć końcowy efekt kosmetyczny (zakażenie implantu, przykurcz płata używanego do rekonstrukcji), spowodować powikłania gojenia i odsunięcie w czasie leczenia uzupełniającego. Ponadto w badaniu wykazano [42], że natychmiastowa rekonstrukcja nie przekłada się na zmniejszenie odsetka depresji wynikającej z utraty piersi.

Można wyróżnić kilka metod rekonstrukcji piersi:

- ekspandery i implanty: rozprężenie tkanek za pomocą wszczepionego ekspandera i wszczępienie protezy; czasami procedury z wykorzystaniem tej techniki wymagają pewnej korekcji w wyglądzie zdrowej piersi w celu zachowania symetrycznego wyglądu;
- uszypułowane i wolne płaty skórno-mięśniowe: najczęściej używane są płaty zawierające mięsień najszerszy grzbietu, mięsień prosty brzucha lub mięsień pośladkowy; wyniki kosmetyczne są znacznie lepsze niż w technice z implantacją ekspandera z protezą, są to jednak metody znacznie bardziej pracochłonne i wymagające znacznie większej współpracy ze strony chorej;
- mastektomia oszczędzająca skórę: to często stosowana metoda u nosicielek mutacji w genie BRCA1 i BRCA2, raka przewodowego in situ oraz wczesnego inwazyjnego raka piersi; najczęściej jest to jednoetapowa operacja odtwórcza, w trakcie której wycięty gruczoł uzupełniony zostaje implantem.

### 1.7.2. Chirurgiczne leczenie oszczędzające

Leczenie oszczędzające (BCT, z ang. *breast conserving therapy*) polega na wycięciu guza nowotworowego z marginesem zdrowych tkanek, biopsji węzła wartowniczego lub wycięciu pachowych węzłów chłonnych oraz uzupełniającym napromienianiu całego gruczołu piersiowego. Termin BCT jest synonimem wielu definicji chirurgicznych, według których wycina się część gruczołu, m.in. kwadrantektomii, lumpektomii, tumorektomii, częściowej mastektomii i innych.

Istnieją pewne przeciwwskazania do BCT, które można podzielić na względne i bezwzględne. Do bezwzględnych przeciwwskazań zaliczają się: rak wielośrodkowy (ogniska choroby w 2 i więcej kwadrantach), rozsiane, rozległe mikrozwapnienia w obrazie mammograficznym, rak zapalny, wcześniejsza radioterapia klatki piersiowej lub piersi, obecny dodatni margines chirurgiczny pomimo podejmowanych prób radykalizacji zabiegu. Z uwagi na konieczność napromieniania również ciąża stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia oszczędzającego.

Względne przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego są dość elastyczne i znacząco różnią się od siebie w zależności od preferencji samych chirurgów. Można przyjąć, że pewną granicę dla lumpektomii stanowi średnica guza nieprzekraczająca 3-5 cm. Dodatkowo bardzo ważnym aspektem jest tzw. stosunek wielkości zmiany nowotworowej do rozmiaru piersi. Jest to niezwykle istotne dla zachowania odpowiedniej jakości zabiegu w kontekście rezultatów kosmetycznych. Ponadto w trakcie operacji należy indywidualnie ocenić szansę radykalnego wycięcia zmiany wieloogniskowej. Aktywna choroba tkanki łącznej (zwłaszcza sklerodermia i toczeń rumieniowaty) w obrębie skóry i tkanki podskórnej okolicy piersi jest typowo przeciwwskazaniem do uzupełniającego napromienienia piersi. Jednakże bez zajęcia okolicy piersi przez chorobę tkanki łącznej, po konsultacji z onkologiem radioterapeutą, można taką pacjentkę leczyć w sposób oszczędzający. Ogniskowo dodatni margines chirurgiczny uzyskiwany w śródoperacyjnym badaniu histologicznym, pomimo prób poszerzenia marginesów chirurgicznych, postrzegany był do niedawna jako przeciwwskazanie do operacji oszczędzającej gruczoł piersiowy. Obecnie uważa się, co zostało zapisane w wytycznych NCCN (National Comprehensive Cancer Network) w 2012 roku, że dodatkowo podwyższając dawkę z radioterapii na okolicę łoży po wyciętym guzie, można takich chorych leczyć metodą BCT.

Zarówno młody wiek, jak i wciągnięcie skóry w okolicy brodawki sutkowej nie stanowią przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy.

Rozpowszechnienie mammografii oraz postępy w programie skryningowym wykrywającym wczesne, niepalpacyjne postaci raka piersi przyczyniło się do wzrostu liczby operacji oszczędzających. Kwadrantektomia została spopularyzowana przez Veronesiego i jego zespół [34] i odnosi się do wycięcia skóry, miększu piersi z marginesem tkankowym 2-3 cm wokół guza i powięzi piersiowej. Po wycięciu pozostająca tkanka gruczołu często musi zostać odpreparowana od powięzi mięśnia piersiowego oraz od skóry, a powstały ubytek wypełniony w taki sposób, aby efekt kosmetyczny po zabiegu był wystarczający. Szerokie wycięcie guza (WLE, z ang. *wide local excision*) wiąże się zazwyczaj z wycięciem mniejszej ilości tkanki w postaci wyczuwalnego lub widocznego guza z 1 cm marginesem.

Niepalpacyjne raki piersi muszą zostać zlokalizowane przed ich usunięciem. Standardową metodę stanowi umieszczenie specjalnych markerów „kotwiczek” podczas mammografii stereotaktycznej. Pomimo że procedura ta jest standardową metodą oznaczania na skórze miejsca niewyczuwalnej zmiany, może być niewygodna dla chorych, którzy muszą pozostać z igłą w obrębie gruczołu piersiowego, narażając na przemieszczenie znacznika w czasie transportu. Dodatkowo umieszczenie takiego elementu wymaga ścisłej współpracy pomiędzy chirurgiem i radiologiem. W ostatnich latach zauważalnie wzrosło zastosowanie innych metod lokalizacyjnych zmian niewyczuwalnych palpacyjnie, które pozbawione są wymienionych wyżej wad. Wśród nowych metod można wymienić: skierowaną na krwiaka, sterowaną ultrasonografią lupektomię oraz tzw. ROLL (*radioguided occult lesion localization*), czyli lokalizację zmiany za pomocą radioaktywnego znacznika. Wszystkie wymienione metody wykorzystują sterowaną obrazem lokalizację ukrytej zmiany chorobowej i mogą być wykorzystane w warunkach sali operacyjnej. Mimo że żadna z nowych metod nie została jeszcze rozpropagowana, na czoło wysuwają się techniki radioizotopowe, jako bezpieczne, niemające możliwości migracji radioznacznika, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie ryzyka dodatniego marginesu chirurgicznego.

Technika ROLL powstała w 1996 roku w Mediolanie we Włoszech. Termin SNOLL (z ang. *sentinel node and occult lesion localization*) to połączenie ROLL z procedurą biopsji węzła wartowniczego. W metodzie tej do wizualizacji niepalpacyjnej zmiany i węzła wartowniczego używa się dwóch rodzajów



radiofarmaceutyków znakowanych radioizotopem ( $^{99m}\text{Tc}$  Tchnet). Pod kontrolą USG lub mammografu wstrzykuje się do guza pierwszy znacznik (ROLL), który pozostaje w miejscu wstrzyknięcia i nie migruje do naczyń chłonnych ani krwionośnych. Jeśli u tej samej chorej lokalizujemy i wykonujemy biopsję węzła wartowniczego, nad guzem śródskórnym wstrzykujemy technet połączony z mikroglobuliną, który może migrować do naczyń. Po 20 minutach wykonywana jest limfoscyntygrafia, uwidaczniająca miejsca podania obu znaczników i węzeł w dole pachowym. Podczas zabiegu operacyjnego zarówno węzeł, jak i zmiana pierwotna lokalizowane są i wycinane za pomocą ręcznej sondy scyntylicyjnej.

Charakterystyczną cechą operacji oszczędzającej jest dążenie do osiągnięcia negatywnego marginesu chirurgicznego, ponieważ wiąże się to z mniejszym odsetkiem niepowodzeń miejscowych. Jednakże definicję ujemnego marginesu w dalszym ciągu poddaje się nieustającym debatom. Grupa NSABP, podobnie jak w USA, przez długi czas definiowała negatywny margines jako brak guza w obrębie tkanki oznaczonej tuszem, niezależnie od bliskości komórek nowotworowych. W Europie jest to minimum 2 mm gruczołu bez komórek raka. Historycznie, w innych badaniach, sprzeczano się, czy margines 1 mm, 2 mm, 5 mm, a nawet 1 cm zwiększa kontrolę miejscową. Ostatnia metaanaliza 21 badań z liczbą chorych ponad 14 000 leczonych techniką BCT dostarczyła interesujących danych [35]. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wznowy miejscowej u chorych z dodatnim marginesem w porównaniu z tymi z ujemnym OD = 2,42 ( $p < 0,001$ ). Bezpośrednie porównanie pomiędzy szerokościami marginesów nie wykazały istotności statystycznej w poprawie kontroli miejscowej. Zaznaczył się jednak pewien trend zmniejszania się ryzyka wznowy wraz ze zwiększaniem wielkości marginesu. Zanika on jednak przy zastosowaniu terapii adjuwantowych, takich jak radioterapia czy hormonoterapia. W praktyce dodatni margines powinien skłaniać chirurga do poszerzenia marginesu z powodu większego ryzyka wznowy.

Wyniki kilku niezwykle ważnych badań naukowych z bardzo długim okresem obserwacji sięgającym ponad 10 lat znacząco wpłynęły na obraz postępowania chirurgicznego w raku piersi. Prospektywne badanie B-04 grupy The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) porównało radykalną mastektomię do całkowitej mastektomii z uzupełniającą radioterapią lub bez niej. W ramieniu z całkowitą mastektomią wycięcie zawartości dołu pachowego było wykonywane tylko

w wypadku zajęcia węzłów chłonnych. Do badania włączono ponad 1600 kobiet, począwszy od 1971 roku. W 2002 roku opublikowano wyniki 25-letniego okresu obserwacji, gdzie nie stwierdzono różnic w żadnej z badanych grup odnośnie do czasu wolnego od choroby oraz czasu całkowitego przeżycia, potwierdzając tym samym brak przewagi radykalnej mastektomii nad całkowitą mastektomią uzupełnioną radioterapią [27].

Jednocześnie w 6 randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w latach 1973-1989 porównano skuteczność i równoważność mastektomii całkowitej i leczenia oszczędzającego. Największym i najbardziej znanym pozostaje badanie NSABP B-06, gdzie włączano chore z guzem poniżej 4 cm do jednego z trzech ramion: mastektomii, lumpektomii lub lumpektomii z uzupełniającą radioterapią. Wyniki 20-letniej obserwacji opublikowano w 2002 roku, nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w aspekcie długości czasu wolnego od choroby (DFS – *disease free survival*) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS – *overall survival*). Wykazano natomiast różnice w liczbie wznów miejscowych pomiędzy samą lumpektomią a lumpektomią z uzupełniającą radioterapią na całym gruczole piersiowym (39,2% vs. 14,3%,  $p < 0,001$ ), podobnie jak w sześciu innych badaniach wymienionych w tabeli 10. Łącznie badania te umocniły lumpektomię z uzupełniającą radioterapią jako właściwą formę leczenia inwazyjnego raka piersi u kobiet. Współcześnie dzięki programom skryningowym i wykrywaniu zmian o małej średnicy coraz więcej kobiet może być leczonych w sposób oszczędzający (BCT – *breast conserving therapy*). Leczenie oszczędzające pierś jest złożone z kilku etapów i polega na wycięciu guza nowotworowego wraz z marginesem zdrowych tkanek oraz procedurą węzła wartowniczego. W drugim etapie leczenia standardowo napromienia się cały gruczoł piersiowy oraz podwyższa na koniec dawkę na okolicę łoża po wyciętym guzie.

Tabela 10. Badania randomizowane porównujące mastektomię z leczeniem oszczędzającym

<b>Badanie</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>Okres obserwacji [lata]</b>	<b>Mastektomia przeżycia [%]</b>	<b>BCT+RT przeżycia [%]</b>
NSABP B-06 [28]	1851	20	47,2	46,2
National Cancer Institute, USA [29]	247	10	75,0	77,0
EORTC [30]	903	8	64,0	66,0
Danish Breast Cancer Group [31]	793	20	49,1	53,7
Milan [32]	701	20	58,8	58,3
Institute Gustave-Roussy [33]	179	10	80,0	79,0

Technicznie nacięcie skóry do lumpektomii powinno znajdować się na skórze w pobliżu guza, aby uniknąć tunelowania przez tkanki piersi. Dodatkowo miejsce cięcia winno umożliwiać ewentualną przyszłą mastektomię. Nacięcie dokonywane jest przez skórę do tkanki podskórnej, by następnie poszerzyć pole operacyjne w każdym kierunku w celu właściwej mobilizacji tkanek wokół guza. Niezależnie od techniki operacji usunięty materiał tkankowy powinien być oznakowany w sposób umowny tuszem lub klipsami z nićmi, tak aby histopatolog mógł podczas oceny preparatu zidentyfikować odpowiednio strony. Po wycięciu zmiany pozostawia się tytanowe klipsy w łoży po guzie, oznaczając w ten sposób miejsce do tzw. boostu, czyli lokalnego podwyższenia dawki promieniowania podczas radioterapii uzupełniającej. Na koniec zaszywa się poszczególne warstwy powłok, pozostawiając szwy skórne do czasu zagojenia rany.

Wznovy miejscowe po BCT można opisać jako prawdziwe, w łoży po wyciętej zmianie nowotworowej – jako wznovy w tym samym kwadrancie co pierwotna zmiana. Trzeci typ wznovy może powstać w pozostałych miejscach gruczołu. Ogólnie prawdziwe wznovy oraz te w tej samej ćwiartce gruczołu stanowią od 46% do 91% i występują wcześniej niż te w pozostałych miejscach w piersi. Wraz z upływem czasu od diagnozy wzrasta prawdopodobieństwo, że wznowa stanowi de facto drugi pierwotny nowotwór. Badanie EBCTCG wykazało, że ponad 75% wznów występuje w przeciągu pierwszych 5 lat od zakończenia leczenia [36]. Czynnikiem ryzyka dla wznovy miejscowej są: dodatni margines, młody wiek, brak ekspresji dla receptora

estrogenowego, wielkość guza, dodatnie węzły chłonne oraz inwazja naczyń. Typ histologiczny i wywiad rodzinny nie mają wpływu na częstość niepowodzeń miejscowych. Terapia systemowa, zwłaszcza celowana np. trastuzumabem, zmniejsza to ryzyko, podobnie jak selektywny modulator receptora estrogenowego – tamoksifen [37].

Leczenie oszczędzające (BCT) w wielu przypadkach powoduje zniekształcenia wymagające interwencji chirurgicznej w celu polepszenia efektu kosmetycznego. Uzupełniająca radioterapia gruczołu piersiowego może mieć również niekorzystny wpływ na końcowy efekt kosmetyczny. W leczeniu oszczędzającym piersi coraz częściej znajdują zastosowanie techniki onkoplastyczne, które istotnie poprawiają końcowy efekt operowanego gruczołu.

### **1.7.3. Ocena i leczenie chirurgiczne węzłów chłonnych dołu pachowego**

Stan pachowych węzłów chłonnych jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na rokowanie oraz decyzje terapeutyczne podejmowane w raku piersi. Chirurgia dołu pachowego przez długi czas była nieodłącznym elementem leczenia raka piersi w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby oraz zapewnienia odpowiedniej kontroli lokoregionalnej. Najczęściej składała się z całkowitego wycięcia węzłów chłonnych w tej okolicy (ALND, z ang. *axillary lymph node dissection*), jednakże obecnie procedura ta wykonywana jest u chorych z klinicznie zajęтыми węzłami chłonnymi, co potwierdzone zostaje poprzez biopsję igłową, lub chorych z dodatnim węzłem wartowniczym. U pacjentek z klinicznie ujemnymi węzłami chłonnymi powinna być wykonana procedura biopsji węzła wartowniczego (SLNB, z ang. *sentinel lymph node biopsy*). Tym samym ograniczone zostaje ryzyko ewentualnych powikłań związanych z limfadenektomią pachową.

Koncepcja węzła wartowniczego opiera się na teorii, że spływ chłonki z guza nowotworowego prowadzi najpierw do pojedynczego węzła/węzłów, tzw. węzłów wartowniczych. Dopiero w późniejszym etapie chłonka dociera do dalej położonych stacji węzłowych z danego spływu. Jeśli w węzle wartowniczym nie ma przerzutów, nie powinno ich być w pozostałych.

Procedura biopsji węzła wartowniczego została opisana po raz pierwszy w 1977 roku przez Cabanasa [38] w pracy nad przerzutami raka prącia, gdzie wyciągnięto wnioski, że jeśli w biopsji węzła wartownika brak jest komórek nowotworowych, szansa na zajęcie przez chorobę pozostałych stacji węzłowych jest

bardzo niewielka i nie ma potrzeby ich wycinania. Jednym z najwcześniejszych badań, w którym udowodniono skuteczność SLNB, było badanie Veronesiego opublikowane w 2003 roku [39]. Do badania włączono 516 chorych na raka piersi z guzem mniejszym niż 2 cm. Badanie skonstruowane było z dwóch ramion: procedury biopsji węzła wartowniczego z następową limfadenektomią pachową, jeśli węzeł wartowniczy był dodatni, oraz samodzielnej limfadenektomii. Po 10-letnim okresie obserwacji nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem czasu wolnego od choroby oraz częstości wznowy w obrębie pachy (0% w grupie z procedurą węzła wartowniczego vs 2% w grupie z wyciętymi węzłami chłonnymi pachy).

Najczęściej wybieraną i najskuteczniejszą metodą lokalizacji węzła wartowniczego jest przedoperacyjna limfoscyntygrafia. Polega ona na podaniu w dniu poprzedzającym operację radionuklidu technetu 99 na nośniku albuminowym. W zależności od preferencji ośrodka istnieje wiele modyfikacji dotyczących miejsca wstrzyknięcia izotopu, jego ilości i aktywności zastosowania dodatkowego barwnika. Najczęściej podaje się go podskórnym wokół brodawki sutkowej lub w bezpośredniej lokalizacji guza. Po iniekcji radionuklid przemieszcza się drogą naczyń chłonnych do węzła wartowniczego pachy. W czasie operacji lokalizuje się go przy użyciu ręcznej sondy scyntylicyjnej.

Jedną z wielkich zalet biopsji węzła wartowniczego są mniejsze powikłania pooperacyjne w zestawieniu z limfadenektomią pachową. Jednakże mogą wystąpić następujące powikłania: zakażenie rany, zbiorniki chłonki, parestezje, obrzęki limfatyczne i ograniczenie ruchomości w stawie barkowym (niezwykle rzadko).

Bazując na wynikach randomizowanych badań klinicznych, obecnie zaleca się SLNB w przypadku zmian T1 i T2 bez klinicznych cech zajęcia dołu pachowego. Istnieją jednakże pewne przeciwwskazania do wykonania tej procedury. Wyczuwalne w badaniu palpacyjnym, klinicznie przerzutowe i potwierdzone biopsją powiększone węzły dołu pachowego są bezwzględnym przeciwwskazaniem, podobnie jak guzy T4 oraz rak zapalny.

Standardowym postępowaniem w przypadku zajęcia węzła chłonnego wartowniczego jest limfadenektomia. Istnieją pewne kontrowersje w przypadku obecności pojedynczych komórek nowotworowych oraz tzw. mikroprzerzutów (ognisk raka poniżej 2 mm). Część ośrodków odstępuje od limfadenektomii w przypadku występowania pojedynczych komórek raka (ITC, z ang. *isolated tumor cells*).

Nie należy rezygnować z wycięcia węzłów w przypadku mikroprzerzutów z uwagi na zwiększone ryzyko nawrotu choroby w obrębie pachy.

Objawy uboczne limfadenektomii pachowej są znacznie bardziej nasilone niż po biopsji węzła wartownika. Najczęstszym i jednocześnie najdłużej trwającym działaniem niepożądanym jest obrzęk limfatyczny, występujący u 6-70% chorych, w zależności od tego, czy pomiar był dokonywany przez zmierzenie obwodu ramienia, czy jako subiektywne odczucie. Obrzęk limfatyczny pojawia się najczęściej w pierwszym roku od operacji, ale może rozwinąć się nawet po 20 latach. Za nasilenie ryzyka obrzęku odpowiadają rozległość zabiegu w obrębie dołu pachowego, pooperacyjne zakażenie rany i pooperacyjna radioterapia.

Zakres ograniczeń w ruchomości stawu może wystąpić aż u 75% chorych zaraz po limfadenektomii (badanie NSABP B-32), przy czym po 6 miesiącach objawy te pozostają u zaledwie 9%. Zakażenie rany pojawia się u 8-15% chorych. Pooperacyjne zbiorniki chłonki występują również stosunkowo często – 14% w badaniu ACOSOG Z0011 [40].

## **1.8. Radioterapia w leczeniu chorych na raka piersi**

Radioterapia odgrywa bardzo ważną rolę w leczeniu chorych na raka piersi, m.in. w związku ze niszczeniem subklinicznych ognisk komórek nowotworowych po chirurgicznym wycięciu guza. Promieniowanie zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, jak również zwiększa czas przeżycia zależny od choroby u chorych na wczesnego raka piersi po leczeniu oszczędzającym oraz u pacjentów z dodatnimi węzłami pachowymi, którzy przebyli mastektomię [43].

### **1.8.1. Zastosowanie radioterapii w leczeniu pooperacyjnym**

Skuteczność radioterapii w redukcji częstości wznowy miejscowej u chorych na DCIS (z ang. *ductal carcinoma in situ*) została udowodniona w czterech randomizowanych badaniach klinicznych porównujących samodzielną operację oszczędzającą z operacją uzupełnioną o napromienianie gruczołu piersiowego. W 2010 roku grupa EBCTCG (z ang. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) opublikowała wyniki metaanalizy obejmującej ponad 3000 osób z DCIS w tych czterech badaniach (tabela 11). Napromienianie piersi obniża ryzyko wznowy choroby po 10 latach o 54% (całkowita redukcja 15,2%,  $p < 0,00001$ ) u wszystkich pacjentów. Zaobserwowana redukcja ryzyka występowała niezależnie od wieku, uzyskanego

marginesu chirurgicznego, wielkości guza, stopnia jego zróżnicowania oraz wieloogniskowości zmiany. Zastosowanie radioterapii nie ma istotnego statystycznie wpływu na śmiertelność związaną z nowotworem.

Tabela 11. Wyniki badań trzeciej fazy z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii po BCT z powodu DCIS

<b>Badanie</b>	<b>Data badania</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>Okres obserwacji w latach</b>	<b>Dawka radioterapii</b>	<b>Względna redukcja ryzyka wznowy miejscowej w ramieniu z radioterapią</b>
NSABP B-17	1985-1990	818	17,3	50 Gy po 2 Gy	DCIS = 47% Rak = 52%
EORTC 10853	1986-1996	1010	10,4	50 Gy po 2 Gy	DCIS = 48% Rak = 42%
SweDCIS	1987-1999	1067	8,4	50 Gy po 2 Gy lub 48 Gy po 2,4 Gy lub 54 Gy po 2 Gy	DCIS = 67% Rak = 41%
UK/ANZ DCIS	1990-1998	1030	12,7	50 Gy po 2 Gy	DCIS = 38% Rak = 32%

W kolejnym badaniu NSABP B-24 udowodniono poprawę skuteczności leczenia po zastosowaniu terapii hormonalnej u chorych leczonych z oszczędzeniem gruczołu piersiowego. Po 15 latach obserwacji dodanie tamoksifenu do radioterapii zmniejszyło odsetek wznów miejscowych z 10% (radioterapia plus placebo) do 8,5% ( $p = 0,023$ ). Dodatkowo tamoksifen w 15-letnim okresie obserwacji zmniejszył ryzyko powstania nowotworu w drugiej piersi z 10,8% do 7,3% ( $p = 0,023$ ) [44].

Pomimo że uzupełniające napromienianie po leczeniu oszczędzającym z powodu DCIS zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej u wszystkich podgrup pacjentów, kontrowersyjne pozostaje pytanie, czy chorzy z niskim ryzykiem wznowy również wymagają takiej strategii leczenia. W 2006 roku Wong i współpracownicy zbadali skuteczność samodzielnej lumpektomii u chorych na DCIS (małe zmiany do 2,5 mm, stopień zróżnicowania histopatologicznego 1 lub 2, negatywne marginesy większe lub równe 1 mm) [45]. Po 5 latach odsetek wznów miejscowych (LC, z ang. *local recurrence*) wyniósł 12,5%. Badanie zostało przerwane, a jako konkluzję

postawiono tezę, że samodzielna chirurgia jest niewystarczająca, by zapewnić niski odsetek wznów miejscowych u chorych na przewodowego raka in situ.

Do chwili obecnej przeprowadzonych zostało 6 prospektywnych, randomizowanych badań porównujących BCT z mastektomią (tabela 12). Mimo że długość okresu obserwacji oraz kryteria włączenia różniły się pomiędzy tymi badaniami znacząco, wszystkie potwierdziły porównywalne czasy całkowitego przeżycia wśród chorych leczonych oszczędzająco (BCT) w odniesieniu do grupy leczonej za pomocą mastektomii. Dwa z największych badań z 20-letnim okresem obserwacji to NSABP B-06 oraz Milan. Do NSABP B-06 [46] włączono 1851 kobiet z inwazyjnym rakiem piersi o średnicy do 4 cm, które zrandomizowano do mastektomii, samodzielnej lumpektomii lub lumpektomii z uzupełniającą radioterapią całego gruczołu piersiowego. Wymagane były ujemne marginesy definiowane jako brak komórek nowotworowych na granicy guza. Po 20 latach ryzyko wznowy miejscowej w ramieniu z mastektomią wyniosło 14,8%, w grupie z samodzielną lumpektomią – 17,5%, a w grupie z lumpektomią uzupełnioną o radioterapię – 8,1%. Minusem tego badania jest fakt, że definicja wznowy miejscowej obejmowała wznowę jedynie w okolicy blizny lub ściany klatki piersiowej, natomiast pozostałej objętości mięszu gruczołu nie brano pod uwagę. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu wolnego od choroby (DFS, z ang. *disease free survival*) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS, z ang. *overall survival*) w obrębie badanych grup. W zestawieniu wyników badania Mediolańskiego Instytutu Raka [47] po 20 latach obserwacji odsetek śmierci w grupie BCT wyniósł 41,7%, a w grupie z mastektomią – 41,2% ( $p = 1,0$ ). Potwierdziło to taką samą skuteczność w leczeniu inwazyjnego raka piersi pomiędzy mastektomią oraz leczeniem oszczędzającym.

W badaniu NSABP B-06 po 20 latach obserwacji ryzyko niepowodzenia miejscowego wyniosło 39% u kobiet leczonych wyłącznie chirurgicznie (BCS) oraz 14% ( $p < 0,001$ ) w ramieniu z uzupełniającą radioterapią na całą pierś (WBI, z ang. *whole breast irradiation*). Podobnie korzystny wpływ promieniowania jonizującego na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych po leczeniu oszczędzającym wykazała metaanaliza grupy EBCTCG. Dodanie radioterapii zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej w ciągu pierwszych 10 lat z 35% do 19%. Zysk ze zwiększonej kontroli miejscowej przekłada się na redukcję ryzyka zgonu z powodu raka piersi w przeciągu 15-letniego okresu obserwacji z 25% do 21%. Zysk z radioterapii zauważono zwłaszcza



u chorych z dodatkimi węzłami chłonnymi pachowymi, gdzie ryzyko wznowy miejscowej zmniejszyło się o 21,2%, a przeżycie polepszyło o 8,5%. U pacjentów bez choroby węzłowej wartości te wyniosły odpowiednio 15,4% oraz 3,3%. Ostatecznie śmierci z powodu raka piersi można zapobiec poprzez wyeliminowanie 4 wznów miejscowych dzięki uzupełniającej radioterapii [43].

Tabela 12. Badania trzeciej fazy porównujące BCT z mastektomią

	<b>Instytut Gustave- Roussy</b>	<b>Mediolan</b>	<b>NSABP B-06</b>	<b>NCI</b>	<b>EORTC 10801</b>	<b>DBCg-82TM</b>
<b>Lata badania</b>	1972-1980	1973-1980	1976-1984	1979-1987	1980-1986	1983-1989
<b>Liczba chorych</b>	179	701	1211	237	868	793
<b>Guz [cm]</b>	<2	<2	<4	<5	<5	nie określono
<b>Węzły</b>	cN0-1a, Nb	cN0	cN0-1	cN0-1	pN0	nie określono
<b>Wiek (l)</b>	<70	<70	bez limitu	bez limitu	<70	<70
<b>Boost</b>	15 Gy	10 Gy	bez boostu	10-20 Gy	25 Gy	10-25 Gy
<b>Okres obserwacji (l)</b>	15	20	20	18	10	20
<b>LR (BCT vs M)</b>	13% vs 18%	9% vs 2%	3% vs 10%	22% vs 0%	20% vs 12%	5% vs 7%
<b>OS (BCT vs M)</b>	73% vs 65%	59% vs 58%	46% vs 47%	54% vs 58%	65% vs 66%	58% vs 51%

Na podstawie wyżej wymienionych badań radioterapia całego gruczołu piersiowego stała się nieodłączną częścią procedury leczenia oszczędzającego.

Przeciwwskazania i wskazania do leczenia oszczędzającego zostały opisane w podrozdziale dotyczącym leczenia operacyjnego.

Zasadność podwyższania dawki promieniowania w łoży po wyciętym guzie nowotworowym tzw. boostem została oparta na wynikach badania EORTC 22881-10882 (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer), w które włączono 5318 kobiet w wieku 70 lat lub mniej ze zmianą T1-2N0-1M0, po szerokim wycięciu guza i napromienianiu całego gruczołu piersiowego do dawki 50 Gy.

Porównano dwie grupy badane: otrzymujące boost do 16 Gy lub pozostawione w obserwacji. Po około 10 latach zanotowano 10,8-proc. ryzyko wznowy w ramieniu bez boostu oraz 6,2-proc. w grupie z podwyższeniem dawki w okolicy łoży. Pomimo że redukcja ryzyka wznowy wystąpiła we wszystkich grupach wiekowych, największy zysk z tej metody osiągnęły kobiety poniżej 40. roku życia (redukcja z 23,9% do 13,5%). Bazując na tych wynikach, boost po napromienianiu całego gruczołu piersiowego stosuje się u kobiet młodszych niż 60 lat z inwazyjnym rakiem piersi albo w przypadku bliskiego marginesu. Wskazania do boostu u starszych kobiet lub u tych z rozpoznaniem DCIS są znacznie słabiej zdefiniowane z uwagi na niedostatek danych odnośnie do zysku w kontroli miejscowej u tej grupy chorych.

Zidentyfikowano grupę chorych mającą bardzo małe ryzyko wznowy miejscowej po leczeniu oszczędzającym bez uzupełniającej radioterapii. Dwa randomizowane badania poddały analizie potencjalny zysk z uzupełniającego napromieniania piersi u chorych z małymi guzami, bez przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, z ekspresją receptorów dla estrogenów, po BCS i uzupełniającej terapii antyhormonalnej. Grupa CALBG (z ang. The Cancer and Leukemia Group B) przeprowadziła badanie na 636 kobietach w wieku 70 lat lub więcej, które przeszły BCS i leczenie tamoksifenem z powodu raka hormonowrażliwego T1N0 [48]. Chore były randomizowane do uzupełniającej radioterapii lub grupy obserwacyjnej. Odsetek niepowodzeń miejscowych okazał się znacząco mniejszy w ramieniu z RT (1% vs 4%). Zaktualizowane dane z 10-letniego okresu obserwacji wykazały pogłębienie się tego trendu (2-proc. ryzyko wznowy miejscowej w ramieniu z RT, 9-proc. w ramieniu z tamoksifenem bez RT). Nie odnotowano istotnej różnicy w odsetku przeprowadzonych mastektomii z powodu wznowy miejscowej, przerzutów odległych i czasu całkowitego przeżycia w obrębie grup badanych.

Badanie kanadyjskie, zaprojektowane identycznie jak CALBG, posiadało szersze kryteria włączenia. Dodanie po 5 latach RT znacząco zmniejszyło odsetek niepowodzeń miejscowych (0,6% vs 7,7% w grupie z tamoksifenem, bez RT). Poziom kontroli miejscowej zaprezentowany w tych dwóch badaniach wydaje się wystarczający, by pominąć uzupełniającą RT u kobiet powyżej 70. roku życia, z małymi guzami, wykazującymi ekspresję receptorów dla hormonów płciowych, z ujemnymi węzłami pachowymi, u których planuje się terapię antyhormonalną. Przy wyborze określonej metody leczenia niezwykle ważne staje się uwzględnienie

indywidualnej decyzji pacjenta odnośnie do sposobu terapii, jego zdolność do tolerowania leków hormonalnych oraz schorzenia towarzyszące.

### **1.8.2. Metody radioterapii chorych na raka piersi**

Standardowy kurs radioterapii całego gruczołu piersiowego (WBI) składa się z całkowitej dawki 50 lub 50,4 Gy dostarczonych w 25-26 frakcjach z następowym podwyższeniem dawki o 10 do 16 Gy na lożę po wyciętej zmianie nowotworowej. Istnieje kilka innych, alternatywnych schematów leczenia mających na celu skrócenie całkowitego czasu leczenia, zwiększenie komfortu leczenia i zmniejszenie narażenia zdrowych tkanek na niepotrzebną ekspozycję na promieniowanie. Każda technika oraz schemat frakcjonacji muszą być indywidualnie dopasowane do anatomii pacjenta, charakterystyki guza i możliwości danego ośrodka onkologicznego.

Hipofrakcjonacja (HFx) zdefiniowana jest jako dostarczanie większej niż standardowa dawki (2 Gy) promieniowania na każdą frakcję leczenia w krótszym czasie. Pomysł ten powstał w 1960 roku. HFx związana była z wysokim ryzykiem późnych powikłań i dlatego użycie hipofrakcjonowanych schematów zostało wówczas zarzucone. Wraz z postępem rozwoju radiobiologii oraz wiedzy na temat reakcji zdrowych tkanek na promieniowanie HFx ponownie zyskała popularność. Do dziś powstały trzy randomizowane badania, które udowodniły, że schematy dawkowania radioterapii z użyciem hipofrakcjonacji w porównaniu ze standardową RT (SFx) są równoważne pod względem kontroli miejscowej oraz wyników kosmetycznych [44-46]. Jedno z najbardziej znaczących badań zostało zrealizowane przez grupę onkologiczną z Ontario w Kanadzie. Analizie poddano 1234 kobiety z negatywnymi węzłami chłonnymi po leczeniu oszczędzającym, które podzielono na dwie grupy badane: ze standardową radioterapią (SFx) oraz HFx całego gruczołu piersiowego. Ramię z hipofrakcjonowanym schematem składało się z 16 frakcji i całkowitej dawki na poziomie 42,5 Gy. Po 12 latach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami chorych, zarówno jeśli chodzi o kontrolę miejscową (6,7% vs 6,2%), jak i efekt kosmetyczny (71,3% kobiet w grupie SFx vs 69,8% w grupie HFx określiło wynik leczenia jako dobry lub doskonały). W brytyjskim badaniu START A i B [49] również poddano ocenie różne warianty radioterapii hipofrakcjonowanej (tabela 13).

W badaniu kanadyjskim większość chorych miała guzy z grupy niskiego ryzyka wznowy (T1-2, stopień złośliwości histopatologicznej 1-2 i obecne receptory dla

hormonów płciowych w komórkach nowotworowych). W badaniach brytyjskich grupa włączona do analizy była bardziej zaawansowana klinicznie, włącznie z potrzebą zastosowania chemioterapii opartej na antracyklinach (tabela 13).

Tabela 13. Randomizowane badania z porównaniem standardowej radioterapii całego gruczołu piersiowego ze schematami hipofrakcjonowanymi

	<b>Badanie kanadyjskie</b>	<b>START A</b>	<b>START B</b>
<b>Liczba chorych</b>	1234	2236	2215
<b>Zaawansowanie</b>	T1-2, pN0	T1-3, pN0-1	T1-3, PN0-1
<b>Okres obserwacji</b>	12 lat	5 lat	5 lat
<b>Typ operacji</b>	Same BCS	15% mastektomii	8% mastektomii
<b>Schemat hipofrakcjonacji</b>	42,5 Gy w 13 frakcjach / 3 tygodnie	41,6 Gy / 13 frakcji przez 3 tygodnie lub 39 Gy / 13 frakcji przez 3 tygodnie	40 Gy / 15 frakcji przez 3 tygodnie
<b>Leczenie systemowe</b>	11% chemioterapii (CMF)	36%	22%
<b>Użycie boostu</b>	brak	61%	44%
<b>Status receptorowy</b>	większość dodatnia	brak danych	brak danych
<b>Napromienianie regionalnych węzłów</b>	nie	tak	tak

Z uwagi na niejednorodność grup badanych, różniący się dobór chorych, nierówne okresy obserwacji, zastosowanie leczenia systemowego oraz boostu w różny sposób rozpowszechnienie hipofrakcjonowanej radioterapii całego gruczołu piersiowego zostało zahamowane. W 2010 roku ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) wprowadziło konsensus odnośnie do wyodrębnienia odpowiedniej grupy chorych do leczenia z użyciem Hfx RT. Są to pacjenci w wieku 50 lat i więcej, w stopniu choroby T1-T2 N0, leczeni za pomocą BCS, bez chemioterapii i z planem radioterapeutycznym z 7-proc. niehomogennością w rozkładzie dawki wewnątrz guza.

Klasyczne pola tangencjalne (skośne) wykorzystywane do napromieniania całego gruczołu piersiowego przenikają przez pierś przy ułożeniu chorej na stole terapeutycznym w pozycji na plecach. Odwrotna pozycja, na brzuchu, rozwinięta została we wczesnych latach 90. zeszłego stulecia jako alternatywa dla pacjentek

z dużymi piersiami w celu zmniejszenia toksyczności leczenia poprzez odsunięcie objętości napromienianej od ściany klatki piersiowej. W badaniu jednośrodkowym uzyskano istotne zmniejszenie dawki w płucach i sercu bez pogorszenia jakości leczenia.

APBI (z ang. *accelerated partial breast irradiation*) zyskało popularność jako technika napromieniania u kobiet chorych na raka piersi potencjalnie kwalifikujących się do leczenia oszczędzającego (BCT). W trakcie APBI dostarcza się większą niż standardowa dzienną dawkę promieniowania (w niektórych przypadkach jest to dawka jednorazowa) w okolicę łoży pooperacyjnej z 1- lub 2-centymetrowym marginesem w czasie 1 lub 2 tygodni. Dzięki temu obniża się dawka promieniowania w zdrowych tkankach, jak również skraca czas leczenia. Przestankę do stosowania tej techniki stanowi fakt, iż większość niepowodzeń miejscowych po BCT lokalizuje się w najbliższym sąsiedztwie łoży po wyciętym guzie. Prospektywne, randomizowane badania kliniczne porównujące lumpektomię z pooperacyjną radioterapią lub bez niej ujawniły, że 80-90% wznów miejscowych lokalizuje się w miejscu lumpektomii, podczas gdy odsetek wznów w pozostałych miejscach gruczołu piersiowego wynosił 4%, tyle ile ryzyko rozwinięcia raka w drugiej, zdrowej piersi. Analizy raportów histopatologicznych z operacji mastektomii całkowitych również dowodzą, że komórki rakowe rzadko znajdowano w odległości większej niż 4 cm od guza [50]. Podsumowując, radioterapia zapewnia doskonałą kontrolę miejscową, jeśli dawka zostaje dostarczona w łożę po guzie.

APBI może być realizowane za pomocą różnych technik, włączając śródtkankową brachyterapię, dojamową brachyterapię z wykorzystaniem aplikatorów balonowych, śródoperacyjną radioterapię (IORT, z ang. *intraoperative radiotherapy*) oraz wiązki zewnętrzne (EBRT, z ang. *external beam radiotherapy*). Każda w wyżej wymienionych metod posiada swoje zalety i wady, dlatego dobór odpowiedniej, na podstawie anatomii chorej, preferencji oraz możliwości ośrodka, jest niezwykle istotny w dobie onkologii spersonalizowanej. W ostatnich czasach opublikowano wyniki nowoczesnych badań porównujących APBI z napromienianiem całego gruczołu piersiowego (WBI, z ang. *whole breast irradiation*); część z nich w dalszym ciągu jest otwarta i trwa rekrutacja (tabela 14) [51-56]. Największe z tych badań to NSABP B-39/RTOG 0413, którego cel stanowi włączenie 4300 pacjentów oraz zastosowanie procedury APBI z wykorzystaniem śródtkankowej brachyterapii, EBRT, i aplikatora

MammoSite. Poprzez rekrutację tak wielkiej liczby chorych z wszystkimi stopniami DCIS, rakiem inwazyjnym z 1 do 3 przerzutowych węzłów chłonnych bez ekspresji receptorów dla hormonów płciowych, badanie to dostarczy danych odnośnie do skuteczności APBI w grupie o wyższym ryzyku wznowy niż w poprzednich analizach.

Tabela 14. Badania trzeciej fazy porównujące APBI vs WBI

Instytucja/badanie	Liczba chorych	Ramię kontrolne	Ramię badawcze
Narodowy Instytut Onkologii, Węgry	258	WBI 50 Gy w 25 fr.	Brachyterapia śródk. (36,4 Gy w 7 fr.) Elektry (50 Gy w 25 fr.)
Europejski Instytut Onkologii	1200	WBI 50 Gy w 25 fr. ±10 Gy boost	IORT (21 Gy w 1 fr.)
GEC-ESTRO	1170	WBI 50-50,4 Gy w 25-28 fr. ±10 Gy boost	Brachyterapia 32 Gy w 8 fr. lub 30,3 Gy w 7 fr.
TARGIT-A	2232	WBI 40-56 Gy ±10-16 Gy boost	IORT (20 Gy w 1 fr.)
IMPORT LOW Wielka Brytania	1935	WBI 2,67 Gy, 15 fr.	WBI 2,4 Gy w 15 fr. PBI 2,67 Gy w 15 fr. PBI tylko 2,67 Gy w 15 fr.
Badanie kanadyjskie RAPID	2128	WBI ±10 Gy boost	radioterapia 3D 38,5 Gy w 10 fr.
NSABP B-39/ RTOG 0413	4300 jako cel	WBI 50-50,4 Gy ±10-16 Gy boost	MIB (34 Gy w 10 fr.) lub MammoSite (34 Gy w 10 fr.) lub 3D-CRT (38,5 Gy w 10 fr.)

Śródkankowa brachyterapia to technika APBI z najdłuższym okresem obserwacji. Możliwość załadowania źródłem promieniotwórczym wielu cewników pozwala na elastyczność w dystrybucji dawki w obszarze PTV (z ang. *planning target volume*). Jest to jednakże inwazyjna procedura, wymagająca odpowiedniego szkolenia i doświadczenia, co w pewnym sensie ogranicza jej zastosowanie. W przeciwieństwie do niej dojamowa brachyterapia jest stosunkowo prostą i najbardziej powszechną techniką APBI stosowaną przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych. Wymaga umieszczenia w jamie pooperacyjnej aplikatora balonikowego, który jest następnie napełniany powietrzem w celu szczelnego wypełnienia łoża. Po operacji balon zostaje wypełniony solą fizjologiczną i za pomocą techniki afterloading, z użyciem źródła

o wysokiej mocy dawki HDR (z ang. *high dose rate*) Ir-192, napromienia się łożę. Dawka dostarczana jest na odległość 1 cm od powierzchni aplikatora. Leczenie składa się z 10 frakcji realizowanych 2 razy dziennie w czasie 5 dni. W porównaniu z brachyterapią śródtkankową to procedura łatwiejsza do przeprowadzenia, jak również mniej inwazyjna. W badaniu o nazwie The MammoSite Registry Trial spośród 1449 chorych ryzyko wznowy miejscowej wyniosło 3,8% po 5 latach i 90,6% badanych oceniło efekt kosmetyczny jako dobry lub rewelacyjny [57].

Śródoperacyjna radioterapia – IORT polega na podaniu pojedynczej frakcji promieniowania podczas operacji w okolicę łoży po wyciętym guzie. To najwygodniejsza technika spośród wszystkich APBI, ale nie każdy ośrodek onkologiczny wyposażony jest w odpowiedni sprzęt do jej realizacji, brakuje również informacji z ostatecznego raportu histopatologicznego odnośnie do marginesów oraz statusu węzłów chłonnych pachowych. Po opublikowaniu wyników badania TARGIT A, w którym 2232 kobiety w wieku 45 lat i więcej zostało zrandomizowanych do dwóch grup: z napromienianiem WBI oraz IORT po operacji oszczędzającej z użyciem pojedynczej dawki 20 Gy, użyto mały, mobilny aparat wykorzystujący ortowoltowe promieniowanie X o nazwie INTRABEAM (Carl Zeiss, Oberkochen, Niemcy). Większość chorych nie miała przerzutów w węzłach chłonnych, niskie lub pośrednie inwazyjne zmiany o średnicy 2 cm lub mniej. 14% pacjentów w grupie z IORT otrzymało również radioterapię na cały gruczoł piersiowy WBI z uwagi na niekorzystne czynniki w końcowym wyniku badania histopatologicznego. Po 4 latach ryzyko wznowy miejscowej było porównywalne pomiędzy badanymi grupami (1,2% z IORT vs 0,95% z WBI). Jeden z najważniejszych argumentów krytykujących to opracowanie stanowi bardzo krótki jak na raka piersi okres obserwacji oraz teoretyczny brak skuteczności pojedynczej dawki promieniowania w oddalonych objętościach obszaru leczonego, co wynika ze spadku dawki wraz z oddalaniem się od powierzchni aplikatora.

Napromienianie z wiązek zewnętrznych jest najczęściej stosowaną techniką APBI w badaniu NSABP/RTOG. W porównaniu z ww. technikami zalety tej metody to: nieinwazyjny charakter, doskonała homogenność w rozkładzie dawki, dostępność i łatwość w zastosowaniu. Pierwsze badanie porównujące APBI z użyciem EBRT vs WBI zostało przeprowadzone przez Christie Hospital w Manchesterze w Wielkiej Brytanii. Po 8 latach okresu obserwacji ryzyko wznowy było znacznie większe

w ramieniu z APBI (25% vs 13%). W analizie retrospektywnej okazało się, że na tak słabe wyniki wpływ miały: zła selekcja chorych, stare techniki radioterapii, niewłaściwe działania w obrębie dołu pachowego, brak terapii systemowej oraz niekompletne oznaczenie marginesów mikroskopowych. Wraz z postępem technologicznym, możliwością obrazowania jamy po guzie, efektywność dostarczenia dawki promieniowania z zastosowaniem teleradioterapii znacznie się poprawiła, co można zauważyć w wynikach kolejnych badań.

Obecnie, z uwagi na brak odległych wyników badań z użyciem APBI oraz przewagi którejś z technik dostarczenia dawki na łożę, ASTRO (z ang. American Society of Radiation Oncology) oraz GEC-ESTRO, ASBS (z ang. American Society of Breast Surgeons), ABS (z ang. American Society of Brachytherapy) stworzyły rekomendacje odnośnie do właściwego doboru chorych do procedury APBI poza badaniami klinicznymi (tabela 15).

Tabela 15. Zalecenia odnośnie do wyboru chorych poza badaniami klinicznymi do APBI

<b>Organizacja</b>	<b>Wiek chorych [lata]</b>	<b>Wielkość guza [cm]</b>	<b>Histologia</b>	<b>Węzły chłonne</b>	<b>Marginesy</b>
ABS	ponad 50	poniżej 3	rak przewodowy, DCIS	ujemne, SNB	ujemne
ASBS	ponad 45	poniżej 2	rak przewodowy, DCIS	ujemne, SNB	ujemne, powyżej 2 mm
ASTRO	powyżej 60	poniżej 2	rak przewodowy, koloidowy, śluzowy, cewkowy	ujemne, SNB	ujemne, powyżej 2 mm
GEC-ESTRO	ponad 50	poniżej 3	rak przewodowy, koloidowy, śluzowy, cewkowy	ujemne, SNB	ujemne, powyżej 2 mm
NBABP B39/RTOG-0413	ponad 18	poniżej 3	rak przewodowy, DCIS	zajęte 0-3 węzłów	ujemne

Zazwyczaj nie zaleca się uzupełniającego napromieniania klatki piersiowej po mastektomii. Wielu uczonych uważa, że jeśli ryzyko wznowy jest mniejsze niż 10%, nie ma potrzeby stosowania radioterapii, natomiast jeśli przekracza 25%, należy ją



rozważyć [58]. W grupie zwiększonego ryzyka znajdują się chore, u których nowotwór naciekał skórę, ścianę klatki piersiowej, powięź oraz mięśnie piersiowe. Ostatnio opublikowano dwa randomizowane badania, które wykazały korzyść z zastosowania radioterapii w zaawansowaniu T3N0 [60-61].

Standardowa dawka stosowana w napromienianiu chorych po mastektomii to 50 Gy dostarczona w 25 frakcjach. Należy rozważyć podanie dodatkowej dawki na okolicę najbardziej narażoną na wznowę, w przypadku nieradykalnego zabiegu z obecnością nacieku w linii cięcia.

Ryzyko wznowy lokoregionalnej wzrasta wraz z liczbą zajętych węzłów chłonnych pachowych. Szacuje się, że zastosowanie radioterapii w tej grupie pacjentów zmniejsza ryzyko wznowy o 70% [61]. Gdy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdza się przerzuty w 4 lub więcej węzłach chłonnych, standard postępowania stanowi napromienianie przyśrodkowej części okolicy podobojczykowej oraz okolicy nadobojczykowej. Duńskie i kanadyjskie badania wykazały 10-proc. wzrost czasu całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej radioterapię [63].

Dyskusyjne jest napromienianie obszaru lokoregionalnych węzłów chłonnych w przypadku zajęcia 1-3 węzłów. Obecnie w Polsce standardy postępowania nie zalecają w takiej sytuacji prowadzenia uzupełniającej radioterapii. Ze stanowiskiem tym nie zgadzają się inni badacze, wykazując korzyść z napromieniania u tych chorych [63].

## **1.9. Radioterapia śródoperacyjna**

**Kliniczne przesłanki do podwyższania dawki promieniowania w łożu po wyciętym guzie nowotworowym.** Wyniki badań histopatologicznych materiału tkankowego dowodzą, że największe skupiska komórek nowotworowych (aż do 90% komórek) znajdują się w odległości do 4 cm od brzegu guza [64]. Konsekwencją powyższego stwierdzenia stanowi fakt, iż łoża pooperacyjna to miejsce największego ryzyka wznowy, co zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych. Aż do 80% wszystkich miejscowych nawrotów występuje w tym samym kwadrancie co pierwotny guz [65]. Prawdopodobieństwo kontroli guza (TCP, z ang. *tumour control probability*) uzależnione jest bezpośrednio od wielkości dostarczonej dawki. Wiele retrospektywnych analiz potwierdziło redukcję ryzyka wznowy miejscowej u chorych, u których podwyższono dawkę w łożu po guzie zaraz po radioterapii całego gruczołu piersiowego. Ten znaczący, pozytywny wpływ z miejscowej eskalacji dawki

promieniowania został potwierdzony w dużym, prospektywnym, randomizowanym badaniu. Zastosowanie boostu elektronowego z dawką 10-16 Gy (5-8 x 2 Gy) lub względnie aplikatory źródłkowe (brachyterapia HDR), obniża ryzyko wznowy miejscowej o połowę. Efekt ten obserwuje się u wszystkich grup wiekowych, ale największy zysk odnoszą chore poniżej 45 roku życia [66].

#### **Radiobiologiczne przesłanki stosowania wysokich dawek w radioterapii.**

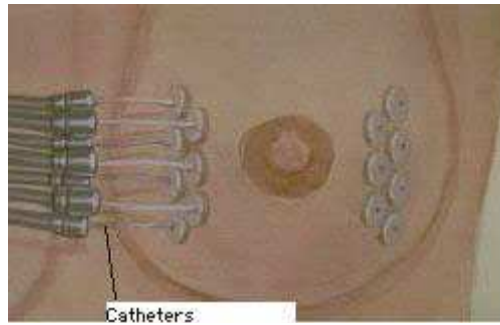
Rak piersi w porównaniu do raka płaskonabłonkowego wydaje się wykazywać odmienną wrażliwością na pojedynczą wysoką dawkę promieniowania jonizującego. Już w 1983 roku Fowler postulował, że współczynnik alfa/beta dla raka piersi przyjmuje wartość 4 zamiast 10, tak jak ma to miejsce w rakach płaskonabłonkowych. Wartość ta została potwierdzona w brytyjskich i kanadyjskich badaniach z zastosowaniem hipofrakcjonowanych schematów radioterapii (START A i B). Niższa wartość współczynnika przekłada się na wyższą wrażliwość komórek na wysokość dawki promieniowania dostarczonej w jednej frakcji, co idealnie koresponduje z techniką IORT. W modelu kwadratowo-liniowym użycie współczynnika alfa/beta równego 4 przy dawce 10 Gy podanej śródoperacyjnie przekłada się na dawkę efektywną biologicznie (BED, z ang. *biologic effective dose*) równą 35 Gy. Pewnym ograniczeniem pozostaje fakt, że obliczenia te sprawdzają się dla dawek do 15 Gy na frakcję, powyżej tej liczby model kwadratowo-liniowy przestaje być dokładny.

**Definicja objętości tarczowej oraz zastosowanie IORT jako boost.** Wyniki pracy Holland i zespołu [64] determinują zasadność zastosowania boostu. Bez szczegółowych analiz podgrup chorych w 40% przypadków komórki nowotworowe mogą występować w odległości większej niż 2 cm od brzegu guza. Im większa odległość, tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia komórek. Przyjmuje się na tej podstawie, że margines 3 cm pokryje 80% pozostałych ewentualnych komórek raka, natomiast margines 4 cm – odpowiednio 90%. Ilość tkanki napromienianej w trakcie procedury śródoperacyjnej radioterapii (albo przy użyciu każdej innej metody boostu) powinna być zmierzona na podstawie informacji o wielkości wolnego marginesu chirurgicznego we wszystkich kierunkach. Znaczącą zaletą natychmiastowego napromieniania łoża w trakcie zabiegu chirurgicznego jest bliskość ścian łoża pooperacyjnej z uwagi na brak płynu, który poprzez wywierane ciśnienie powiększyłby napromienianą objętość i tym samym zwiększyłby ryzyko późnych powikłań popromiennych. Analiza objętości napromienianej podczas IORT

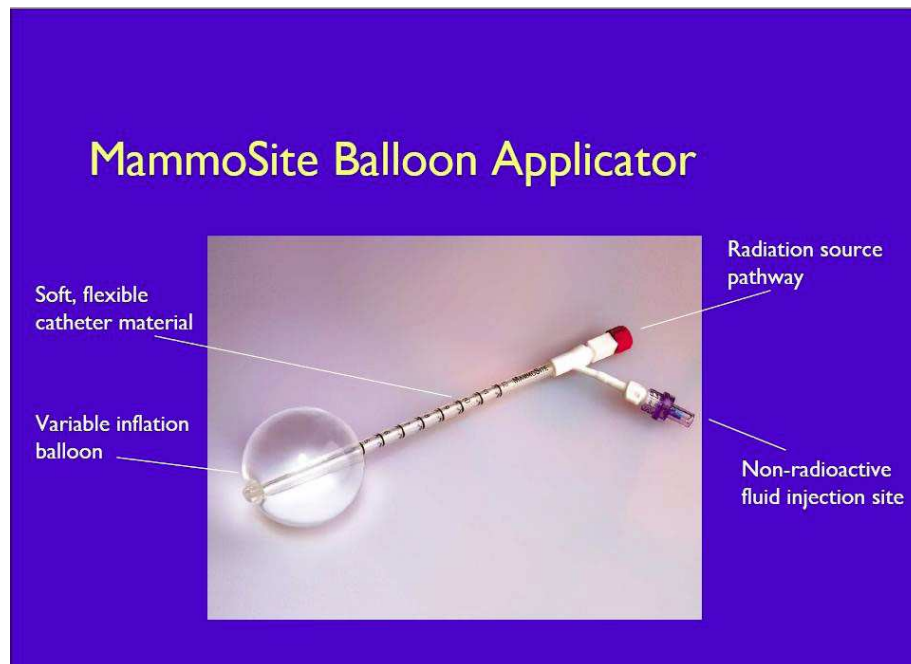
leczonej 85% maksymalnej dawki okazała się porównywalna z tą opublikowaną dla brachyterapii zaklipsowanej łoży pooperacyjnej, jakkolwiek znacznie więcej tkanki gruczołu narażonej na obecność komórek nowotworowych zostało napromienione podczas IORT, co bezpośrednio wynika z braku obecności pooperacyjnego przesięku krwisto-surowiczego w łoży.

**Ogólne metody śródoperacyjnej radioterapii (IORT).** Celem IORT podczas zabiegu oszczędzającego jest dostarczenie pojedynczej dawki promieniowania w rejon o najwyższym ryzyku obecności komórek nowotworowych z niezwykle precyzyjną uzyskaną dzięki bezpośredniej wizualizacji. Metoda ta pierwotnie została wprowadzona przez Uniwersytet Medyczny w Toledo w stanie Ohio w USA oraz w ośrodku onkologicznym w Montpellier we Francji na podstawie wyników badania 72 chorych leczonych elektronowym boostem (IOERT) 10 Gy. Od tego czasu śródoperacyjna radioterapia (IORT) dostarczana w okolice łoży w trakcie zabiegu chirurgicznego oszczędzającego piersi (BCS) stała się polem zainteresowania do częściowego napromieniania piersi (PBI, z ang. *partial breast irradiation*) jako boost lub samodzielna metoda u dobrze rokujących chorych. Dało to podstawy do rozwoju różnych technik radioterapii śródoperacyjnej: okołooperacyjnej brachyterapii śródtkankowej (BT, z ang. *brachytherapy*), dojamowej brachyterapii (MammoSite), niskoenergetycznych, ortowoltowych systemów (Intrabeam) i śródoperacyjnej radioterapii z wykorzystaniem wiązek elektronowych generowanych przez mobilne lub klasyczne akceleratory liniowe.

**Okołooperacyjna brachyterapia:** Dla dwóch wymienionych wyżej metod brachyterapii jedynie zastosowanie aplikatorów śródtkankowych umiejscowionych w trakcie zabiegu w łoży można uznać za prawdziwą technikę śródoperacyjną. Pozwala ona na przeprowadzenie pooperacyjnej frakcjonowanej radioterapii. Technika ta jest podobna do klasycznej brachyterapii śródtkankowej opartej na systemie paryskim, zgodnie z którym umieszcza się kilka elastycznych aplikatorów w łoży po wyciętym guzie. Dojamowa brachyterapia z wykorzystaniem aplikatorów balonowych (MammoSite) jest wykonywana za pomocą baloników umieszczanych w łoży pooperacyjnej i napełnianych sterylną solą fizjologiczną aż do momentu szczelnego wypełnienia miejsca po guzie, z reguły ok. 4 cm średnicy. Następnie źródło o wysokiej mocy dawki umieszczane jest w kanale roboczym i dawka zostaje dostarczona na izodozę referencyjną oddaloną o 1 cm od powierzchni aplikatora.



Rycina 6. Śródkankowa brachyterapia z zastosowaniem elastycznych cewników



Zdjęcie 1. Aplikator dojamowy typu MammoSite

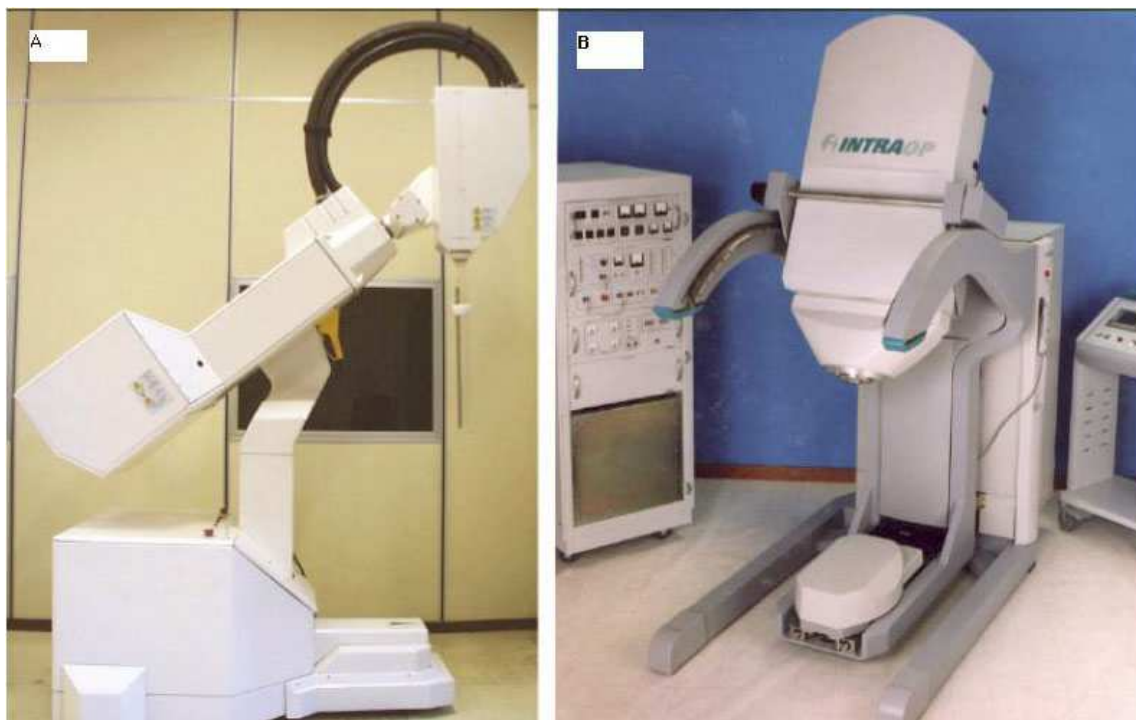
**Kilowoltowa śródoperacyjna radioterapia (Intrabeam):** Ortowoltowy system Intrabeam składa się z miniaturowego źródła promieniowania X o energii kilkudziesięciu kilowoltów emitującego izotropowe promieniowanie. W przypadku raka piersi wykorzystuje się kuliste aplikatory, które swoją wielkością dobierane są względem średnicy łoży pooperacyjnej. Rozkład dawki jest podobny jak w przypadku brachyterapii balonikowej.



Zdjęcie 2. Mobilny aparat do śródoperacyjnej radioterapii emitujący ortowoltowe promieniowanie X, Intrabeam

**IOERT** (z ang. *intraoperative electron radiotherapy*): Technika ta wykorzystuje wiązkę elektronową generowaną za pomocą przyspieszacza liniowego o różnej energii 6-18 MeV. W trakcie zabiegu oszczędzającego, po wycięciu guza i potwierdzeniu ujemnych marginesów podczas śródoperacyjnego badania histopatologicznego (w przypadku dodatniego lub bliskiego należy zradykalizować zabieg), chirurg zbliża do siebie brzegi łoży i zszywa je nićmi tak, aby ułatwić penetrację tkanek przez elektrony. Grubość powstałego w ten sposób kompleksu tkankowego mierzy się za pomocą ultrasonografii lub specjalnej igły. Następnie dobiera się odpowiedni kolimator, osłonę i energię wiązki w taki sposób, by w całości ogarnąć objętość CTV. Po śródoperacyjnym napromienieniu usuwa się szwy zbliżające brzegi łoży i dokonuje zeszywania tkanki gruczołowej, podskórnej i skóry. W przypadku użycia

IORT jako boostu napromienianie całego gruczołu piersiowego może odbyć się po całkowitym zagojeniu rany (około 4-6 tygodni).



Zdjęcie 3. Mobilny aparat do śródoperacyjnej radioterapii emitujący promieniowanie elektronowe, Mobetron

Właściwości dozymetryczne czterech wspomnianych wyżej metod różnią się zasadniczo pod względem homogenności rozkładu dawki, dowolności pod względem modelowania kształtu PTV (z ang. *planning target volume*). Dlatego też wyniki wszelkich badań analizujących odsetek wznów miejscowych, aspekty kosmetyczne leczenia powinny uwzględniać zastosowaną technikę dostarczania dawki. W przeciwieństwie do brachyterapii jedynie IOERT oraz technika ortowoltowa są procedurami radioterapii śródoperacyjnej sensu stricto, gdzie podwyższenie dawki w okolicy łoży realizowane jest w trakcie zabiegu chirurgicznego. Z tego powodu w dalszej części podrozdziału podczas przeglądu badań klinicznych zanalizowane zostały wyniki odnoszące się do tych metod IORT.

**IORT jako metoda na podwyższenie dawki w obrębie łoży lub jako samodzielna metoda radioterapii uzupełniającej:** Dla obu technik śródoperacyjnej radioterapii (elektrony oraz ortowoltowe promieniowanie X) wymienia się dwa sposoby wykorzystania tej modalności: (1) jako przedwczesny boost z następową WBRT (BIO-BOOST, z ang. *breast intraoperative boost*) oraz (2) pełnodawkowe częściowe napromienianie gruczołu piersiowego bez następowej WBRT. W przypadku

zastosowania IORT jako sposobu na podwyższenie dawki w łoży istotnym pozostaje pytanie, czy procedura ta jest tak samo skuteczna lub nawet lepsza w porównaniu do innych metod boostu. Zwolennicy tej filozofii podkreślają fakt wpływu wysokiej pojedynczej dawki na powikłania późne oraz obligatoryjność napromienienia całego gruczołu piersiowego jako uzupełnienia całości leczenia. Ma to niewątpliwy wpływ na eliminację ewentualnych ukrytych ognisk nowotworowych w pozostałym miększu piersi oraz niedopromienienie na obrzeżach łoży pooperacyjnej. Dlatego koncepcja ta znajduje szerokie zastosowanie u chorych nawet z grupy wysokiego ryzyka nawrotu. Pomimo że następowa WBRT jest w tym układzie konieczna, możliwe staje się skrócenie czasu jej trwania poprzez zastosowanie hipofrakcjonowanych schematów.

Przesłanką do zastosowania pełnodawkowej śródoperacyjnej radioterapii jest stwierdzenie, że najwięcej wznów miejscowych lokalizuje się w pobliżu pierwotnego guza piersi. Dlatego też badacze skupiają się na potencjalnej możliwości pominięcia uzupełniającej WBRT zwłaszcza u chorych z grupy niskiego ryzyka wznowy. Główną zaletę takiego postępowania stanowi skrócenie czasu leczenia. Samodzielna koncepcja IORT jako sposobu na częściowe napromienienie piersi niesie za sobą ryzyko błędu geograficznego, a brak radioterapii całego gruczołu może prowadzić do wzrostu ryzyka wznowy choroby. Dodatkowo modele radiobiologiczne wykorzystujące współczynnik alfa/beta i równanie kwadratowo-liniowe nie podają dokładnych informacji w przypadku użycia wysokich pojedynczych dawek promieniowania.

**Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem IORT:** Do lipca 2013 roku w wyszukiwarce PubMed można znaleźć ponad 400 publikacji na temat śródoperacyjnej radioterapii z danymi zebranymi na grupie ponad 2000 chorych. Jeśli chodzi o wykorzystanie IORT jako metody na podwyższenie dawki w łoży, dowody na jej skuteczność pochodzą z następujących badań:

- jednego badania klinicznego [67];
- dziesięciu doniesień z nierandomizowanych badań na niekontrolowanych grupach [68, 69];
- jednego wielośrodkowego pilotowego badania [70].

Zaraportowany odsetek kontroli miejscowej jest bardzo dobry we wszystkich badaniach w zakresie 0-1,5% vs 1,7-4,3% na korzyść boostu z IOERT (tabela 16). Należy podkreślić, że wyniki tych badań pochodzą z częściowo pokrywających się grup

chorych. Pomimo ich retrospektywnego charakteru najlepsze dane pochodzą z badania Międzynarodowego Towarzystwa Śródoperacyjnej Radioterapii (ISIORT).

Tabela 16. Boost z wykorzystaniem IORT z następowym WBRT – wyniki badań

<b>Autor</b>	<b>Liczba chorych IORT</b>	<b>Wielkość guza</b>	<b>Technika</b>	<b>Średnia dawka z IORT</b>	<b>Całkowita dawka WBRT</b>	<b>Średni okres obserwacji [miesiące]</b>	<b>Odsetek wznów w miejscowych [%]</b>
Merrick i wsp. [69]	21	T1-2	IOERT	10 Gy	45-50	71	0
Dubois i wsp. [68]	101	T1-2	IOERT	10 Gy	45-50	24	0
Lemanski i wsp.	50	T1-2	IOERT	10	50	109	4
Ciabattoni [67]	234	T1-2	IOERT	10	50	–	0
Reitsamer	378	T1-2	IOERT	9	51-56	25,8	0
Ivaldi	204	T1-3	IOERT	12	37,05	8,9	–
Sedlmayer	1031	T1-3	IOERT	10	50-54	51,5	0,6

Badanie europejskiej części grupy ISIORT rozpoczęło się w 2005 roku w 6 ośrodkach onkologicznych, gdzie IORT wykorzystano do podania 10 Gy na łożę z następową WBRT do dawki 50 Gy. Metody, kolejność i dawka IORT i pooperacyjnej EBRT w trakcie BCT były porównywalne. Włączonych zostało 1220 chorych, 60% z nich (656) prezentowało przynajmniej jeden niekorzystny czynnik związany z ryzykiem wznowy w odniesieniu do wielkości guza, stopnia dojrzałości histopatologicznej, wieku poniżej 45 lat oraz zajęcia węzłów chłonnych. 43 chore zostały skierowane do poddania się mastektomii z powodu masywnie dodatnich marginesów w końcowym raporcie histopatologicznym, które nie były widoczne w mrożonych skrawkach. Po średnim okresie obserwacji, wynoszącym 6 lat, ryzyko wznowy miejscowej w tym okresie wyniosło 1,2%. Tylko 14 chorych miało wznowę



miejscową, co przełożyło się na kontrolę miejscową na poziomie 99,0%. 1008 chorych żyło bez choroby po 6-letnim okresie, a u 108 rozwinęły się przerzuty. Czas wolny od choroby (DFS) przez 6 lat obserwacji wystąpił u 88,7%, a czas całkowitego przeżycia (OS) u 94,2%. Odroczone w czasie rozpoczęcia WBRT po IORT nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wznowy miejscowej, podkreślając tym samym doniosłą rolę śródoperacyjnej radioterapii w zatrzymywaniu wzrostu komórek nowotworowych w łożu pooperacyjnej.

**Samodzielna śródoperacyjna radioterapia:** Dotąd zostało opublikowanych 5 randomizowanych badań. Dla IOERT ryzyko wznowy miejscowej wyniosło 0-2,5% z bardzo krótkim okresem obserwacji 0,7-2 lat. Dla analizy skuteczności leczenia pod kątem odsetka niepowodzeń miejscowych wymagany jest znacznie dłuższy czas obserwacji. Zagadnienie pojedynczej wysokiej dawki promieniowania dostarczanej za pomocą IORT jest obecnie badane w randomizowanym, prospektywnym badaniu ELIOT w Mediolanie. W konstrukcji tego badania porównuje się skuteczność pojedynczej dawki 24 Gy z klasyczną radioterapią pooperacyjną całego gruczołu piersiowego. Kolejnym wieloośrodkowym badaniem porównującym skuteczność ortowoltowej techniki śródoperacyjnej 20 Gy z WBRT (50 Gy) jest TARGIT [72].

Największe opublikowane badanie do tej pory zostało przeprowadzone na grupie chorych leczonych w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie. Veronesi i współautorzy przedstawili wstępne wyniki na grupie 574 pacjentów leczonych pełną dawką radioterapii z użyciem wiązki elektronowej IOERT (21 Gy). Wszyscy chorzy mieli jednoośrodkową zmianę mniejszą niż 2,5 cm. Po 20 miesiącach 6 chorych miało wznowę w piersi, co przełożyło się na 1,05-proc. kontrolę miejscową.

**Efekty uboczne IORT:** We wszystkich badaniach IORT okazał się bezpieczną i łatwą w użyciu metodą radioterapii, bez zwiększania śmiertelności związanej z leczeniem w odniesieniu do przedłużającego gojenia się rany pooperacyjnej, częstości infekcji, w porównaniu do konwencjonalnego leczenia. Późne odczyny popromienne w postaci zwłóknień w objętościach napromienianych podczas IORT różniły się nieznacznie pomiędzy grupami: dla chorych z użyciem IORT jako boostu tolerancja leczenia była doskonała z 20-25% odczynów G1-2 i mniej niż 2% odczynów trzeciego stopnia. W zastosowaniu IORT w pojedynczej wysokiej dawce jako samodzielnej radioterapii pooperacyjnej odczyny G1 wystąpiły u 80% chorych, G2 – u 30%, a G3 – u 6%.

**Efekty kosmetyczne:** W dwóch badaniach nie zaobserwowano różnicy w wyglądzie piersi w grupie leczonej IORT jako boostem w porównaniu do grupy leczonej standardowo – odpowiednio 86% i 91% chorych uznało efekt leczenia za dobry lub doskonały. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji opublikował Lemański i współautorzy [73]. W grupie odnotowano 42 chorych bez objawów choroby po 9 latach, natomiast 6 chorych miało drugi stopień zwłóknienia tkanki podskórnej w objętości boostu. Ogólny wynik kosmetyczny oceniony został jako dobry i doskonały.

**IOERT podczas mastektomii oszczędzającej brodawkę sutkową:** To nowe wskazanie do użycia śródoperacyjnego napromieniania kompleksu brodawka-otoczka zostało wprowadzone przez ośrodek w Mediolanie. W przypadku gdy leczenie oszczędzające pierś nie może być wykonane, można zaproponować chorej operację z zachowaniem otoczki i brodawki sutkowej. Pozwala to na osiągnięcie znacznie lepszego wyniku kosmetycznego niż w przypadku mastektomii. Aby zapobiec wznowie w okolicy zabrodawkowej, napromieniany zostaje kompleks brodawka-otoczka za pomocą IORT dawką 16 Gy. W badaniu Veronesiego uzyskano kontrolę miejscową na poziomie 1,4% po 20 miesiącach. Martwica kompleksu wystąpiła u 3,5%, częściowa – u 5,5%, a usunięta została u 5%.

IORT jest obecnie wykorzystywany w postaci różnych technik dostarczania radioterapii. Jak dotąd w większości publikacji odsetek wznów miejscowych przy zastosowaniu tej metody leczenia jest bardzo niski. W porównaniu do innych technik boostu czy częściowego napromieniania gruczołu piersiowego (PBI) śródoperacyjna radioterapia ma udowodnioną przewagę w postaci:

- precyzji w dostarczaniu dawki poprzez bezpośrednią wizualizację łoży po guzie;
- dobrych wyników kosmetycznych wynikających z małych napromienianych objętości oraz lepszej ochrony narządów krytycznych;
- skrócenia czasu leczenia radioterapią przy zaledwie nieznacznie wydłużonym czasie zabiegu chirurgicznego.

## **1.10. Uzasadnienie podjęcia tematu pracy**

Śródoperacyjna radioterapia jako metoda na podwyższenie dawki w łoży po wyciętym guzie nowotworowym piersi przy użyciu wiązki elektronowej generowanej przez mobilny akcelerator liniowy Mobetron jest bardzo rzadko stosowaną techniką

leczenia w Polsce. Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu było pierwszym w kraju (od 2008 roku) ośrodkiem dysponującym odpowiednim sprzętem i przeszkoloną kadrą lekarzy oraz fizyków medycznych do przeprowadzania ww. procedury napromieniania. Do chwili obecnej mało jest dostępnych publikacji oceniających IORT w leczeniu raka piersi. Przeanalizowana grupa 150 chorych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytania dotyczące efektywności, toksyczności oraz wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentek. Wdrożenie tej nowej metody leczenia wiązało się z chirurgicznym opracowaniem odpowiedniej metody przygotowania tkanki gruczołu do śródoperacyjnego napromieniania, a także oceną z perspektywy fizycznej i terapeutycznej, zgodnie z procedurą IORT.

## **2. Cele pracy**

Wprowadzenie nowej metody leczenia, jaką jest śródoperacyjna radioterapia w celu podwyższenia dawki w miejscu wyciętego guza nowotworowego u chorych na raka piersi leczonych operacyjnie z zachowaniem gruczołu piersiowego, stanowiło bodziec do wyznaczenia następujących celów pracy doktorskiej:

- 1) Ocena wczesnych wyników leczenia ze zwróceniem szczególnej uwagi na ryzyko wznowy miejscowej.
- 2) Analiza parametrów fizycznych wiązek zastosowanych elektronów.
- 3) Analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych związanych z przeprowadzoną radioterapią.
- 4) Ocena efektów kosmetycznych zastosowanego leczenia.
- 5) Analiza ocenianej przez chorych jakości życia na podstawie ankiet EORTC QLQ C-30 oraz BR-23.

### 3. Materiał i metodyka

#### 3.1. Materiał kliniczny

Analizą objęto grupę 150 chorych na raka gruczołu piersiowego, leczonych operacyjnie metodą oszczędzającą BCT (z ang. *breast conserving therapy*) z zastosowaniem śródoperacyjnej radioterapii IORT (z ang. *intraoperative radiotherapy*) oraz napromieniania z pól zewnętrznych EBRT (z ang. *external beam radiotherapy*). Leczenie chorych prowadzono w latach 2008-2011 w Wielkopolskim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu, minimalny okres obserwacji tych chorych wynosi 18 miesięcy, maksymalny – 5,5 roku. Średni wiek analizowanych chorych to 59 lat (w przedziale 38-75 lat). Stopień zaawansowania klinicznego chorych według klasyfikacji 7 edycji AJCC przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Stopień zaawansowania klinicznego chorych według klasyfikacji 7 edycji AJCC

Wielkość guza	Liczba chorych
Tis	9
T1mi	1
T1a	1
T1b	45
T1c	79
T2	15
T3	0
T4	0

Do leczenia oszczędzającego z zastosowaniem procedury IORT kwalifikowano chore w stopniu zaawansowania klinicznego T1-2 NO-1 M0 (według systemu TNM AJCC 7 edycja), z potwierdzonym histologicznie rakiem gruczołu piersiowego oraz niepalpacyjnymi węzłami chłonnymi. Większość pacjentek miała inwazyjne zmiany o średnicy od 5 mm do 20 mm. Największy wymiar guza wyniósł u jednej chorej makroskopowo 3,5 cm (optymalnie największa średnica zmiany nie powinna przekraczać 3 cm), 15 chorych miało zmianę o średnicy powyżej 2 cm. Warunek konieczny kwalifikacji do leczenia oszczędzającego stanowił również odpowiedni margines chirurgiczny – minimum 2 mm. Nieistotny był natomiast stan receptorów

hormonalnych oraz HER-2. Wszystkie chore wyraziły świadomą zgodę na leczenie tego typu, istniała także możliwość całkowitego wycięcia zmiany.

Materiał tkankowy uzyskany w trakcie operacji oszczędzającej gruczołu piersiowego został przebadany w Zakładzie Patologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Ocena zawierała:

- opis makroskopowy badanego preparatu, w tym 3 wymiary (długość, szerokość i grubość) wyciętej tkanki, 3 wymiary guza nowotworowego, ocenę jedno- lub wielogniskowości, odległość guza od brzegów cięć chirurgicznych (tzw. margines makroskopowy), liczbę wyciętych węzłów chłonnych;
- rozpoznanie histopatologiczne z oceną typu histologicznego raka i jego stopnia złośliwości według Blooma-Richardsona oraz zmian miększu gruczołu nieobjętego procesem nowotworowym;
- ocenę zawartości dołu pachowego, w tym tkanki tłuszczowej, ewentualnie nacieków nowotworowych tkanki okołowęzłowej, całkowitej liczby wyciętych węzłów chłonnych oraz węzłów objętych przerzutami, w tym wielkości największego ogniska przerzutowego (mikroprzerzuty (<2 mm) i makroprzerzuty (>2 mm)) oraz naciekanie torebki węzłów chłonnych.

Dominującym utkaniem histopatologicznym w analizowanej grupie 150 chorych był przewodowy, inwazyjny rak piersi z komponentą in situ lub bez, co stanowiło 82% kobiet. Ocenę histopatologiczną zaprezentowano w tabeli 18.

Tabela 18. Ocena histopatologiczna materiału tkankowego w analizowanej grupie chorych uzyskanego w trakcie operacji chirurgicznej

<b>Histopatologia</b>	<b>Liczba chorych</b>
rak przewodowy	71
rak zrazikowy	2
rak przewodowy+DCIS (rak przewodowy „in situ”)	52
rak zrazikowy+LCIS (rak zrazikowy „in situ”)	1
DCIS (rak przewodowy „in situ”)	8
LCIS (rak zrazikowy „in situ”)	0
śluzowy, apokrynowy, inne	16

W skład badania histopatologicznego wchodziła również ocena immunohistochemiczna ekspresji receptorów dla hormonów płciowych (estrogenu i progesteronu). Siła tej cechy wyrażona jest w procentach od 0 do 100, w zależności od ilości wybarwionych komórek. Drugim ważnym elementem jest status receptora HER-2 oznaczany w podobny sposób. Wielkość tej cechy oceniono na 1, 2 lub 3 plusy, w zależności od intensywności wybarwienia błon komórkowych w preparacie pod mikroskopem świetlnym. Jeśli uzyskany wynik jest pośredni, na dwa plusy, należy wykonać test weryfikacyjny z wykorzystaniem sond molekularnych, tzw. technika FISH (fluorohybrydyzacja in situ). Konfiguracja receptorów na komórkach nowotworowych ma znaczenie prognostyczne oraz bezpośrednio wpływa na podejmowane leczenie uzupełniające. Wyniki ekspresji receptorów w analizowanej grupie chorych przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Ekspresja receptorów estrogenowych, progesteronowych w grupie 150 chorych

<b>Receptor Ekspresja</b>	<b>Receptor estrogenowy alfa liczba chorych [%]</b>	<b>Receptor progesteronowy liczba chorych [%]</b>
Brak	25 (16)	28 (18)
<10%	5 (0,3)	10 (0,6)
>75%	92 (61)	76 (50)
10-75%	28 (18)	36 (24)

Tabela 20. Ekspresja receptorów HER-2

<b>Ekspresja receptora HER-2 oznaczona metodą immunohistochemiczną</b>	<b>HER-2 liczba chorych [%]</b>
0	27 (18)
1+	66 (44)
2+; brak amplifikacji FISH	20 (13)
2+; amplifikacja FISH	9 (0,6)
3+	28 (18)

Z chwilą uzyskania ostatecznego wyniku histopatologicznego w trakcie spotkania zespołu interdyscyplinarnego do spraw leczenia chorych na raka gruczołu

piersiowego, w którym uczestniczą: patolog, radiolog, chirurg onkolog, onkolog radioterapeuta, onkolog kliniczny, podejmowana jest decyzja odnośnie dalszego leczenia chorej. W przypadku niekorzystnych czynników w końcowym raporcie histopatologicznym chore otrzymują chemioterapię w pierwszym etapie po zabiegu operacyjnym z IORT, a następnie poddawane są napromienianiu obszaru całego gruczołu piersiowego. W przypadku obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych chore otrzymują po zakończeniu teleradioterapii leczenie hormonalne – jako lek pierwszego rzutu stosowany jest Tamoksifen 20 mg raz na dobę, zaś lek drugiego rzutu to jeden z inhibitorów aromatazy. W razie potrzeby chore korzystały z zabiegów usprawniających w Zakładzie Rehabilitacji Wielkopolskiego Centrum Onkologii, mających za zadanie szybkie przywrócenie pacjentów do pełni aktywności po leczeniu.

Zastosowane leczenie systemowe przedstawiono w tabeli 20. Ponad połowa kobiet posiadała na powierzchni komórek nowotworowych receptory dla hormonów płciowych, co implikowało zastosowanie terapii hormonalnej. Niewielki odsetek pacjentek posiadał ekspresję receptora HER-2 na 3+ w badaniu immunohistochemicznym, natomiast terapię przeciwciałem monoklonalnym otrzymało 12 chorych, co stanowiło 8% badanej grupy. Wynikało to m.in. z faktu, iż do zastosowania tego typu leku minimalna wielkość guza powinna wynosić 1 cm.

Tabela 21. Zastosowane leczenie uzupełniające w grupie 150 chorych

<b>N = 150</b>	<b>Chemioterapia Liczba [%]</b>	<b>Hormonoterapia Liczba [%]</b>	<b>Trastuzumab (Herceptyna) Liczba [%]</b>
Tak	46 (31%)	122 (82%)	12 (8%)

### **3.2. Przygotowanie chirurgiczne do oszczędzającej operacji gruczołu piersiowego**

Na 14-16 godzin przed operacją wszystkie chore zostały poddane procedurom lokalizacyjnym z wykorzystaniem nośników radioizotopowych. Dla zmian palpacyjnych używano znacznika w celu wykonania biopsji węzła wartowniczego. W przypadku zmian nowotworowych niewyczuwalnych w badaniu klinicznym stosowano 2 znaczniki: jeden do lokalizacji ogniska pierwotnego, drugi

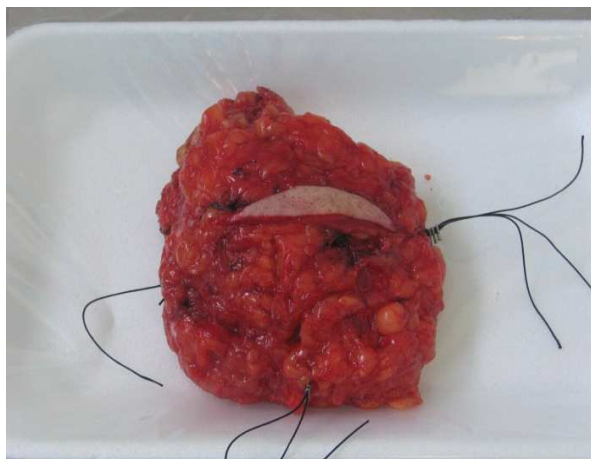


do przeprowadzenia biopsji węzła wartowniczego – tzw. technika SNOLL (z ang. *sentinel node and occult lesion localization*). Stosowane w tej procedurze radioizotopy różnią się między sobą wielkością cząsteczki białkowej skoniugowanej z radioaktywnym technetem:

- Tc-NC-nannokoloid ludzkiej albuminy, wielkość cząsteczki w przedziale 10-80 nm;
- Tc-MAA-makroagregaty ludzkiej albuminy, wielkość cząsteczki w przedziale 10-150 mikrometrów.

Najpierw, pod kontrolą USG, podawano do centrum guza Maasol, który ze względu na wielkość cząsteczki nie przenikał do naczyń chłonnych, pozostając w guzie. Ta część, tzw. ROLL, została omówiona we wstępie. Radioznacznik podawany w kolejnym etapie lub jako jedyny w przypadku zmian palpacyjnych to Nanocoll. Jego małe cząsteczki mogą wnikać w naczynia chłonne i przemieszczać się drogą chłonną. Znacznik podawano śródskórnio/podskórnio nad guzem. W dniu zabiegu rano wykonywana była limfoscyntygrafia, w której uwidaczniano miejsce podania znacznika w piersi oraz węzeł/węzły wartownicze w dole pachowym.

Następnie, w trakcie zabiegu operacyjnego, przy użyciu ręcznej sondy scyntylicyjnej określano lokalizację guza, który chirurg wycinał wraz z marginesem zdrowych tkanek. Po oznaczeniu stron preparatu operacyjnego w sposób umowny niciami i klipsami (zdjęcie 4) został on poddany ocenie radiologicznej (na podstawie wykonanego radiogramu) celem potwierdzenia lokalizacji guza w preparacie i oceny marginesów radiologicznych.



Zdjęcie 4. Preparat wyciętego guza nowotworowego wraz z marginesem zdrowych tkanek oznakowany w umowny sposób (nitki + klipsy)

W następnej kolejności preparat przekazywano jest do śródoperacyjnego badania histopatologicznego. Histopatolog dokonywał oceny wyciętego guza nowotworowego (wielkość, typ raka) wraz z określeniem wielkości marginesów wolnych od choroby. Za wystarczający uznawano margines co najmniej 2 mm oraz każdy wolny od strony powięzi mięśnia piersiowego większego oraz skóry. W wypadku niepewnego lub zbyt małego marginesu dokonywano radykalizacji zabiegu.

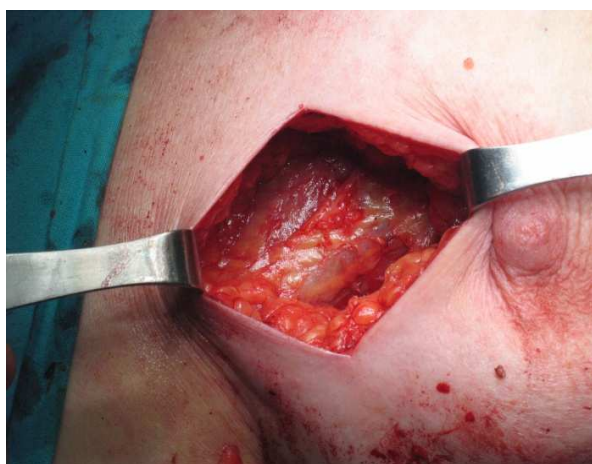
W całej analizowanej grupie, z powodu rozpoznania raka, jeszcze przed procedurą IORT, wykonywano biopsję węzła wartowniczego (w ramach SNOLL lub samodzielnie). Procedura polega na podaniu przed zabiegiem operacyjnym w okolicę otoczki brodawki gruczołu piersiowego lub nad guzem radioznacznika – izotopu technetu (Nanocoll), emitującego promieniowanie gamma o niskiej energii, który służy do znakowania nośnika, jakim jest koloidalna nanoalbumina. W miejscu najwyższej detekcji promieniowania, najczęściej w dole pachowym, ocenianej przy użyciu ręcznego licznika scyntylicyjnego wykonywane jest cięcie i pobiera się do badania śródoperacyjnego węzeł chłonny. Za węzeł wartowniczy uznawany jest ten o najwyższej radioaktywności. Po wycięciu węzła wartowniczego za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma dodatkowo ocenia się okolicę pachową w poszukiwaniu ewentualnych innych węzłów aktywnych promieniotwórczo (wychwyty określany jako ujemny wynosi <10% wychwyty węzła wartowniczego). Pobrane węzły wartownicze także przesyłano do śródoperacyjnego badania histopatologicznego. W przypadku uzyskania informacji o braku przerzutów w obrębie węzła wartowniczego po zaszcyciu rany operacyjnej procedura zostaje zakończona. W sytuacji dodatniego wyniku oraz obecności przerzutu w węzle wartowniczym wykonywana jest limfadenektomia pachowa.

### **3.3. Procedura radioterapii śródoperacyjnej (część chirurgiczna i radioterapeutyczna)**

Za zgodą lekarzy Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I z Izbą Przyjęć w rozprawie wykorzystano zdjęcia 4-7 oraz rycinę 7.

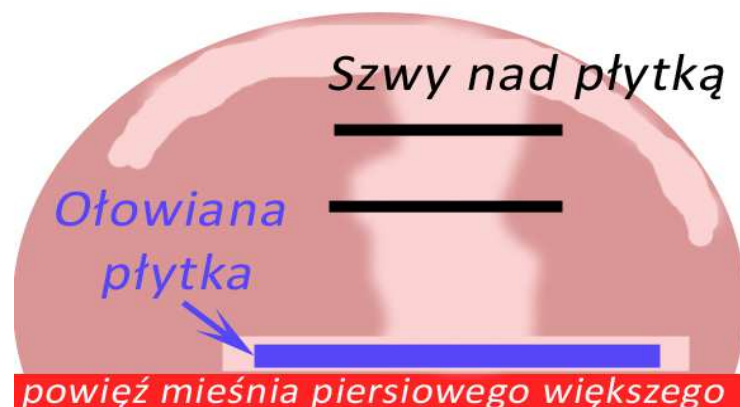
Leczenie odbywało się na sali operacyjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu z udziałem chirurgów z Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I z Izbą Przyjęć oraz lekarzy onkologów radioterapeutów z Oddziału Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej. Zastosowanie tej metody leczenia wymaga ścisłej współpracy chirurga onkologa, onkologa radioterapeuty, anestezjologa oraz fizyka

medycznego. Kluczowym momentem obok precyzyjnego wycięcia guza jest właściwe przygotowanie tkanek do napromieniania. Po lokalizacji miejsca położenia guza (w przypadku zmian niepalpacyjnych za pomocą ręcznej sondy scyntylicyjnej) chirurg wykonuje wrzecionowate cięcie skórne z pozostawieniem cienkiego paska skóry na preparacie w celu lepszej orientacji topograficznej (tzw. margines od skóry), następnie wycinany jest guz z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek od skóry do powięzi mięśnia piersiowego większego. W zależności od objętości wyciętego gruczołu jest to kwadrantektomia lub lumpektomia.



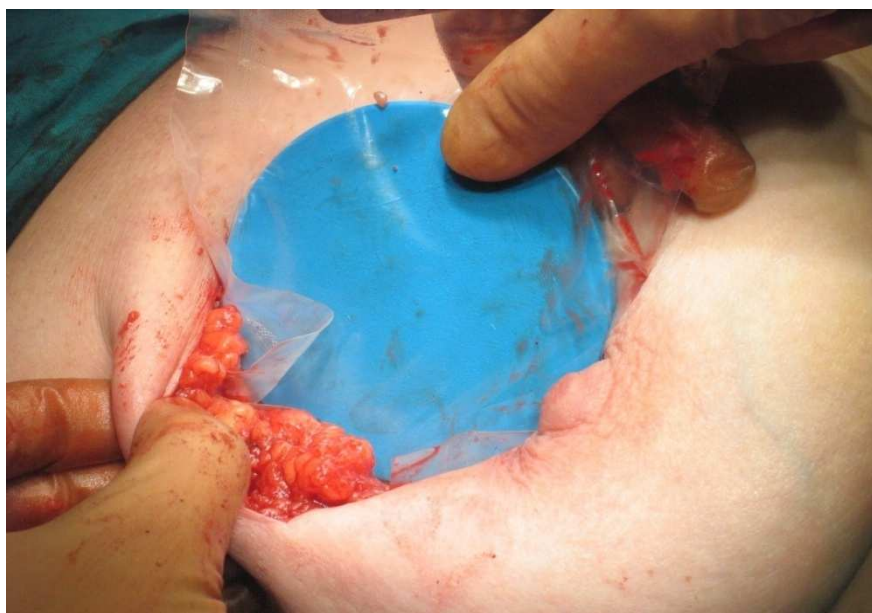
Zdjęcie 5. Widoczny mięsień piersiowy większy wraz z powięzią

Po kwadrantektomii przygotowuje się do napromieniania sąsiadujący z łożą, po wycięciu raka, gruczoł piersiowy. Najpierw odpreparowuje się gruczoł od skóry po 3-4 cm z każdej strony. Dzięki temu możliwe jest odsunięcie skóry od objętości napromienianej, dzięki czemu zostaje wyeliminowane ryzyko jej napromieniania (narząd krytyczny). Uzyskuje się w ten sposób znaczną ruchomość, co ułatwia przeprowadzenie pozostałych etapów leczenia. Następnie odpreparowuje się tkankę gruczołową od powięzi mięśnia piersiowego większego. Jest to niezbędne do aplikacji płytki ochronnej ołowiano-aluminiowej na powierzchni tego mięśnia (grubość 0,5-1,0 cm i średnica 5-10 cm) stanowiącej ochronę dla narządów krytycznych (płuca, serce, naczynia wieńcowe, żebra). Nad płytką zostaje zbliżona do siebie zmobilizowana tkanka gruczołu piersiowego łoży pooperacyjnej.



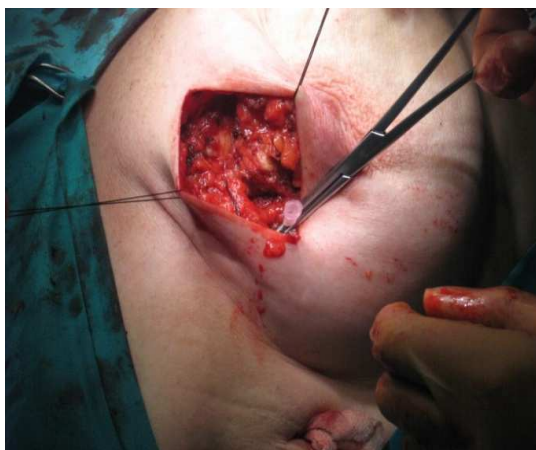
Rycina 7. Stosunek mięśnia i płytki względem siebie

Umieszczenie płytki w specjalnej ochronnej folii pozwala na przyszycie jej do powięzi mięśnia (zdjęcie 6). Jest to istotne w sytuacji zastosowania większych, ciężkich płytek w celu właściwego ich unieruchomienia.



Zdjęcie 6. Moment umieszczania płytki ochronnej

W taki sposób przygotowana łoża pooperacyjna gotowa jest do śródoperacyjnego napromienienia. Aby w odpowiedni sposób objąć izodozą referencyjną całą tkankę, należy bezwzględnie znać jej objętość. Pomiar grubości tkanki od powierzchni do płytki odbywał się na dwa sposoby. W pierwszym za pomocą igły dokonywano czterech pomiarów grubości i wyciągano średnią (zdjęcie 7). W drugiej metodzie wykorzystywano aparat do ultrasonografii i szacowano grubość za pomocą liniowej sondy.



Zdjęcie 7. Moment pomiaru grubości tkanek za pomocą igły

W zależności od wielkości guza i marginesu tkanek zdrowych dobierany jest odpowiedniej średnicy kolimator, aby napromienianiem objąć łożę po usuniętym guzie wraz z minimum 2-centymetrowym marginesem. Pole napromieniania powinno mieć promień większy od średnicy guza o około 1,5-2 cm, zatem dla guza o średnicy 2 cm wielkość aplikatora nie powinna być mniejsza niż 5 cm. Po prawidłowym umieszczeniu aplikatora i przymocowaniu go do stołu operacyjnego przez onkologa radioterapeutę (zdjęcie 8) w taki sposób, aby lustro znajdowało się idealnie równoległe do gantry, przystępuję się do napromieniania, które trwa około minuty.



Zdjęcie 8. Moment instalacji aplikatora do stołu operacyjnego

W trakcie procedury śródoperacyjnej radioterapii wykorzystywano różne kolimatory (tabela 22, zdjęcie 9), które różniły się między sobą średnicą oraz kątem ścięcia. Dobór uzależniony był od objętości i lokalizacji napromienianych tkanek łoża pooperacyjnej. W celu zapewnienia optymalnego objęcia izodozą referencyjną objętości

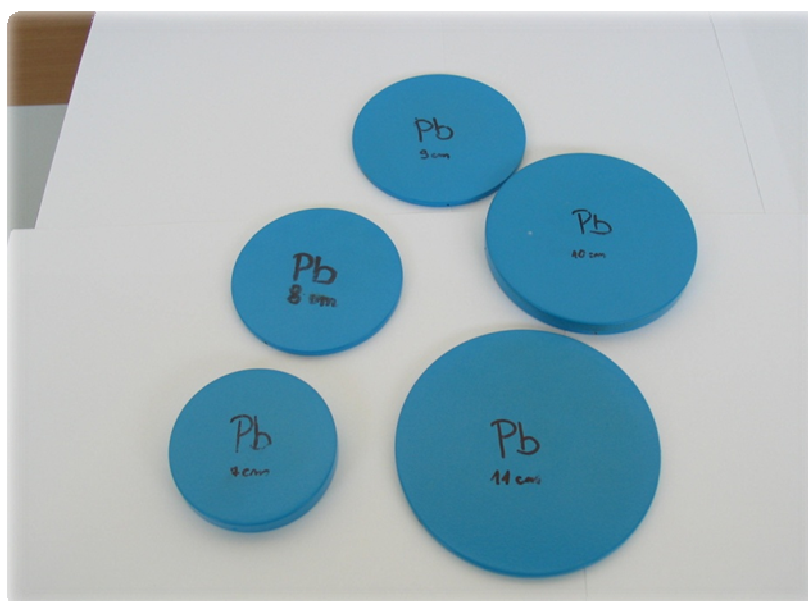
napromienianej w uzasadnionych sytuacjach użyto plastikowej płytki (bolus) u 40% chorych. U każdej pacjentki zastosowano ołowiano-aluminiową płytkę ochronną (zdjęcie 10) w celu ochrony narządów krytycznych przed nadmierną ekspozycją na promieniowanie jonizujące (serce, żebra, płuca).

Tabela 22. Parametry kolimatora, bolusów i osłon stosowanych w trakcie procedury IORT

<b>Kolimator</b>	
<b>∅</b>	4,0-6,0 cm
<b>ścięcie</b>	0-30°
<b>Bolus (zastosowano u 40% chorych)</b>	
<b>Grubość</b>	0,5-1 cm
<b>Osłona ściany klatki piersiowej płytką Pb/Al 0,5-1 cm</b>	
<b>∅</b>	5-10 cm
<b>grubość</b>	0,5-1 cm

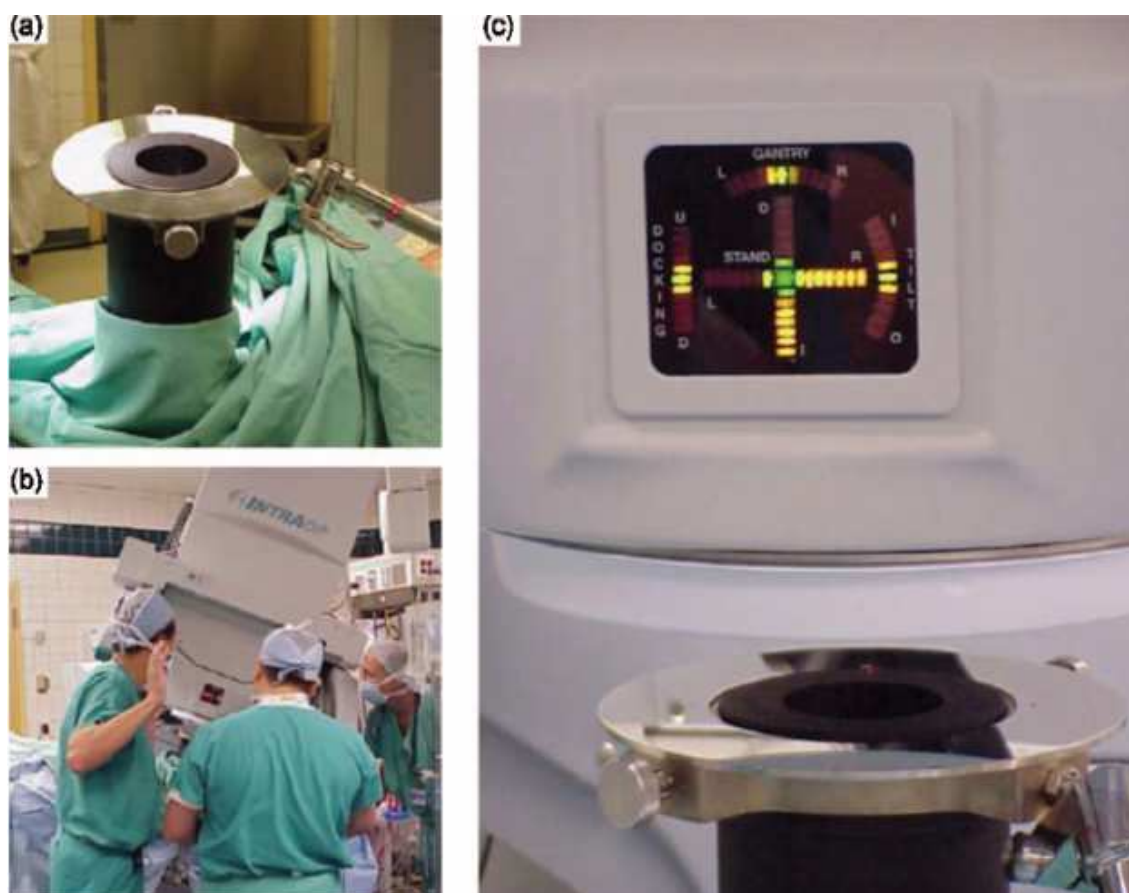


Zdjęcie 9. Zestaw kolimatorów



Zdjęcie 10. Zestaw płytek ochronnych

Proces dopasowywania kolimatora do głowicy aparatu określany jest mianem dokowania. Za jego precyzję odpowiada zestaw odpowiednio wykalibrowanych laserów oraz interfejs graficzny w postaci układu współrzędnych (zdjęcia 11 i 12).



Zdjęcie 11. Moment dokowania aplikatora do głowicy akceleratora



Zdjęcie 12. Moment dokowania aplikatora do głowicy akceleratora

We współpracy z fizykiem medycznym onkolog radioterapeuta wybiera odpowiednią energię wiązki elektronowej, grubość bolusa, dawkę promieniowania oraz czas ekspozycji w taki sposób, aby napromienić jednorodnie, zmierzoną wcześniej, objętość tkankową łoży. Na tym etapie leczenia za pomocą śródoperacyjnej radioterapii ważna jest współpraca z anestezjologiem, który zmniejsza ruchomość oddechową klatki piersiowej chorej i tym samym umożliwia odpowiednie ułożenie lustra kolimatora względem głowicy akceleratora. Po zakończeniu napromieniania usuwa się aplikator, szwy i płytkę ochronną (zdjęcie 13). Na zakończenie chirurg zaszywa warstwowo ranę, dbając o utrzymanie właściwego efektu kosmetycznego.



Zdjęcie 13. Zaszyta rana po usunięciu aplikatora, szwów i płytki ochronnej

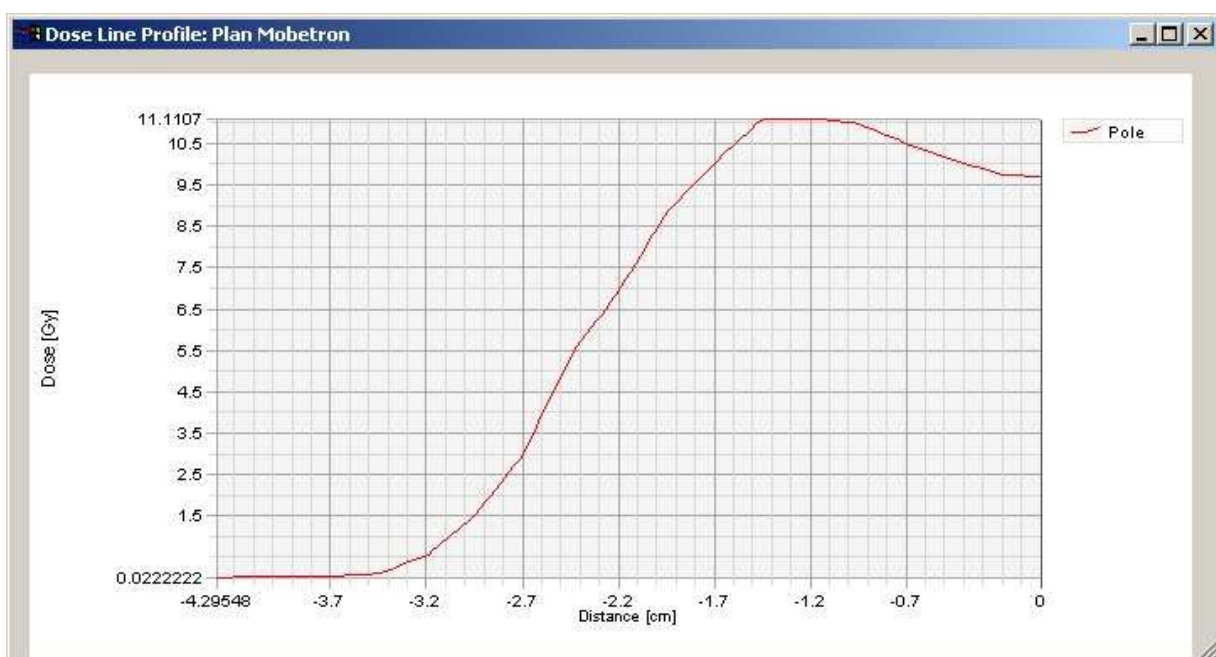


W Wielkopolskim Centrum Onkologii radioterapia śródoperacyjna odbywa się przy użyciu akceleratora liniowego Mobetron (IntraOP Medical Inc., Santa Clara, CA) generującego megawoltowe promieniowanie elektronowe (zdjęcie 14). System składa się z trzech niezależnych modułów: konsoli sterującej, części zasilająco-obliczeniowej oraz samego aparatu. Aby uzyskać odpowiednią energię wiązki elektronowej, stosuje się dwa równoległe do siebie ułożone przyspieszacze liniowe (długość fali: 3 cm, częstotliwość: 10 GHz). Konstrukcja ta eliminuje potrzebę zastosowania magnesu uginającego, co wpływa na redukcję przecieku fotonowego [74]. Zastosowanie wiązki elektronowej zapewnia wysoką jednorodność rozkładu dawki w objętości napromienianej. Proces planowania oraz napromieniania chorej przeprowadzany jest na sali operacyjnej w trakcie trwania zabiegu radiochirurgicznego po zdefiniowaniu objętości napromienianej i umieszczeniu aplikatorów/kolimatorów w ranie pooperacyjnej. Pozwala to na uniknięcie błędów geograficznej lokalizacji łoża po usuniętym guzie i odpowiednie napromienianie chorej. Na łożę po wyciętym guzie dostarczana jest jednorazowa dawka 10 Gy przy użyciu wiązki elektronowej 4 MeV, 6 MeV, 9 MeV lub 12 MeV o zasięgu terapeutycznym do 4 cm. Moc wiązki promieniowania wynosi 10 Gy/min. Pozwala to na uzyskanie bardzo jednorodnej dawki w zakresie 10-25 Gy w pojedynczej frakcji [75]. Dawkę specyfikuje się na objętość izodozy referencyjnej obejmującej 90% dawki zadanej.

W grupie badanej średnia grubość napromienianych tkanek wyniosła 2 cm w przedziale od 1 cm do 3 cm. Dawka zawsze wynosiła 10 Gy na objętość PTV, przy zastosowaniu wiązki elektronowej w przedziale energetycznym 4-12 MeV. Moc dawki wynosiła 1000 jednostek monitorowych na minutę. Współczynnik normalizacji pola wyniósł 100% wagi pola 1 (tabela 23). Tak duża moc dawki umożliwia dostarczenie wysokiej dawki w krótkim czasie, znacznie ułatwiając komfort przeprowadzanej procedury. Wiązka elektronowa cechuje się zmniejszaniem obszaru narastania dawki w funkcji głębokości wraz ze wzrostem energii. Cecha ta pozwala na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w objętości napromienianej przy niewielkim ryzyku wystąpienia obszarów niedopromienionych i tych ze zbyt wysoką dawką promieniowania. Doskonałym współczynnikiem opisującym ww. zależność jest współczynnik jednorodności, który dla wiązek elektronowych zbliża się do wartości 1.



Rycina 8. Rozkład dawki wiązki elektronowej w radioterapii śródoperacyjnej



Rycina 9. Zależność dawki od głębokości dla wiązki elektronowej liczonej w osi

Tabela 23. Średnie wartości parametrów wiązki elektronowej podczas IORT

<b>Dawka IORT 10 Gy</b>	wiązka elektronów – 4-12 MeV
<b>Średnia głębokość napromienianych tkanek</b>	2 cm (1-3 cm)
<b>Moc dawki</b>	1000 MU/min
<b>Współczynnik normalizacji pola</b>	100,0%
<b>Współczynnik wagi pola</b>	1.000



Zdjęcie 14. Mobetron, aparat terapeutyczny

W przeprowadzonych badaniach, których wyniki zostały opublikowane w rozprawie doktorskiej Marcina Litoborskiego [76], wykazano, że zastosowanie osłony aluminiowo-ołowianej skutecznie zasłania narządy krytyczne pod warunkiem, że wielkość osłony została odpowiednio dobrana do średnicy aplikatora oraz zweryfikowano jej ułożenie względem napromienianych tkanek.

W celu dokonania obliczeń i oszacowania dawki przenikającej przez płytkę ochronną zastosowano film Gaftchromic EBT2 firmy ISP umieszczany pod płytką w tkankach chorej. Film ten wykazuje się cechami umożliwiającymi jego użycie (nie wymaga obróbki fotochemicznej, odporny na wpływ wody, istnieje możliwość jego cięcia na mniejsze kawałki, nie wchodzi w reakcję ze sztucznym światłem). Tak napromienione filmy były następnie skanowane, zaś za pomocą specjalnej aplikacji i algorytmu obliczeniowego określano dawkę pochłoniętą przez film i tym samym przepuszczoną przez płytkę ochronną.

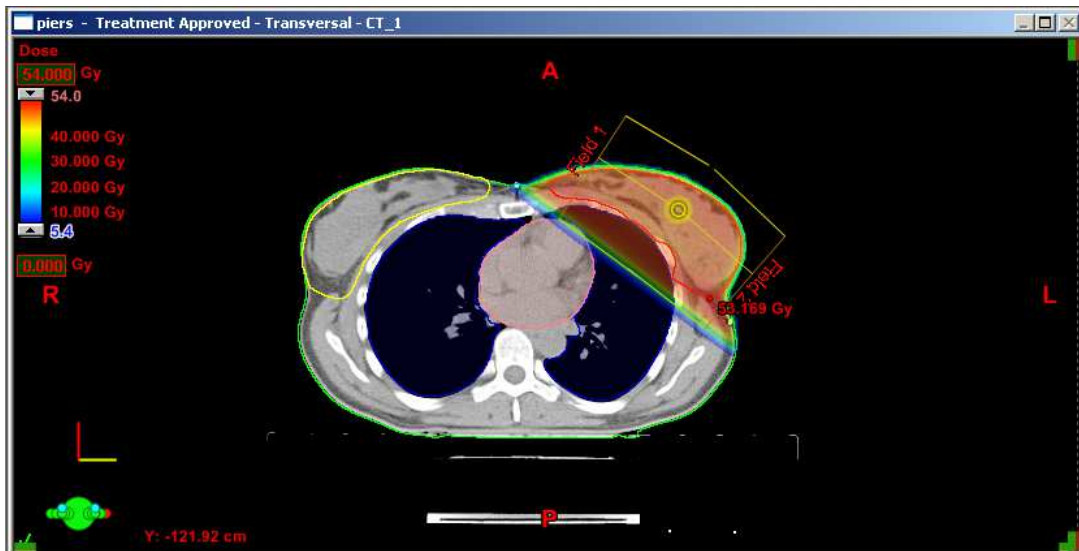
### **3.4. Teleradioterapia na cały gruczoł piersiowy**

U wszystkich chorych po operacji z IORT zastosowano teleradioterapię na cały gruczoł piersiowy. Leczenie odbywało się w pozycji na plecach z zastosowaniem klasycznego zestawu do unieruchomienia (zdjęcie 17). Kliniczny obszar leczenia CTV

(z ang. *clinical target volume*) obejmował cały gruczoł piersiowy. W przypadku zajęcia trzech lub więcej węzłów chłonnych dołu pachowego oraz w sytuacji przekroczenia przez komórki nowotworowe torebki węzła obszar CTV powiększany był o objętość zajętego dołu pachowego razem z okolicą nadobojczykową po tej samej stronie (wg wytycznych Polskiej Unii Onkologii). Napromienianie przeprowadzono przy użyciu dwóch wiązek skośnych (pola tangencjalne) o energii 6 MeV (zdjęcie 16), wytwarzanych w akceleratorze liniowym Clinac, w 25 frakcjach do dawki całkowitej 50 Gy przez 5 tygodni. W przypadku piersi o dużych rozmiarach istniała konieczność zastosowania większych energii, rzędu 10 MeV i wyższych, lub w skojarzeniu z wiązkami o energii 6 MeV. Pozwalało to na uzyskanie maksymalnej wartości niejednorodności rozkładu dawki w obszarze PTV na poziomie 110%. W razie konieczności napromienienia węzłów chłonnych nadobojczykowych i górnych pięter pachy konieczne stało się dodanie trzeciego skośnego pola. Aby uniknąć zjawiska nakładania się wiązek, najczęściej stosowana była technika izocentryczna.



Zdjęcie 15. Przykładowy plan teleradioterapii konformalnej 3D-CRT raka piersi



Zdjęcie 16. Dwa tangencjalne pola fotonowe



Zdjęcie 17. Standardowe ułożenie chorej w trakcie radioterapii na stole terapeutycznym

### 3.5. Badania kontrolne po zakończeniu leczenia lokoregionalnego

Wszystkie badania kontrolne na potrzeby niniejszej publikacji wykonywano według ścisłego schematu przedstawionego w tabeli 23. W pierwszym miesiącu oraz po pół roku od zakończenia teleradioterapii u każdej pacjentki przeprowadzono badanie kliniczne. W ramach rutynowej obserwacji chorej po leczeniu badanie lekarskie przeprowadzano co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata. Badanie mammograficzne oraz USG gruczołów piersiowych wykonano po roku, następnie kontynuowano kontrolę

mammograficzną oraz ultrasonograficzną wraz z badaniem fizykalnym co 12 miesięcy. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, USG jamy brzusznej wykonywano raz w roku, podobnie jak badania laboratoryjne, w tym ocenę stężenia markera Ca 15,3. W wątpliwych przypadkach chore były kierowane na dodatkowe badania poza przedstawionym schematem. Na podstawie informacji płynących z zaprezentowanych badań oceniono zagadnienie wznowy miejscowej oraz przerzutów odległych.

Tabela 24. Schemat wykonywanych badań w trakcie obserwacji

	Miesiąc	6 miesiący	12 miesiący	2 lata	3 lata	4 lata
<b>Badanie podmiotowe i przedmiotowe</b>	X	X	X	X	X	X
<b>USG piersi</b>	–	–	X	X	X	X
<b>USG jamy brzusznej</b>	–	–	X	X	X	X
<b>Badania laboratoryjne</b>	–	–	X	X	X	X
<b>Mammografia</b>	–	–	X	X	X	X
<b>RTG klatki piersiowej</b>	–	–	X	X	X	X

### 3.6. Ocena wyglądu leczonych gruczołów piersiowych

W 1., 6., 12., 24. i 36. miesiącu po zakończeniu teleradioterapii każdej chorej wykonano dwa zdjęcia fotograficzne gruczołów piersiowych: z przodu oraz z boku, ze zbliżeniem na bliżną pooperacyjną. Efekt kosmetyczny został oceniony na podstawie 5-punktowej skali Harrisa w wersji zmodyfikowanej przez Limbergena [79]. Zgodnie z protokołem skali ocena dokonana została przez dwóch lekarzy według poniższych zasad.

**E0: Doskonały:** Brak widocznych cech wskazujących na przebyte leczenie. Obie piersi wyglądają tak samo.

**E1: Dobry:** Niewielkie zmiany dotyczą pigmentacji, widocznej blizny, punktowych teleangiektazji.

**E2: Umiarkowany:** Widoczny wyraźny ubytek w piersi powodujący zmianę kształtu, przemieszczenie kompleksu otoczka-brodawka lub akceptowalne zmiany skórne.

**E3: Zły:** Znacznego stopnia retrakcja, zwłóknienie, nasilona teleangiektazja.

**E4: Powikłania:** Martwica skóry.

Efekt kosmetyczny przeprowadzono na podstawie oceny lekarskiej w ww. interwałach czasowych, co umożliwiło ocenę jego dynamiki w czasie.

### **3.7. Ocena odczynów wczesnych i późnych radioterapii**

Analizę odczynów wczesnych przeprowadzono przy użyciu skali CTCAE v 3.0 (z ang. *Common Terminology Criteria of Adverse Events*) (załącznik nr 2). W odczynach wczesnych analizę wykonano w 1. miesiącu i po 6 miesiącach od zakończenia radioterapii. Oceniano toksyczność ze strony skóry (nasilenie zapalenia związanego z promieniowaniem jonizującym), dolegliwości bólowe. W celu oceny istotności statystycznej zmiany odsetka występowania poszczególnych odczynów wczesnych w badanym czasie, zastosowano test Mantel-Haenszela. Odczyny późne oceniono, używając skali LENT-SOMA (z ang. *Late Effects in Normal Tissues – Subjective, Objective, Management and Analytic*) (załącznik nr 3) [77]. Przy ocenie odczynów późnych analizę wykonano co najmniej 12 miesięcy od zakończenia radioterapii. Skala ta ocenia 12 cech punktowanych w zależności od nasilenia od 1 do 4. Są to w kolejności: odczucie bólu, obrzęk, włóknienie, teleangiektazje, obrzęk ramienia (obwód), retrakcja/atrofia, owrzodzenie. Osobno oceniano elementy związane z potrzebą leczenia bólu, obrzęku piersi, ramienia, atrofii i owrzodzenia. Liczba 0 oznacza całkowity brak toksyczności.

### **3.8. Ocena jakości życia na podstawie wypełnianych kwestionariuszy**

Podczas każdej wizyty chore wypełniały ankietę dotyczącą jakości życia związanej z chorobą (ankieta QLQ-C30) oraz ankietę odnoszącą się do oceny gruczołu piersiowego wraz z oceną efektu kosmetycznego (QLQ-BR23) opublikowane przez EORTC (z ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Należy w tym miejscu wspomnieć, że liczba chorych wypełniających ankietę malała wraz z czasem obserwacji, co niewątpliwie miało swój wpływ na uśrednione wyniki uzyskane w poszczególnych modułach kwestionariusza. Ankieta QLQ-C30 to rezultat trwających ponad dekadę wielośrodkowych badań nad jakością życia chorych. Od czasu jej opublikowania (1993 rok) znalazła zastosowanie w wielu badaniach klinicznych i publikacjach. W niniejszej pracy wykorzystano broszurę w wersji 3.0. QLQ-C30. Jest ona zbudowana zarówno ze skal wieloczynnikowych, jak i skal

jednoczynnikowych. Zawiera 5 skal czynnościowych, 3 skale objawów choroby, jedną oceniającą ogólną jakość życia (QoL, z ang. *quality of life*) oraz 6 oceniających pojedyncze aspekty. Wszystkie wyniki przedstawia się w skali punktowej w zakresie 0-100; im wyższy wynik, tym wyższy poziom odpowiedzi. Dlatego dla skal czynnościowych oznacza to lepsze funkcjonowanie danej cechy, dla jakości życia wyższy jej poziom, dla skali objawów choroby bardziej nasilone oznaki.

Dla każdej z analizowanych cech w ankiecie wyznacza się w pierwszej kolejności średnią (tzw. Raw Score, RS). Następnie, w zależności od rodzaju skali, używa się specjalnego wzoru, aby wykonać przekształcenie liniowe w celu wystandaryzowania końcowego wyniku, tak by mieścił się w zakresie 0-100 [78].

Dla skal czynnościowych:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

Dla skal objawowych i związanych z ogólną jakością życia:

$$Score = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

„Range”, czyli zakres, to różnica skrajnych wartości w danej skali. Jeśli np. ankietowane mogą odpowiedzieć na dane pytanie, przyznając punkty 1-7, wartość „range” wyniesie  $7 - 1 = 6$ .

Dokonano również analizy statystycznej ankiet z wykorzystaniem programu STATISTICA firmy StatSoft. Za pomocą testu Friedmana zbadano istotność statystyczną zmian w odpowiedziach ankietowanych na poszczególne pytania: miesiąc po zakończeniu radioterapii, 6 miesięcy, rok, 2 lata, 3 lata oraz 4 lata. Poziom istotności statystycznej przyjęto na poziomie wartości  $p=0,05$ .



## 4. Wyniki

### 4.1. Wyniki analizy parametrów fizycznych związanych z napromienianiem śródoperacyjnym

Czynnikiem decydującym o wyborze parametrów wiązki elektronowej (energia, średnica wiązki) podczas procedury śródoperacyjnej radioterapii była wielkość objętości napromienianej (PTV). Średnia objętość PTV w grupie 150 chorych wyniosła 42,5 cm<sup>3</sup> (od 15,0 cm<sup>3</sup> do 92,1 cm<sup>3</sup>). Średnia grubość tkanek poddanych napromienianiu była równa 2,1 cm (0,8 cm – 3,0 cm), co wpływało na wielkość energii wiązki elektronów zastosowanych w radioterapii. Analizę używanych energii wiązek przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Energie wiązek elektronowych stosowanych podczas śródoperacyjnej radioterapii

Energia wiązki [MeV]	Liczba chorych	% chorych
4	22	14
6	88	58
9	31	20
12	9	6

Najczęściej stosowaną energią wiązki elektronów było 6 MeV, którą leczono 88 chorych (58%), zaledwie u 6% chorych stosowano energię wiązki 12 MeV. Dawkę 10 Gy specyfikowano na izodozę referencyjną 90%, która obejmowała całą objętość napromienianą PTV.

Na wymiary pola wiązki (średnicę) wpływ miał rozmiar guza nowotworowego oraz wielkość marginesów chirurgicznych, co bezpośrednio przekładało się na zastosowany kolimator (parametry kolimatorów przedstawiono w poprzednim rozdziale). Analizę zastosowanych aplikatorów (średnicę aplikatora równą średnicy wiązki oraz kąt ścięcia przylegającej do objętości napromienianej części aplikatora) zaprezentowano w tabelach 26 i 27.

Tabela 26. Średnice aplikatorów zastosowanych w śródoperacyjnej radioterapii

Średnica aplikatora [cm]	Liczba chorych	% chorych
4	23	15
5	81	54
6	38	25
7	8	5

Jako że najczęstsze wymiary guza nowotworowego mieściły się w pierwszym i drugim stopniu zaawansowania, w myśl klasyfikacji TNM najczęściej stosowany do leczenia był aplikator o średnicy 5 cm (u 54% chorych), a tylko u 5% chorych zastosowano aplikator o średnicy 7 cm.

Tabela 27. Charakterystyki aplikatorów – kąt ścięcia

Kąt aplikatora [°]	Liczba chorych	% chorych
0	48	32
15	62	41
30	40	26

Z uwagi na dominującą lokalizację zmiany nowotworowej (w kwadrantach zewnętrznych gruczołu piersiowego) najczęściej używano aplikatora o kącie ścięcia 15 stopni. Miało to istotny wpływ na redukcję przecieku wiązki elektronowej wokół krawędzi aplikatora i tym samym ochronę ściany klatki piersiowej przed nadmierną ekspozycją na promieniowanie jonizujące.

W celu ochrony narządów krytycznych, takich jak serce, żebra, płuca, przed otrzymaniem nawet niewielkiej dawki promieniowania stosowano specjalne osłony ołowiano-aluminiowe umieszczane pomiędzy napromienianą łożą (PTV) a mięśniem piersiowym, których średnica uzależniona była od wielkości pola wiązki. Średnice osłony przewyższały o 1 cm średnicę kolimatora. Analizę stosowanych osłon w radioterapii śródoperacyjnej przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Średnica osłony stosowanej w śródoperacyjnej radioterapii

Średnica płytki [cm]	Liczba chorych	% chorych
5	1	0,6
6	35	23
7	54	36
8	41	27
9	11	7
10	8	5

Najczęściej stosowaną była osłona o średnicy 7 cm, którą użyto u 54 chorych, co stanowiło 36% ze 150-osobowej grupy badanej. Grubość założonych osłon wiązała się z zastosowaną energią wiązki (tabela 29). W przeważającej części optymalna grubość zastosowanej osłony wynosiła pół centymetra (u 128 chorych).

Tabela 29. Grubość osłony ołowiano-aluminiowej

Grubość osłony [cm]	Liczba chorych	% chorych
0,5	128	85
1	22	15

W celu poprawy jednorodności rozkładu dawki i właściwego objęcia objętości tarczowej (PTV) izodozą 90%, u 40% chorych użyto bolus, którego grubość była uzależniona od parametrów stosowanej wiązki elektronowej. Analizę tę przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Grubość bolusa

Grubość bolusa [cm]	Liczba chorych	% chorych
Nie stosowano	90	60
0,5	44	29
1	16	11

Warunki poprawy jednorodności rozkładu dawki zostały zrealizowane u większości chorych bolusem o grubości 0,5 cm.

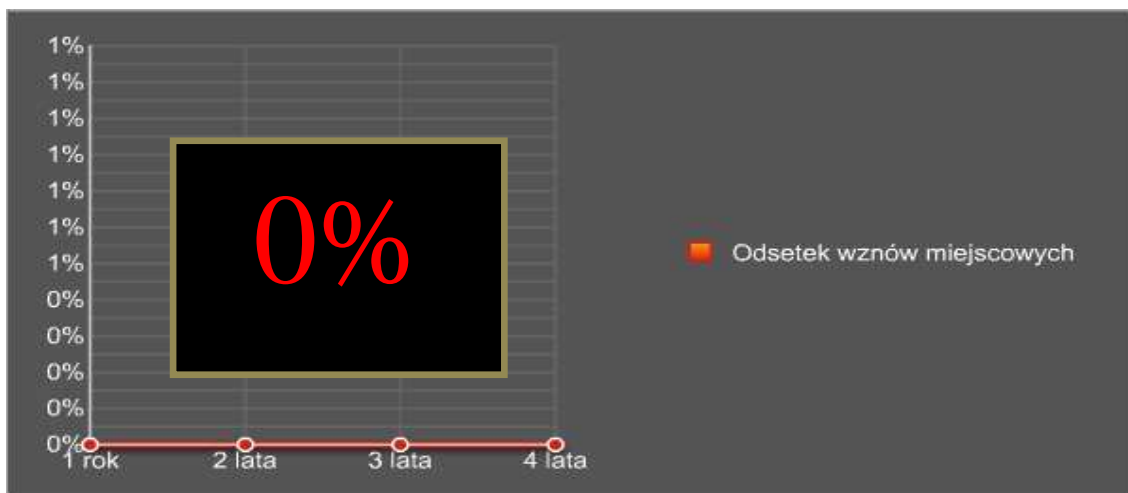
## 4.2. Wyniki leczenia

W średnim okresie obserwacji wynoszącym 35 miesięcy (od 18 m-cy do 66 m-cy) nie zaobserwowano żadnej wznovy miejscowej w analizowanej grupie 150 chorych (rycina 10).

Półtora roku od zakończenia radioterapii u jednej chorej rozpoznano przerzut w wątrobie potwierdzony w badaniu histopatologicznym. Chora otrzymała chemioterapię, żyje w okresie prowadzonej obserwacji bez wznovy miejscowej.

Druga pacjentka, u której także nie stwierdzono wznovy miejscowej procesu nowotworowego, zmarła po 18 miesiącach od zakończenia teleradioterapii z powodu drugiego nowotworu złośliwego płuca (potwierzonego w badaniu histologicznym). Obecnie żyje 149 chorych.

U 23 chorych z powodu podejrzanych/niejednoznacznych zmian w badaniach obrazowych gruczołów piersiowych wykonano miejscowe wycięcie zmian chorobowych lub biopsje (gruboigłową próżniową lub cienkoigłową). We wszystkich przypadkach klinicznych stwierdzono wyłącznie obecność zmian łagodnych (mastopatia, zwłóknienie skóry, martwica tłuszczowa popromienna).

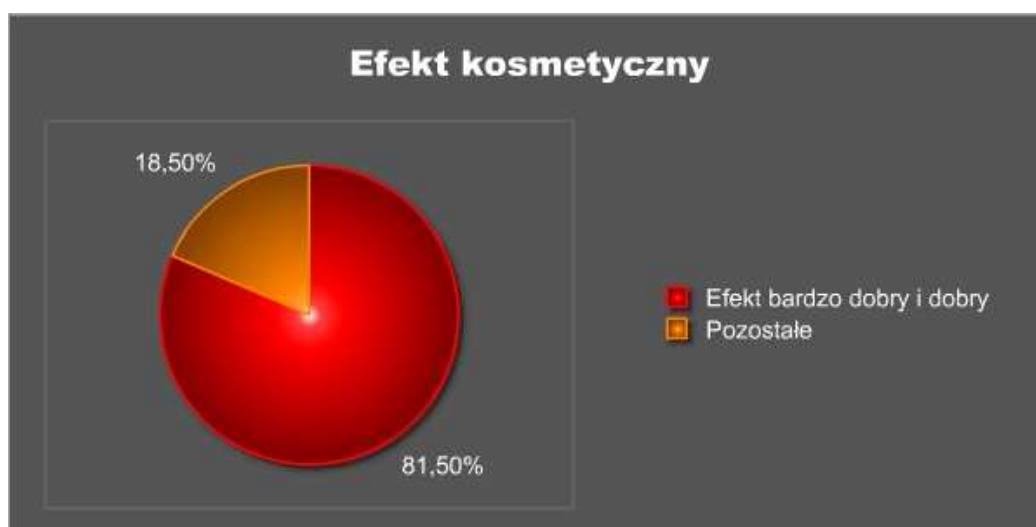


Rycina 10. Odsetek wznów miejscowych w okresie obserwacji

Okres obserwacji w przypadku chorych na raka gruczołu piersiowego jest krótki i wynosi średnio 35 miesięcy.

### 4.3. Ocena efektu kosmetycznego

Na końcowy efekt kosmetyczny leczonego miejscowo gruczolę piersiowego ma wpływ wypadkowa działania zastosowanego leczenia, chirurgii, radioterapii i terapii systemowej. Ocenę efektu kosmetycznego przeprowadzało niezależnie dwóch lekarzy w określonych przedziałach czasowych, opierając się na skali Harrisa/Limbergena. Pierwszą ocenę efektu dokonano po miesiącu od zakończenia teloradioterapii. Wyniki analizy przedstawiono na rycinie 11.



Rycina 11. Wynik efektu kosmetycznego leczenia w badanej grupie chorych miesiąc po zakończeniu radioterapii (na podstawie skali Harrisa w modyfikacji Limbergena)

U 81,5% chorych wygląd gruczolę piersiowego oceniono jako bardzo dobry (EO) i dobry (E1), jedynie u 18,0% chorych uznano efekt kosmetyczny za umiarkowany (E2) (zdjęcia 18-20). U jednej chorej wynik oceniono jako zły z uwagi na znacznego stopnia retrakcję (zdjęcie 21). Nie stwierdzono wyniku E4 (bardzo złego).

Obserwację efektu kosmetycznego dokonano jeszcze czterokrotnie, w myśl tych samych zasad, wraz z dokumentacją fotograficzną, ostatnią w 36. miesiącu obserwacji. Wyniki wszystkich obserwacji zaprezentowano w tabeli 31.

Tabela 31. Rozkład wyników efektów kosmetycznych gruczołu piersiowego w okresie 3-letniej obserwacji na podstawie skali Harrisa w modyfikacji Limbergena

<b>Skala Harrisa-Limbergena</b>	<b>Odsetek chorych miesiąc po zakończeniu radioterapii</b>	<b>Odsetek chorych 6 m-cy po zakończeniu radioterapii</b>	<b>Odsetek chorych rok po zakończeniu radioterapii</b>	<b>Odsetek chorych 2 lata po zakończeniu radioterapii</b>	<b>Odsetek chorych 3 lata po zakończeniu radioterapii</b>
E0	36	39	41	43	48
E1	45,5	47	46	42	39
E2	18	16	13	12	13
E3	0,6	0	0	0	0

Zaobserwowano wzrost odsetka chorych, u których stwierdzono bardzo dobry i dobry efekt kosmetyczny (E0 i E1) po leczeniu gruczołu piersiowego w okresie obserwacji. Wzrost ten dotyczył przede wszystkim wyników bardzo dobrych (z 36% do 48% chorych), w mniejszym stopniu chorych, u których wynik leczenia oceniono jako dobry. W miarę upływu czasu od zakończenia leczenia stwierdzono zmniejszenie odsetka chorych kwalifikowanych do grupy z umiarkowanym wynikiem kosmetycznym – spadek z 18% do 13% chorych. Nastąpiła także poprawa w wyglądzie gruczołu piersiowego u chorej w okresie obserwacji zakwalifikowanym pierwotnie jako zły.

Niezależnie ocenę efektu kosmetycznego dokonały same chore z użyciem narzędzia w postaci kwestionariuszy EORTC, których wyniki opisane zostały w następnym podrozdziale.



Zdjęcie 18. Pacjentka z uzyskanym wynikiem kosmetycznym E0



Zdjęcie 19. Pacjentka z uzyskanym wynikiem kosmetycznym E1



Zdjęcie 20. Pacjentka z uzyskanym wynikiem kosmetycznym E2



Zdjęcie 21. Efekt kosmetyczny oceniony na E3 ze względu na retrakcję prawej piersi



#### **4.4. Wyniki oceny jakości życia na podstawie ankiet wypełnianych przez chore**

W celu oceny jakości życia chore wypełniały ankiety EORTC (QOL-C30 oraz QLQ-BR23) zgodnie z interwałami czasowymi zapisanymi w metodyce. Wyniki pierwszej z nich – QOL-C30, przeznaczonej dla chorych na nowotwory złośliwe, przedstawione zostały w tabeli 32. Odpowiedzi zawarte w ankiecie podzielono na trzy moduły: dotyczący ogólnej jakości życia (QoL, z ang. *quality of life*), moduł funkcjonowania w różnych dziedzinach życia oraz moduł objawów związanych z poszczególnymi układami i narządami ciała ludzkiego. Ocena ogólnej jakości życia podana przez chore w 4-letnim okresie badanym kształtowała się (od 57,5 do 69) powyżej 60 punktów (w skali do 100) z wyjątkiem średnich wyników po 2 latach, które wynosiły 57,5. Uwagę zwraca podwyższenie oceny jakości życia w ostatniej próbie badanej (69,0 punktów) po 4 latach oraz to, że oceny w poszczególnych latach kształtowały się powyżej oceny referencyjnej przedstawionej w badaniu EORTC, która wynosiła 61,8 punktów. Zmiennie prezentują się wyniki odnoszące się do funkcjonowania chorych w różnych dziedzinach życia. Funkcjonowanie emocjonalne i poznawcze jest obniżone w analizowanej grupie chorych w porównaniu do analogicznych wyników zawartych w badaniu EORTC, natomiast aktywność fizyczna pozostaje na podobnym poziomie. Na uwagę zasługują wyższe oceny, aniżeli w cytowanym badaniu, podawane przez chore, a dotyczące funkcjonowania społecznego i w tzw. rolach, co może wiązać się z odmienną sytuacją materialną badanych kobiet w Polsce i niejednokrotnie wymuszoną koniecznością radzenia sobie w trudnej sytuacji.

Analiza dotycząca odpowiedzi chorych na występowanie niekorzystnych objawów ze strony narządów wewnętrznych i oceny stanu psychicznego wskazuje na częstsze występowanie tych symptomów w grupie badanej aniżeli w analogicznej analizie podawanej w uprzednio cytowanym badaniu. Dotyczyło to przede wszystkim zaburzeń snu, występujących zaparć, a także odczuwalnej duszności. Nie bez znaczenia wskazywane są przez chore znaczne trudności finansowe, które prawie dwukrotnie przewyższają wartości referencyjne EORTC w poszczególnych przedziałach czasowych.

Analiza wyników testu Friedmana ankiety QLQ-C30 wykazała szereg istotnych statystycznie różnic w odpowiedziach ankietowanych na zadane pytania w

poszczególnych przedziałach czasowych. Funkcjonowanie poznawcze chorych uległo znacznej poprawie w okresie od 3 do 4 lat od zakończenia leczenia (wzrost z 61,3 do 79 punktów). Zmiana ta była istotna statystycznie ( $p=0,0195$ ). Różnice istotne statystycznie dotyczyły także wystąpienia nudności i wymiotów. Zwraca uwagę wzrost punktacji po 6 miesiącach i 3 latach od zakończenia radioterapii, z 2,3 do 12,6. Nie wykazano różnic statystycznych w odpowiedziach na pytania dotyczących: ogólnej jakości życia, w obszarach funkcjonowania chorych m. in. fizycznego, funkcjonowania w rolach, emocjonalnego i społecznego. W pytaniach dotyczących wielkości nasilenia objawów takich jak: zmęczenie, ból, duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe, podobnie nie uzyskano różnic w odpowiedziach, które spełniały warunek istotności statystycznej.

Tabela 32. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 wraz z wynikami analizy statystycznej (wyniki istotne statystycznie powtórzono i wyłuszczone)

SKALA	Średnia po miesiącu	Średnia po 6 miesiącach	Średnia po roku	Średnia po 2 latach	Średnia po 3 latach	Średnia po 4 latach	Wartość referencyjna EORTC	Wartość p
Ogólna jakość życia	64,2	66	62	57,5	66,2	69	61,8	0,2143
Funkcjonowanie fizyczne	77	78,6	71	78,3	75,6	81	78,4	0,0242
Funkcjonowanie w rolach	81,3	85	85,3	89,6	84,3	90,2	70,9	0,0195
Funkcjonowanie emocjonalne	63,8	66	59,6	65,3	52	62	68,6	0,3969
Funkcjonowanie poznawcze	77,6	78	72,6	77	61,3 <b>61,3</b>	79 <b>79</b>	81,5	0,0195
Funkcjonowanie społeczne	79,6	84,3	85,3	78,6	81,3	86,2	77,0	0,0312
Symptomy – zmęczenie	37	36	39,6	36	39,6	40,2	33,3	0,7320
Symptomy – nudności i wymioty	5	2,3 <b>2,3</b>	8,66	7,7	12,6 <b>12,6</b>	9,2	7,7	0,0002

SKALA	Średnia po miesiącu	Średnia po 6 miesiącach	Średnia po roku	Średnia po 2 latach	Średnia po 3 latach	Średnia po 4 latach	Wartość referencyjna EORTC	Wartość P
Symptomy – ból	20,7	19,7	23,7	22,7	23	20,8	28,7	0,8887
Symptomy – duszność	21,3	19,7	25,3	26	29,3	27,2	18,1	07499
Symptomy – zaburzenia snu	43	45	39,3	48,3	62,7	54,8	29,8	0,0063
Symptomy – utrata apetytu	20,3	17	18,7	11	18,7	16,2	18,5	01591
Symptomy – zaparcia	26,3	24,7	30	30	37,7	32,6	17,4	0,3677
Symptomy – biegunka	5,3	8,7	8,7	5	10,3	9,2	5,9	0,3370
Symptomy – trudności finansowe	27	22,3	29,3	20	37,7	39,2	18,3	01880

Ocenę jakości życia chorych na raka piersi oparto na wynikach specjalnie dla nich przeznaczonych ankiety QLQ-BR23. Pierwszym analizowanym zagadnieniem była ocena obrazu własnego ciała, która wypadła na poziomie pomiędzy 70-80 punktów, jednakże nieco niższym od wartości referencyjnych EORTC. Drugi moduł w ankiecie stanowiła ocena życia seksualnego; według wyników ankiety jest zbliżona do kobiet w badaniu referencyjnym, uwagę zwraca jednak obniżona satysfakcja seksualna (kształtowała się na poziomie 8-37 punktów, przy wartości referencyjnej 53,1 EORTC). Korzystnie przedstawia się odpowiedź na pytanie dotyczące planów na przyszłość. W miarę upływu lat od rozpoczęcia leczenia wzrasta liczba pozytywnych odpowiedzi (od 34,2 punktów do 40,1). W tej kwestii ocena analizowanych kobiet wykazuje podobieństwo do cytowanego badania. Problemem są dolegliwości związane z leczeniem systemowym, istotnie bardziej nasilone aniżeli wyniki u kobiet EORTC. Wyniki wskazują, że dolegliwości te w ocenie chorych są dwukrotnie bardziej nasilone (29,8-33,6 w analizowanej grupie, 15,5 w EORTC). Podobne wyniki połączone są z dolegliwościami związanymi z okolicą napromienianej piersi, co powiązane jest

z procesem rehabilitacji, i mają one tendencję malejącą (32,3 po miesiącu i 17,2 w ostatniej ocenie ankietowej). Niekorzystnie w odpowiedziach ankietowych przedstawiał się problemem związany z wypadaniem włosów, znacznie większy niż w grupie EORTC (od 13,1 do 26,3 w grupie badanej, 5,0 w badaniu EORTC).

W wynikach analizy testu Friedmana ankiety QLQ-BR23 wykazano szereg istotnych statystycznie zmian w średnich wartościach odpowiedzi na pytania odnośnie obrazu własnego ciała, życia seksualnego, satysfakcji seksualnej, planów na przyszłość oraz dolegliwości związanych z okolicą chorej piersi. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 33. Obraz ciała poprawił się z 70,2 po miesiącu do 81 po pół roku i zmiana ta była istotna statystycznie. Podobnie pacjentki oceniły życie seksualne, gdzie znaczny wzrost w ocenie nastąpił pomiędzy miesiącem od zakończeniem leczenia, a trzema i czterema latami, odpowiednio 10,3, 26,3 oraz 29,2. Wzrost oceny satysfakcji seksualnej, istotny statystycznie w analizach post hoc testu Friedmana, wykazano pomiędzy odpowiedziami po miesiącu, 3 latach i 4 latach, po 6 miesiącach i 4 latach, po roku i 3 oraz 4 latach. Ocena planów na przyszłość zmieniała się z 39,8 po 6 miesiącach na 49,1 po 4 latach od zakończenia leczenia i był to wzrost istotny statystycznie. Odpowiedzi na pytania odnośnie dolegliwości związanych z okolicą chorej piersi zmniejszały się istotnie statystycznie w ocenie ankiety QLQ-BR23 z 33,3 po miesiącu do 19 po pół roku i 23,6 po roku. W pozostałych pytaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 33. Wyniki kwestionariusza QLQ-BR23 wraz z wynikami analizy statystycznej

SKALA	Średnia po miesiącu	Średnia po 6 miesiącach	Średnia po roku	Średnia po 2 latach	Średnia po 3 latach	Średnia po 4 latach	Wartość referencyjna EORTC	Wartość P
Obraz własnego ciała	70,2 <b>70,2</b>	81 <b>81</b>	79,3	77	74,3	79,2	82,7	0,008
Życie seksualne	10,3 <b>10,3</b>	18,3	18	23,6	26,3 <b>26,3</b>	29,2 <b>29,2</b>	19,5	0,000
Satysfakcja seksualna	8 <b>8</b>	22,3 <b>22,3</b>	16,3 <b>16,3</b>	22,6	31 <b>31</b>	37 <b>37</b>	53,1	0,000

Plany na przyszłość	34,2	39,8 <b>39,8</b>	37,5 <b>37,5</b>	45,3	46,2	49,1 <b>49,1</b>	47,3	0,000
Dolegliwości związane z leczeniem systemowym	32,3	25	31,3	30,8	33,6	29,8	15,5	0,256
Dolegliwości związane z okolicą chorej piersi	33,3 <b>33,3</b>	19 <b>19</b>	23,6 <b>23,6</b>	19,3	22,6	17,2	16,2	0,000
Dolegliwości związane z ramieniem lub barkiem	27,6	20,6	22,6	24,3	24,6	21,3	18,7	0,944
Dolegliwości związane z utratą włosów	21,6	13,1	17,6	20,3	26,3	22,1	5,0	0,854

#### 4.5. Odczyny wczesne i późne związane z radioterapią

Wczesne odczyny popromienne manifestowały się stanem zapalnym skóry oraz bólem okolicy napromienianej. Obserwacje dokonano w 1. i 6. miesiącu po zakończeniu radioterapii na podstawie skali CTCAE w wersji 3.0. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z wczesnymi objawami ubocznymi po radioterapii

	Miesiąc po radioterapii		6 miesięcy po radioterapii	
	Stopień I	Stopień II	Stopień I	Stopień II
<b>Zapalenie skóry indukowane promieniowaniem</b>	21	10	6	3
<b>Ból skóry leczonej piersi</b>	35	18	14	7

W okresie obserwacji wystąpiły u chorych odczyny wyłącznie w stopniu I i II. Uwagę zwraca częstsze występowanie dolegliwości bólowych ze strony piersi aniżeli odczynów popromiennych skóry zarówno w 1. miesiącu (u 53% chorych dolegliwości

bólowe, u 31% – zapalenie skóry), jak i 6. miesiącu obserwacji (analogicznie: 21% i 9%). Przeważają odczyny wczesne w stopniu I przyjętej skali, związane zarówno z zapaleniem skóry (21%), jak i dolegliwościami bólowymi leczonego gruczołu piersiowego (35%). Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem testu Mantel-Haenszela, w której nie uzyskano istotności statystycznej w zmianie odsetka chorych z wczesnymi objawami ubocznymi po radioterapii w czasie miesiąca i 6 miesięcy obserwacji.

Oceny toksyczności późnej dokonano 12 miesięcy po zakończeniu radioterapii, opierając się na skali LENT-SOMA, w której uwzględniono takie elementy jak: retrakcja, włóknienie, teleangiektazje i obrzęk gruczołu piersiowego. Objawy te stwierdzono u 82 chorych (55%). Analiza wskazuje, że odczyny późne wystąpiły u większej liczby chorych spośród analizowanej grupy aniżeli odczyny wczesne i miało to swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia u chorych przedstawione w poprzednim podrozdziale. U 61 chorych wystąpił jeden z tych objawów, 2 objawy wystąpiły u 20 chorych, tylko u jednej pacjentki wystąpiło włóknienie, teleangiektazje i obrzęk gruczołu piersiowego. Analizę objawów niepożądanych wraz ze stopniem ich nasilenia zaprezentowano w tabeli 35.

Tabela 35. Liczba pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia wchodzące w skład toksyczności późnej

	<b>I stopień</b>	<b>II stopień</b>	<b>III stopień</b>
<b>Retrakcja</b>	5	29	5
<b>Włóknienie</b>	20	40	0
<b>Teleangiektazje</b>	9	16	0
<b>Obrzęk</b>	8	14	0

Dominującym objawem niepożądanym po przeprowadzonym leczeniu było włóknienie gruczołu piersiowego, stwierdzono je u 60 chorych (73,1%) spośród 82, u których wystąpiły objawy niepożądane. Pozostałe powikłania występowały u około 50% tych chorych. Większość odczynów późnych wystąpiła w st. I i II. Przeważał stopień II. Jedynym późnym odczynem, gdzie zanotowano III stopień, było wciągnięcie skóry piersi, które wystąpiło u 5 chorych.

Tabela 36. Toksyczność późna – skala LENT-SOMA. Rozkład ilościowy ocenianych cech w przeliczeniu na pacjenta

<b>Wartość</b>	<b>Liczba chorych</b>	<b>% chorych</b>
0	68	45
1	61	40,6
2	20	13,3
3	1	0,6

## 5. Dyskusja

Na podstawie wyników badań, w których wykazano jednakową skuteczność leczenia w grupie chorych z wykonaną mastektomią w porównaniu do chorych leczonych w sposób oszczędzający, coraz więcej przeprowadza się operacji oszczędzających uzupełnionych o radioterapię całego gruczołu piersiowego.

Śródoperacyjna radioterapia jest nowatorską metodą leczenia raka piersi. Znajduje zastosowanie w uzupełniającym leczeniu raka piersi w celu podwyższenia dawki w obrębie łoży po wyciętym guzie nowotworowym, a w uzasadnionych przypadkach jako metoda na wyłącznie częściowe napromienianie gruczołu piersiowego (PBI). Stosowane są różne sposoby na podwyższenie dawki na łożę, śródoperacyjna radioterapia jest jedną z nich. Z innych wymienić można brachyterapię śródkankową, brachyterapię dojamową wykorzystującą specjalnie przeznaczone do tego celu aplikatory balonikowe (Mammo Site, Contura, SAVI) oraz teleradioterapię. W Polsce tylko kilka ośrodków onkologicznych wykorzystuje metodę śródoperacyjnej radioterapii. Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu jako pierwsze w kraju zastosowało do leczenia śródoperacyjnego chorych na raka piersi aparat Mobetron, generujący jednorodną wiązkę elektronową. Zaletą tej metody jest napromienianie komórek nowotworowych w trakcie zabiegu chirurgicznego, zanim ulegną one proliferacji. Dodatkowo tkanka bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym posiada bogate unaczynienie, co wpływa na lepszą odpowiedź na radioterapię (efekt tlenowy). Dzięki odpowiedniej preparatyce oraz precyzyjnemu umieszczeniu kolimatora udaje się znacząco zmniejszyć dawkę na skórze i w tkance podskórnej, co bezpośrednio przekłada się na końcowy efekt kosmetyczny. Zastosowanie osłony umieszczonej na mięśniu piersiowym większym redukuje dawkę deponowaną w sercu i płucach. Metoda ta pozwala na precyzyjne napromienianie obszaru łoży pooperacyjnej (uwidocznienie rany po wyciętym nowotworze) dzięki zastosowaniu radioterapii bezpośrednio w trakcie zabiegu operacyjnego. Dokładne przygotowanie i zmobilizowanie tkanek otaczających pozwala na uniknięcie błędów geograficznego obszaru napromieniania, którego popełnienie możliwe jest w innych metodach napromieniania łoży pooperacyjnej. Błąd ten może wynikać z poruszania się chorego w trakcie seansu radioterapii, z niewłaściwego ułożenia na stole terapeutycznym (w przypadku teleradioterapii), trudności w prawidłowej identyfikacji łoży po kilku



tygodniach od operacji chirurgicznej (brachyterapia). Szacuje się, że problem ten występuje nawet w 70% przypadków chorych otrzymujących boost w konwencjonalny sposób [80].

### **5.1. Parametry fizyczne**

Średnia objętość napromienianych tkanek zmobilizowanej łoży po wyciętym guzie piersi w badanej grupie 150 chorych wyniosła 42,5 cm<sup>3</sup> (od 15 cm<sup>3</sup> do 92 cm<sup>3</sup>). Średnia grubość tkanek poddanych napromienianiu wyniosła 2,1 cm (0,8 cm – 3,0 cm), co wpływało na wartość energii wiązki elektronów zastosowanych w radioterapii. Dobór odpowiednich parametrów fizycznych związanych z radioterapią śródoperacyjną (energia wiązki, średnica i kąt aplikatora, średnica i grubość osłony) jest konieczny do napromienienia jednorodną dawką objętości PTV przy jednoczesnej ochronie tkanek zdrowych. W niniejszej pracy najczęściej stosowaną energią elektronów było 6 MeV, a średnica wiązki wyniosła 5 cm. U każdej chorej zastosowano osłonę aluminiowo-olowianą, najczęściej o średnicy 7 cm w celu ochrony narządów krytycznych. Wymiary te wynikały bezpośrednio z przyjętych kryteriów kwalifikacji do procedury IORT (wielkość zmiany nowotworowej poniżej 3 cm) oraz z marginesu zdrowych tkanek poddanych napromienianiu. Parametry fizyczne zastosowanej wiązki elektronów w grupie badanej są zbliżone do danych zawartych w piśmiennictwie. Augelli wraz ze współautorami porusza w swojej pracy zagadnienie weryfikacji dozymetrycznej in vivo dawki absorbowanej w gruczole piersiowym oraz problem skuteczności ochrony klatki piersiowej [81]. Do napromieniania łoży autorzy wykorzystali aparat Liac z energiami elektronów 6 MeV, 8 MeV, 10 MeV i 12 MeV. Średnia objętość PTV wyniosła 47,8 cm<sup>3</sup>. W wynikach pracy doktorskiej Marcina Litoborskiego za bezpieczny margines uznano różnicę 2 cm pomiędzy wielkością aplikatora oraz osłony [76].

Użycie wiązki elektronowej w porównaniu do brachyterapii z użyciem źródła o wysokiej mocy dawki (HDR) pozwala na znacznie bardziej homogenny rozkład dawki w objętości leczonej. Badania potwierdzają obecność tzw. „gorących i zimnych punktów” w obrębie PTV przy zastosowaniu techniki afterloading i kroczącego źródła w brachyterapii [82]. Zaletami śródoperacyjnej radioterapii z użyciem wysokoenergetycznych elektronów są, oprócz jednorodnego rozkładu, krótszy czas leczenia i mniejsze wymagania odnośnie do zastosowania osłon na sali operacyjnej. Wady to: dawka poniżej 90% na powierzchni objętości napromienianej, co wymaga korekcji z użyciem bolusa, ograniczenie do zastosowania tylko jednej wiązki

elektronów o określonej, ograniczonej energii. Do zalet brachyterapii należy zaliczyć bardzo dobrą ochronę narządów krytycznych, bardzo wysoką dawkę w centrum PTV oraz bardzo duży gradient dawki. Wady tej metody leczenia stanowią potencjalna ruchomość zastosowanych aplikatorów oraz niejednorodny rozkład dawki.

W analizowanej grupie chorych najczęściej zastosowanie znalazł kolimator o średnicy 5 cm, kącie ścięcia 15 stopni. W celu ochrony narządów krytycznych najczęściej stosowano osłonę o średnicy 7 cm, którą użyto u 54 chorych, co stanowiło 36% ze 150-osobowej grupy badanej. W wynikach badania Sedlmayera i współautorów podano zbliżone rezultaty, jeśli chodzi o wymiary kolimatora i osłony ołowiano-aluminiowej [83].

W badaniu TARGIT z uwagi na zastosowanie niskowoltażowego promieniowania X, nie używano osłon aluminiowo-ołowianych na narządy krytyczne [88].

## **5.2. Wyniki leczenia**

Bardzo ważnym elementem oceny skuteczności nowej metody leczenia, której cel stanowi podwyższenie dawki w miejscu wyciętego guza łącznie z napromienianiem całej piersi, jest analiza wystąpienia wznowy miejscowej. W analizowanej grupie 150 chorych w ciągu średniego okresu obserwacji wynoszącego 35 miesięcy nie zaobserwowano żadnej wznowy miejscowej, co świadczy o efektywności zastosowanej techniki leczenia. Wpływ na takie wyniki miała niewątpliwie wysoka jakość przeprowadzonej operacji oszczędzającej gruczołu piersiowego z odpowiednią procedurą preparowania tkanek, przygotowującej łożę do właściwego napromienienia. Krótki okres obserwacji nie pozwala jednak na wyciągnięcie daleko idących wniosków.

Wyniki własne nie różniły się w porównaniu do rezultatów otrzymanych przez innych autorów. W badaniu przeprowadzonym w Medycznym Centrum w Ohio (USA) oraz ośrodku francuskim nie stwierdzono wznowy miejscowej na grupie 72 chorych. Grupa leczona była śródoperacyjną radioterapią (10-15 Gy) oraz następnie teleradioterapią (45-50 Gy) [84]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na Uniwersytecie w Salzburgu w Austrii odsetek wznów miejscowych przy użyciu leczenia skojarzonego IORT z teleradioterapią porównano do grupy leczonej samodzielnie teleradioterapią. W okresie obserwacji 3 lat nie wykazano żadnej wznowy miejscowej w grupie z IORT, u 97% chorych leczonych wyłącznie teleradioterapią nie

zaobserwowano niepowodzenia miejscowego [86]. Badacze z Uniwersytetu w Heidelbergu zbadali grupę 155 chorych leczonych ortowoltażową radioterapią w dawce 20 Gy skojarzoną z napromienianiem całego gruczołu piersiowego. W czasie 5 lat obserwacji u 98,5% chorych nie stwierdzono wznowy miejscowej [85]. Sedlmayer i współautorzy [87] ocenili na podstawie analizy dużej grupy 1200 chorych po średnim czasie obserwacji 59,6 miesiąca, że aż 99,7% badanych chorych nie miało wznowy miejscowej. Wszystkie pacjentki otrzymały średnio dawkę 9,7 Gy z IORT oraz pełną dawkę uzyskaną w standardowej frakcjonacji z EBRT. We wczesnych wynikach badania TARGIT [88], w którym wykorzystano IORT jako boost, kontrola miejscowa po 16 miesiącach obserwacji wyniosła 99%.

### **5.3. Efekt kosmetyczny i toksyczność leczenia**

W bardzo wielu publikacjach na temat leczenia oszczędzającego z następową radioterapią całego gruczołu piersiowego stwierdzono, że liczba odczynów wczesnych i późnych jest niewielka. Mała liczba powikłań przekłada się na doskonałe efekty kosmetyczne. Analiza doniesień naukowych z badań przeprowadzonych na chorych po zastosowaniu procedury IORT pokazuje, że główny nacisk położono na ocenę efektu onkologicznego. Niewiele jest informacji na temat efektów kosmetycznych i powikłań leczenia. Przedstawione w pracy wyniki mogą stanowić istotny wkład w ocenę efektów ubocznych leczenia chorych na raka piersi z użyciem śródoperacyjnej radioterapii.

W większości prac procedura IORT okazała się bezpieczną i możliwą do sprawnego przeprowadzenia metodą leczenia, bez wpływu na gojenie rany pooperacyjnej w porównaniu do klasycznego sposobu leczenia [69, 70, 89]. Podobne wyniki wykazała analiza przeprowadzona przez autora niniejszej pracy. W analizowanym materiale nie stwierdzono odczynów popromiennych w st. III i IV. Przeważały odczyny wczesne w st. I (łagodne), częściej w postaci dolegliwości bólowych napromienianej piersi niż odczynu popromiennego ze strony skóry.

Odsetek liczby późnych powikłań, zwłóknień w obszarze napromienianym śródoperacyjnie, nieznacznie różnił się w wielu pracach w zależności od schematu leczenia. Dla chorych, u których IORT wykorzystany był jako boost, tolerancja leczenia oceniona została jako doskonała, z 20-25-proc. odsetkiem zwłóknień w stopniu G1 i G2 oraz mniej niż 2-proc. dla stopnia G3 [69, 73, 89]. W analizowanej grupie 150 chorych odczyn późny stwierdzono u 40% chorych w st. I i II oraz 0% dla stopnia III. Na uwagę zasługuje fakt wystąpienia większego odsetka późnych powikłań (w st. I i II), głównie

w postaci zwłóknienia gruczołu piersiowego poddanego leczeniu. Można to tłumaczyć pewną odmiennością w objętościach napromienianych tkanek, zarówno w trakcie procedury śródoperacyjnej, jak i teleradioterapii. Podanie jednorazowo wysokiej dawki promieniowania zwiększa ryzyko wystąpienia nasilonego odczynu późnego w postaci zwłóknienia. Jest to rezultat radiobiologicznych zależności wynikających z modelu powikłań popromiennych opartych na równaniu kwadratowo-liniowym. Dodatkowo w badaniach u 31% chorych zastosowano chemioterapię uzupełniającą, a u 82% terapię antyhormonalną, co mogło zwiększyć liczbę późnych powikłań popromiennych.

Ocenę efektu kosmetycznego leczenia przedstawiono w kilku opublikowanych badaniach. W dwóch z nich, Ciabattonego i Bauera, nie wykazano różnicy w końcowym efekcie kosmetycznym leczenia pomiędzy dwiema grupami chorych: leczonych z zastosowaniem IORT jako boostem oraz leczonych w sposób konwencjonalny z boostem zrealizowanym z wiązek zewnętrznych. W ramieniu ze śródoperacyjną procedurą 86% chorych określiło wyniki jako dobre, a 91% jako doskonałe, natomiast w grupie z tradycyjnym schematem radioterapii (teleradioterapia plus boost z wiązek zewnętrznych) odpowiednio 81% i 96% [67,89].

Dane z badania o najdłuższym czasie obserwacji przedstawił Lemański i wsp. [73]. Grupę badaną stanowiło 42 chorych bez wznowy miejscowej w ciągu 9 lat obserwacji, gdzie 14% z nich doświadczyło zwłóknienia tkanki podskórnej w stopniu II w obszarze napromienianej łoży. Całkowity efekt kosmetyczny oceniono jako dobry i doskonały.

W grupie 358 chorych w badaniu z Salzburga w Austrii, ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 47,2 miesiąca, ocena efektu kosmetycznego dokonana przez samych chorych u 92% określona została jako dobra i doskonała. W ocenie wykonanej przez lekarzy wartość ta wyniosła odpowiednio 72%. W niniejszej pracy różnica ta była znacznie mniejsza. Na podstawie doświadczenia płynącego z ww. badania Wenz i wsp. opisali gorsze wyniki kosmetyczne w przypadku, gdy czas pomiędzy zakończeniem IORT a rozpoczęciem teleradioterapii był krótszy niż 30 dni [90]. W wynikach opisanych w niniejszej pracy doktorskiej po miesiącu od zakończenia radioterapii 81,5% chorych oceniło efekt kosmetyczny jako doskonały i dobry, 18,5% jako umiarkowany i zły. Po 3 latach obserwacji odpowiednio 87% i 13%. Wartości te nie odbiegają od danych literaturowych przedstawionych powyżej, co świadczy

o stosunkowo dużym bezpieczeństwie i małym negatywnym wpływie śródoperacyjnej radioterapii na końcowy efekt kosmetyczny.

#### **5.4. Jakość życia**

Jakość życia u kobiet z rakiem piersi jest przedmiotem wielu badań. Analizuje się w nich różnorodne czynniki, które mogą mieć potencjalnie wpływ na zmianę w jakości życia (QoL, z ang. *quality of life*), m.in. rodzaj operacji chirurgicznej, czas leczenia, wiek, wykształcenie, status ekonomiczny. Jednakże do chwili obecnej zależności te nie zostały ściśle nakreślone. Wiadomo natomiast, że jednym z najważniejszych elementów wpływających na poziom jakości życia jest rodzaj wykonanej operacji. Leczenie oszczędzające ma znacznie mniejszy negatywny wpływ na QoL niż mastektomia. Chore, u których przeprowadzono mastektomię, prezentowały znacząco mniej korzystny obraz własnego ciała oraz znacznie gorzej funkcjonowały w społeczeństwie od tych, które zachowały gruczoł piersiowy [91].

W wyszukiwarce Medline można odnaleźć jedynie dwa badania, w których zakresie w obiektywny sposób (za pomocą specjalnych kwestionariuszy) bada się poziom jakości życia u chorych na raka piersi leczonych za pomocą śródoperacyjnej radioterapii. Pierwsze doniesienie, z Wadasadawal z Indii, prezentuje wyniki oceny jakości życia zmierzonej za pomocą ankiet EORTC QLQ-C30 oraz BR23 na grupie 48 kobiet leczonych klasycznie BCT lub techniką APBI. Autorzy stwierdzili lepszą jakość życia w grupie z przyspieszonym, częściowym napromienianiem gruczołu piersiowego niż w grupie z radioterapią całej piersi. Manifestowało się to w lepszej punktacji na zadane pytania odnośnie do obrazu własnego ciała oraz funkcjonowania społecznego [92]. Lemański przeprowadził badania na zaledwie 26 chorych, leczonych za pomocą techniki radioterapii śródoperacyjnej jako boostu, przy pomocy analogicznych formularzy EORTC. Wyniki zostały przedstawione bardzo ogólnikowo, wykazano w nich dobrą jakość życia leczonych pacjentek. Przedstawiona przez autora niniejszej rozprawy analiza obejmuje wyniki zebrane w kilku próbach badawczych oddalonych od siebie w czasie obserwacji. Pozwoliło to na dynamiczną ocenę zmian zachodzących w sferach życia poruszanych w ankietach grupy EORTC. W celu dokładniejszej i bardziej obiektywnej oceny tych zależności, wprowadzono do pracy elementy analizy statystycznej. W obu kwestionariuszach zastosowano test Friedmana dla zmiennych nieparametrycznych. W ankiecie QLQ-C30 wykazano szereg istotności statystycznych pomiędzy poszczególnymi wynikami odpowiedzi na pytania. W zakresie

formularza QLQ-C30 ocena ogólnej jakości życia podana przez chore w 4-letnim okresie badaniem kształtowała się (od 57,5 do 69) powyżej 60 punktów (w skali do 100) z wyjątkiem średnich wyników po 2 latach, które wynosiły 57,5. Podobnie jak w analizie Wadasadawala zmiany poziomu jakości życia warunkowane przebytych leczeniem w trakcie czasu obserwacji nie były znamienne statystycznie [92]. Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie poprawę funkcjonowania poznawczego w okresie pomiędzy 3 i 4 rokiem obserwacji ( $p=0,0195$ ), co najprawdopodobniej wynikało zarówno z poprawy warunków finansowych oraz funkcjonowania w rolach w tym czasie. Zaskakująco przedstawia się wzrost częstości występowania objawów nudności i wymiotów w okresie pomiędzy 6 miesiącami, a 3 latami od zakończenia radioterapii. Zmiana ta była istotna statystycznie, a jej przyczyny trudno połączyć z zastosowanym leczeniem. W przypadku ankiety QLQ-BR23 ocena obrazu własnego ciała wypadła na poziomie pomiędzy 70-80 punktów, jest to nieco niższa wartość niż referencyjna EORTC. Znotowano istotną statystycznie poprawę w tej ocenie pomiędzy miesiącem, a pół roku od zakończenia leczenia ( $p=0,008$ ). Wynikało to ze zmniejszenia odsetka wczesnych odczynów popromiennych w czasie obserwacji, co mogło wiązać się z odpowiednią jakością przeprowadzonej procedury napromieniania, zarówno z wiązek zewnętrznych, jak i śródoperacyjnej radioterapii. Ocena życia seksualnego jest zbliżona do kobiet europejskich, jednakże uwagę zwraca obniżona satysfakcja seksualna (kształtowała się na poziomie 8-37 punktów, przy wartości referencyjnej 53,1 EORTC). Należy równocześnie podkreślić, iż zaobserwowano istotny statystycznie wzrost oceny życia seksualnego pomiędzy miesiącem od zakończenia terapii, a 3 i 4 latami ( $p=0,000$ ). Podobnie przedstawia się wzrost oceny satysfakcji seksualnej, co wynika zapewne ze zmniejszenia się wypadkowych dolegliwości związanych z przebytych leczeniem, jak i pewną psychologiczną „niepamięcią” wystąpienia pierwotnej choroby. Problem stanowią dolegliwości związane z leczeniem systemowym, istotnie bardziej nasilone aniżeli wyniki u kobiet EORTC. Element ten istotnie wpływał na obniżenie jakości życia, podobnie jak nasilone wypadanie włosów. Ocena planów na przyszłość uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu w odpowiedziach leczonych kobiet pomiędzy 6 miesiącami, a 4 latami od zakończenia leczenia ( $p=0,000$ ). Trzeba to kojarzyć z ogólną poprawą jakości życia, zmniejszeniem się dolegliwości związanymi z napromienianym gruczołem piersiowym oraz poprawą sytuacji materialnej badanych chorych. Podobne zależności zaobserwował również wspomniany wyżej indyjski badacz [92]. Dolegliwości związane z okolicą chorej piersi

zmniejszyły się istotnie statystycznie w okresie obserwacji po miesiącu i pół roku od ukończenia leczenia. Procedura śródoperacyjnej radioterapii wykorzystanej jako metoda na podwyższenie dawki w łoży po wyciętym guzie nowotworowym, w połączeniu z napromienianiem całego gruczołu piersiowego, jest bezpieczną metodą leczenia z występowaniem niewielkiej liczby powikłań [86]. Na akceptowalnym poziomie pozostaje również wpływ tego schematu leczenia na spadek jakości życia, co również zostało potwierdzone w niniejszej pracy.

## 6. Wnioski

- 1) Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej oraz napromieniania całej piersi u chorych po operacji oszczędzającej z powodu raka piersi, w połączeniu z leczeniem systemowym, jest skuteczną metodą leczenia – nie stwierdzono w grupie 150 chorych wznowy miejscowej nowotworu. Krótki okres obserwacji nie upoważnia do wyciągnięcia daleko idących wniosków.
- 2) Radioterapia śródoperacyjna z wykorzystaniem wiązki elektronów pozwala na objęcie obszaru napromienianego (PTV) jednorodną dawką, a zastosowanie właściwych kolimatorów oraz osłon na skuteczną ochronę narządów krytycznych, takich jak: ściana klatki piersiowej, serce, płuca, skóra.
- 3) U zdecydowanej większości chorych (od 81,5% do 87%) efekt kosmetyczny leczenia oceniono jako dobry i bardzo dobry.
- 4) Analizując wyniki ankiet EORTC, można wywnioskować, że leczenie chorych na raka piersi z wykorzystaniem śródoperacyjnego napromienienia łoża pooperacyjnej nie wpływa na pogorszenie ogólnej jakości życia zarówno w sferze psychicznej, jak i fizycznej.
- 5) Nie zanotowano powikłań popromiennych u chorych w stopniu III i IV (stwierdzono wyłącznie odczyny lekkie i umiarkowane w stopniu I i II). Uwagę zwraca większy odsetek chorych z późnymi odczynami popromiennymi aniżeli wczesnymi (odpowiednio 55% i 14,3%). Najczęstszym późnym odczynem popromiennym było zwłóknienie gruczołu piersiowego, za które może odpowiadać także dawka podana w trakcie śródoperacyjnej radioterapii.
- 6) Zabieg chirurgiczny z wykorzystaniem techniki śródoperacyjnego napromienienia łoża po wyciętym guzie nowotworowym wymaga współpracy chirurga, onkologa radioterapeuty oraz fizyka medycznego. Jest to efektywna i bezpieczna metoda leczenia, która skraca całkowity czas radioterapii.



## 7. Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*, IARC CancerBase No. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [dostęp: 2014 rok].
2. Porter P., *Westernizing women's risks? Breast cancer in lower-income countries*, N Engl J Med 2008, 358(3), s. 213-6.
3. Parkin D. M., Fernandez L. M., *Use of statistics to assess the global burden of breast cancer*, Breast J 2006, 12(Suppl. 1), s. 70-80.
4. Kamangar F., Dores G. M., Anderson W. F., *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*, J Clin Oncol 2006, 24(14), s. 2137-50.
5. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E., *Cancer statistics*, CA Cancer J Clin 2010, 60(5), s. 277-300.
6. Coughlin S. S., Ekwueme D. U., *Breast cancer as a global health concern*, Cancer Epidemiol 2009, 33(5), s. 315-8.
7. <http://epid.coi.waw.pl/krm/> [dostęp: 2014 rok].
8. Dyzmann-Sroka A., Harska A., Myślińska W., Olenderczyk W., Rymarczyk-Wciorko W., Szczęch B., Trojanowski M., Wosicka T., *Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2010 roku*, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, biuletyn nr 9.
9. Nelson HD., Zakher B., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*, Ann Intern Med 2012 May 1, 156(9), s. 635-648.
10. American Cancer Society: *Breast Cancer Facts & Figures 2007-2008*, Atlanta: American Cancer Society, Inc.
11. Jacob P., Stram D. O., *Late health effects of radiation exposure: new statistical, epidemiological, and biological approaches*, Int J Radiat Biol 2013 Aug, 89(8), s. 673-83.

12. Questions & Answers: Young Women and Breast Cancer, National Alliance of Breast Cancer Organizations, February 2000.
13. Merck Manual, Professional Edition (<http://www.merck.com/mmpe/sec18/ch253/ch253e.html>), Ch. 253, Breast Cancer [dostęp: 2014 rok ].
14. Pharoah P. D., Day N. E., Duffy S., Easton D. F., Ponder B. A., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*, Int J Cancer 1997, 71(5), s. 800-9 [PubMed: 9180149].
15. Pilato B., De Summa S., Danza K., Lacalamita R., Lambo R., Sambiasi D., Paradiso A., Tommasi S., *Genetic risk transmission in a family affected by familial breast cancer*, J Hum Genet 2013 Oct 24.
16. Greene F. L., Compton C. C, Fritz A. G, Shah J. P, Winchester D. P., *AJCC Cancer staging atlas*, Springer Science+Business Media Inc, 2006.
17. Sotirou C., Pusztai L., *Molecular origin of cancer: gene-expression signatures in breast cancer* (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/8/790>), N Engl J Med 2009 Feb, 360:790 [dostęp: 2014 rok].
18. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J. et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2+ breast cancer*, N Engl J Med 2005, 353, s. 1673-1684 and supplementary appendix.
19. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. I., Hanna W. M., Kahn H. K. et al., *Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence*, „Clinical Cancer Research” 2007, 13, American Association for Cancer Research, s. 4429-4434.
20. Patrick J. Lynch, medical illustrator. Wikimedia Commons.
21. Sokołowska-Pituchowa J., *Anatomia człowieka*, PZWL, Warszawa 2003.
22. Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. i wsp., *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer*, N Eng J Med 1999, 340 (2), s. 77-84.
23. Murawa D., Dyzmann-Sroka A. i wsp., *ABC Raka Piersi*, Wielkopolskie Centrum Onkologii 2010.
24. Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M. i wsp., *Rak piersi [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Polska Unia Onkologii 2009, 185-230.

25. Pieńkowski T., Jagiełło-Gruszfeld A., *Rak piersi*, 2001, s. 13-18.
26. Elmore J. G., Armstrong K., Lehman C. D., Fletcher S. W., *Screening for breast cancer*, JAMA 2005, 293, s. 1245-1256.
27. Fisher B., Jeong J. H., Anderson S. et al., *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation*, N Engl J Med 2002, 347(8), s. 567-75.
28. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*, N Engl J Med 2002, 347(16), s. 1233-41.
29. Jacobson J. A., Danforth D. N., Cowan K. H. et al., *Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer*, N Engl J Med 1995, 332(14), s. 907-11.
30. Van Dongen J. A., Bartelink H., Fentiman I. S. et al., *Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial*, J Natl Cancer Inst Monogr 1992, (11), s. 15-8.
31. Blichert-Toft M., Nielsen M., Durning M. et al., *Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol*, Acta Oncol 2008, 47(4), s. 672-81.
32. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*, N Engl J Med 2002, 347(16), s. 1227-32.
33. Sarrazin D., Le M. G., Arriagada R. et al., *Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer*, Radiother Oncol 1989, 14(3), s. 177-84.
34. Veronesi U., Volterrani F., Luini A. et al., *Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer*, Eur J Cancer 1990, 26(6), s. 671-3.
35. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al., *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy*, Eur J Cancer 2010, 46(18), s. 3219-32.

36. Clarke M., Collins R., Darby S. et al., *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 randomised trials*, Lancet 2005, 366(9503), s. 2087-106.
37. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J. et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*, N Engl J Med 2005, 353(16), s. 1673-84.
38. Cabanas R. M., *An approach for the treatment of penile carcinoma*, „The Cancer” 1977, 39, s. 456-66.
39. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al., *A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*, N Engl J Med 2003, 349, s. 546-53.
40. Lucci A., McCall L. M., Beitsch P. D. et al., *Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011*, J Clin Oncol 2007, 25, s. 3657-63.
41. Clarke M., Collins R., Darby S. et al., *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 randomised trials*, Lancet 2005, 366(9503), s. 2087-106.
42. Harcourt D. M., Rumsey N. J., Ambler N. R., Cawthorn S. J., Reid C. D., Maddox P. R., Kenealy J. M., Rainsbury R. M., Umpleby H. C., *The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study*, Plast Reconstr Surg 2003 Mar, 111(3), s. 1060-8.
43. Darby S., McGale P., Correa C. et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials*, Lancet, 2011, 378, s. 1707-16.
44. Bentzen S. M., Agrawal R. K., Aird E. G. et al., *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, s. 331-41.

45. Whelan T. J., Pignol J. P., Levine M. N. et al., *Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer*, N Engl J Med 2010, 362, s. 513-20.
46. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*, N Engl J Med 2002, 347, s. 1233-41.
47. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*, N Engl J Med 2002, 347, s. 1227-32.
48. Hughes K. S., Schnaper L. A., Cirincione C. et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer*, J Clin Oncol 2010, 28, s. 15 [abstract 507].
49. Bentzen S. M., Agrawal R. K., Aird E. G. et al., *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial*, Lancet 2008, 371, s. 1098-107.
50. Holland R., Veling S. H., Mravunac M. et al., *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery*, Cancer 1985, 56, s. 979-90.
51. European Institute of Oncology Intraoperative Radiotherapy with Electrons (EIO) Trial 2000. Available at: <http://www.ieo.it/Italiano/Pages/Default.aspx> [dostęp: 2014 rok].
52. NSABP B-39/RTOG 0413 phase III randomized study of adjuvant whole-breast versus partial-breast irradiation in women with ductal carcinoma in situ or stage I or II breast cancer, 2005. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid5409590&version5HealthProfessional> [dostęp: 2014 rok].
53. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) Trial NCT00282035. RAPID: randomized trial of accelerated partial breast irradiation, 2006. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00282035?term5NCT00282035&rank51> [dostęp: 2014 rok].
54. Polgar C., Fodor J., Major T. et al., *Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 69, s. 694-702.

55. Vaidya J. S., Joseph D. J., Tobias J. S. et al., *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*, Lancet 2010, 376, s. 91-102.
56. Medical Research Council – UK IMPORT LOW Trial, 2007. Available at: <http://www.mrc.ac.uk/index.htm> [dostęp: 2014 rok].
57. Vicini F., Beitsch P., Quiet C. et al., *Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, 79, s. 808-17.
58. Olivotto I. A., Truong P. T., *Postmastectomy radiation therapy: Who needs it?*, J Clin Oncol 2004, 22, s. 4237-4239.
59. Yu J. B., Wilson L. D., Dasgupta T. et al., *Postmastectomy radiation therapy for lymph node-negative, locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy: analysis of the NCI surveillance, epidemiology, and the end results database*, Cancer 2008, 113, s. 38-47.
60. McCammon R., Finlayson C., Schwer A. et al., *Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis*, Cancer 2008, 113, s. 683-689.
61. Poortmans P., *Evidence based radiation oncology: breast cancer*, Radiother Oncol 2007, 84, s. 84-101.
62. Overgaard M., Jensen M. B., Overgaard J. et al., *Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial*, Lancet 1999, 353, s. 1641-1648.
63. Yang P. S., Chen C. M., Liu M. C. et al., *Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010, 77, s. 516-522.

64. Holland R., Veiling S. H., Mrayunac M. et al., *Histologic multifocality of Tis, T1-2 carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery*, Cancer 2001, 56, s. 979-990.
65. Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al., *Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial*, Ann Oncol 2001, 12, s. 997-1003.
66. Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Pootrmans P. et al., *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882*, Radiother Oncol 2007, 82, s. 265-271.
67. Ciabattoni A., Fortuna G., Ciccone V., *IORT in breast cancer boost: preliminary results of a pilot randomized study on use of IORT for stage I and II of breast cancer*, Radiother. Oncol 2004, 73, s. 35-6.
68. Dubois J. B., Hay M., Gely S. et al., *IORT in breast carcinomas*, Front Radiat Ther Oncol 1997, 31, s. 131-7.
69. Merrick H. W., Battle J. A., Padgett B. J., Dobelbower R. R., *IORT for early breast cancer: a report on long term results*, Front Radiat Ther Oncol 1997, 31, s. 126-30.
70. Vaidya J. S., Baum M., Tobias J. S., Massarut S., Wenz F., Murphy O. et al, *Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 66(5), s. 1335-8.
71. Intra M., Leonardi C., Luini A. et al, *Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications*, Arch Surg 2005, 140(10), s. 936-9.
72. Baum M., Vaidya J. S., *Targeted intra-operative radiotherapy-TARGIT for early breast cancer*, Ann NY Acad Sci 2008, 1138, s. 132-5.
73. Lemanski C., Azria D., Thezenas Z., Gutowski M., saint-Aubert B., Rouanet P. et al., *Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long term clinical and cosmetic results*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 64(5), s. 1410-5.
74. Daves J. L., Mills M. D., *Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy*, J Appl Clin Med Phys 2001, 2, s. 165-173.
75. Beddar A. S., Krishnan S., *Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case*, J Appl Clin Med Phys 2005, 6, s. 95-107.

76. Litoborski M., *Obliczenia i pomiary dawek wiązek elektronów 4-12 MeV w celu optymalizacji metody radioterapii śródoperacyjnej w raku piersi*, rozprawa doktorska, Poznań 2013.
77. LENT-SOMA tables, *Radiother. Oncol* 1995, 35, s. 17-60.
78. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A., *On behalf of the EORTC Quality of Life Group, The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
79. Van Limbergen E., Van der Schueren E., Van Tongelen, *Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of a quantitative scoring system*, *Radiother Oncol* 1989 Nov, 16(3), s. 159-67.
80. Benda R. K., Yasuda G., Sethi A., Gabram S. G., Hinerman R. W., Mendenhall N. P., *Breast boost: are we missing the target?*, *Cancer* 2003, 97, s. 905-909.
81. Augelli B. G., Roberto E., Fusconi F., Piatti P., Fasci E., Checcaglini F., Bracarda E., et al., *In vivo dosimetry with diode and setup verification through Gafchromic RTQA in IORT for breast irradiation*, ESTRO, London 2011.
82. Lukas P., Stepan R., Ries G., et al., *A new modality for inrtaoperative radiation therapy with a high-dose-rate afterloading unit*, *Radiology* 1991, 181, s. 251.
83. Sedlmayer F., Fastner G., Merz F., et al., *Radiother Oncol*, 2009, 97, 83 (Suppl 1).
84. Battle J. A., DuBois J. B., Merrick H. W. et al, *IORT for breast cancer* [w:] Gunderson L. L., Willett C. G., Harrison L. B., Calvo F. A. (Eds.), *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results*, Totowa, NJ: Humana Press, 1999, s. 521-526.
85. Reitsamer R., Peintinger F., Kopp M et al., *Local recurrence rated in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external beam electron boost irradiation*, *Strahlenther Onkol* 2004, 1, s. 38-44.
86. Wenz F., Welzel G., Blank E. et al., *Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low kilovoltage x-rays. The first 5 years of experience with a novel approach*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 77, s. 1309-1314.



87. Sedlmayer F., Fastner G., Merz F. et al., *IORT with electrons as boost strategy during breast-conserving therapy in limited stage breast cancer. Results of a IORT pooled analysis*, *Strahlenther Onkol* 2007, 183, s. 32-34.
88. Majewski W., Wydmaniski J., Kanieska-Dorsz Z. et al., *Early results of a targeted intra-operative radiation therapy (TARGIT) as a boost in breast conserving treatment. ISIIORT 2008 Proceeding*, *Cancer*, 2008, 22, s. 17.
89. Kraus-Tiefenbacher U., Bauer L., Kehrer T. et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer-acute toxicity*, *Onkologie* 2006, 3, s. 77-82.
90. Wenz F., Welzel G., Keller A. et al., *Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer*, *Breast* 2008, 17, s. 617-22.
91. Zegarski W., Głowacka I., Ostrowska Ż., *Ocena jakości życia kobiet po mastektomii na podstawie standardowych kwestionariuszy: QLQ-C30 i QLQ-BR23*, *Nowotwory J. Oncol.* 2010, 60, s. 532-535.
92. Wadasadawala T., Budrukkar A., Chora S., Badwe R., Hawaldar R., Parma V., Jalali R., Sarin R., *Quality of life after accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: matched pair analysis with protracted whole breast Radiotherapy*, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2009, 21, s. 668-675.

## 8. Streszczenie

Oszczędzające leczenie chorych na raka piersi BCT (z ang. *breast conserving therapy*) z uzupełniającą radioterapią stworzyło skuteczną alternatywę dla mastektomii. Standardowym postępowaniem po BCT jest napromienianie całego gruczołu piersiowego przez 5-7 tygodni oraz w drugiej kolejności podwyższenie dawki w łożu po wyciętym guzie nowotworowym, tzw. boost. Radioterapia śródoperacyjna (IORT) to technika bezpośredniego napromieniania na sali operacyjnej, która staje się coraz bardziej popularna głównie w odniesieniu do raka piersi. IORT może być stosowany jako boost na łożę po usuniętym guzie, co pozwala na wyeliminowanie klasycznego boostu elektronowego i tym samym proces radioterapii może zostać skrócony o 1 tydzień terapeutyczny. Najnowsze doniesienia (badanie TARGIT i ELIOT) opisują IORT, u ściśle wyselekcjonowanych grup chorych, jako jedyną technikę napromieniania gruczołu piersiowego.

**Cele.** Wprowadzenie nowej metody leczenia, jaką jest śródoperacyjna radioterapia w celu podwyższenia dawki w miejscu wyciętego guza nowotworowego u chorych na raka piersi leczonych operacyjnie z zachowaniem gruczołu piersiowego, stanowiło bodziec do wyznaczenia następujących celów pracy doktorskiej:

- 1) Ocena wczesnych wyników leczenia ze zwróceniem szczególnej uwagi na ryzyko wznowy miejscowej.
- 2) Analiza parametrów fizycznych wiązek zastosowanych elektronów.
- 3) Analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych u chorych związanych z przeprowadzoną radioterapią.
- 4) Ocena efektów kosmetycznych zastosowanego leczenia.
- 5) Analiza ocenianej przez chorych jakości życia na podstawie ankiet EORTC QLQ C-30 oraz BR-23.

**Materiał i metodyka.** Analizą objęto grupę 150 chorych na raka gruczołu piersiowego, leczonych operacyjnie metodą oszczędzającą BCT (z ang. *breast conserving therapy*) z zastosowaniem śródoperacyjnej radioterapii IORT (z ang. *intraoperative radiotherapy*) oraz napromieniania z pól zewnętrznych EBRT (z ang. *external beam radiotherapy*). Leczenie chorych prowadzono w latach 2008-2011 w Wielkopolskim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu,

minimalny okres obserwacji tych chorych wynosi 18 miesięcy, maksymalny – 5,5 roku. Średni wiek analizowanych chorych wyniósł 59 lat (w przedziale 38-75 lat).

W okresie co najmniej półtorarocznej obserwacji po zabiegu operacyjnym z IORT oraz w 1., 6., 12., 24. i 36. miesiącu po zakończeniu teleradioterapii przeprowadzono badanie kliniczne chorych oraz wykonano zdjęcia fotograficzne gruczołów piersiowych. Analizę odczynów wczesnych wykonano przy użyciu skali CTCAE w wersji 3.0 odczynów późnych, przy zastosowaniu skali LENT-SOMA. Chore przy każdej wizycie wypełniały dwie ankiety wraz z oceną efektu kosmetycznego (QLQ-BR23 oraz QLQ-C30) zalecane przez EORTC. Rok po zakończeniu teleradioterapii u każdej pacjentki wykonano pierwsze badanie mammograficzne oraz USG gruczołów piersiowych, następnie kontynuowano kontrolę mammograficzną oraz ultrasonograficzną co 12 miesięcy.

**Wyniki.** W przeanalizowanej grupie 150 chorych nie stwierdzono żadnej wznowy miejscowej.

Ostra reakcja popromienna w st. I i II w obrębie skóry wystąpiła u 14,25% chorych, brak odczynów w stopniu III i IV. Ocenę toksyczności późnej dokonano 12 miesięcy po zakończeniu radioterapii, w której uwzględniono takie elementy jak: refrakcja, włóknienie, teleangiektazje i obrzęk gruczołu piersiowego. Objawy te stwierdzono u 82 chorych (55%). U większości chorych (40%) wystąpił jeden z tych objawów, 2 objawy stwierdzono u 13%, tylko u jednej chorej wystąpiło włóknienie, teleangiektazje i obrzęk gruczołu piersiowego.

Ocena efektu kosmetycznego leczenia po miesiącu od zakończenia radioterapii wykazała bardzo dobry i dobry efekt u 81,5% leczonych. U 81,5% chorych oceniono wygląd gruczołu piersiowego jako bardzo dobry (EO) i dobry (E1), jedynie u 18,0% chorych uznano efekt kosmetyczny za umiarkowany (E2). U jednej chorej wynik oceniono jako zły z uwagi na znacznego stopnia retrakcję. Nie stwierdzono wyniku E4 (bardzo złego).

Poziom ogólnej jakości życia wzrasta w trakcie obserwacji z 64,2 po miesiącu do 69 po 4 latach obserwacji i jest nieznacznie wyższy od punktacji referencyjnej EORTC (61,8). Obraz ciała chorych poprawiał się o 7 punktów w okresie czterech lat obserwacji (70,2-79,2) i nieznacznie różnił od wartości referencyjnych EORTC (82,7). Zwracają uwagę znacznie nasilone objawy związane z utratą włosów, które były około 4 razy większe od referencyjnych. Objawy uboczne związane z okolicą chorej piersi,

leczeniem systemowym, ramieniem i barkiem maleją wraz z czasem obserwacji. Satysfakcja z życia seksualnego oraz aktywność również poprawiają się wraz z upływem czasu, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia badanej grupy kobiet chorych na raka piersi.

## **Wnioski**

- 1) Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej oraz napromieniania całej piersi u chorych po operacji oszczędzającej z powodu raka piersi, w połączeniu z leczeniem systemowym, jest skuteczną metodą leczenia – nie stwierdzono w grupie 150 chorych wznowy miejscowej nowotworu. Krótki okres obserwacji nie upoważnia do wyciągania daleko idących wniosków.
- 2) Radioterapia śródoperacyjna z wykorzystaniem wiązki elektronów pozwala na objęcie obszaru napromienianego (PTV) jednorodną dawką, a zastosowanie właściwych kolimatorów oraz osłon pozwala na skuteczną ochronę narządów krytycznych, takich jak: ściana klatki piersiowej, serce, płuca, skóra.
- 3) U zdecydowanej większości chorych (od 81,5% do 87%) efekt kosmetyczny leczenia oceniono jako dobry i bardzo dobry.
- 4) Analizując wyniki ankiet EORTC, można wywnioskować, że leczenie chorych na raka piersi z wykorzystaniem śródoperacyjnego napromienienia łoża pooperacyjnej nie wpływa na pogorszenie ogólnej jakości życia zarówno w sferze psychicznej, jak i fizycznej.
- 5) Nie zanotowano powikłań popromiennych u chorych w stopniu III i IV (stwierdzono wyłącznie odczyny lekkie i umiarkowane w stopniu I i II). Zwraca uwagę większy odsetek chorych z późnymi odczynami popromiennymi aniżeli wczesnymi (odpowiednio 55% i 14,3%). Najczęstszym późnym odczynem popromiennym było zwłóknienie gruczołu piersiowego, za które może odpowiadać także dawka podana w trakcie śródoperacyjnej radioterapii.
- 6) Zabieg chirurgiczny z wykorzystaniem techniki śródoperacyjnego napromienienia łoża po wyciętym guzie nowotworowym wymaga współpracy chirurga, onkologa radioterapeuty oraz fizyka medycznego. Jest to efektywna i bezpieczna metoda leczenia, która skraca całkowity czas radioterapii.

## 9. Załączniki

### Załącznik 1. System TNM dla raka piersi zalecany przez 7 edycję AJCC

#### Ocena wielkości guza pierwotnego (T):

Tx	guz pierwotny nie może być oceniony
T0	brak cech guza pierwotnego
Tis	wszystkie typy histologiczne raka przedinwazyjnego
T1	guz o największym wymiarze mniejszym lub równym 2 cm
Tmic	mikroinwazja o największym wymiarze 0,1 cm lub mniejszym
T1a	guz o największym wymiarze ponad 0,1 cm, lecz mniejszym niż 0,5 cm
T1b	guz o największym wymiarze ponad 0,5 cm, lecz mniejszym niż 1,0 cm
T1c	guz o największym wymiarze ponad 1,0 cm, lecz mniejszym niż 2,0 cm
T2	największy wymiar guza ponad 2,0 cm, lecz nie większy niż 5,0 cm
T3	guz większy niż 5,0 cm
T4	guzy każdej wielkości naciekające ścianę klatki piersiowej i/lub skórę
T4a	guzy naciekające ścianę klatki piersiowej bez zajęcia mięśnia piersiowego
T4b	obrzęk skóry także z wystąpieniem objawu „skórki pomarańczowej”, owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne w skórze tej samej piersi (występowanie jednej lub wszystkich tych cech)
T4c	współistnienie cech T4a i T4b
T4d	rak zapalny

#### Ocena regionalnych węzłów chłonnych (pN):

pN0	w rutynowych badaniach histopatologicznych nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, nie wykonano badań immunohistochemicznych (IHC) w kierunku izolowanych komórek nowotworowych
pN0(i-)	nie stwierdzono przerzutów ani izolowanych komórek nowotworowych w badaniach IHC
pN0(i+)	na podstawie badań IHC stwierdzono obecność izolowanych komórek nowotworowych, w rutynowych badaniach histopatologicznych bez ognisk > 0,2 mm

- pN0(mol-) nie stwierdzono przerzutów w badaniach histopatologicznych, ujemny wynik badania molekularnego (RT-PCR)
- pN0(mol+) nie stwierdzono przerzutów w badaniach histopatologicznych, dodatni wynik badania molekularnego (RT-PCR)
- pN1 niejawne klinicznie przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy i/lub piersiowych wewnętrznych z mikroskopowo zajęтым węzłem chłonnym wartowniczym
- pN1mi mikroprzerzuty większe niż 0,2 mm, a mniejsze niż 2,00 mm
- pN1a przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachowych
- pN1b niejawne klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych z zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego
- pN1c niejawne klinicznie przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy i piersiowych wewnętrznych z zajęciem usuniętego węzła chłonnego wartowniczego
- pN2 przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych pachowych albo w jawnych klinicznie węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w węzłach pachowych
- pN2a przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych pachowych, gdy co najmniej jedno ognisko jest większe niż 2,0 mm
- pN2b przerzuty w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych w przypadku braku przerzutów w węzłach chłonnych pachowych
- pN3 przerzuty w minimum 10 węzłach chłonnych pachowych lub podobojczykowych, lub w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, w przypadku obecności minimum 1 przerzutu w węzłach pachowych lub w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachowych w przypadku niejawnych klinicznie, a stwierdzonych mikroskopowo w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych; lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
- pN3a przerzuty w 10 lub więcej węzłach chłonnych pachowych w przypadku minimum jednego ogniska większego niż 2,0 mm lub przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych

- pN3b przerzuty w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza piersi, w przypadku obecności przerzutów w przynajmniej 1 węźle chłonnym pachy; lub przerzuty w więcej niż 3 węzłach chłonnych pachy i węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, stwierdzonych mikroskopowo w badaniu usuniętego węzła chłonnego wartowniczego bez cech klinicznych jego zajęcia
- pN3c przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza piersi

**Przerzuty odległe (M):**

- Mx przerzuty odległe nie mogą być ocenione
- M0 nie stwierdza się przerzutów odległych
- M1 stwierdza się przerzuty odległe

## Załącznik 2. Skala CTCAE v 3.0 (z ang. Common Terminology Criteria of Adverse Events)

DERMATOLOGY/SKIN						
		Page 2 of 3				
Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Nail changes	Nail changes	Discoloration; ridging (koilonychias); pitting	Partial or complete loss of nail(s); pain in nailbed(s)	Interfering with ADL	—	—
NAVIGATION NOTE: Petechiae is graded as Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa) in the HEMORRHAGE/BLEEDING CATEGORY.						
Photosensitivity	Photosensitivity	Painless erythema	Painful erythema	Erythema with desquamation	Life-threatening; disabling	Death
Pruritus/itching	Pruritus	Mild or localized	Intense or widespread	Intense or widespread and interfering with ADL	—	—
ALSO CONSIDER: Rash/desquamation.						
Rash/desquamation	Rash	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death
REMARK: Rash/desquamation may be used for GVHD.						
Rash: acne/acneiform	Acne	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—	Death
Rash: dermatitis associated with radiation – Select: – Chemoradiation – Radiation	Dermatitis – Select	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death
Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	Erythema multiforme	—	Scattered, but not generalized eruption	Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated	Life-threatening; disabling	Death
Rash: hand-foot skin reaction	Hand-foot	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function	—	—



### Załącznik 3. Skala oceny toksyczności późnej LENT-SOMA

SOMA-LENT	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pain	Occasional and minimal	Intermittent and tolerable	Persistent and intense	Refractory and excruciating
Breast edema	Asymptomatic	Symptomatic	Secondary dysfunction	
Fibrosis	Barely palpable, increased density	Definite increased density and firmness	Very marked density, retraction and fixation	
Telangiectasia	<1 cm <sup>2</sup>	1-4 cm <sup>2</sup>	>4 cm <sup>2</sup>	
Arm edema	2-4 cm increase	>4-6 cm increase	>6 cm increase	Useless arm
Ulceration	Epidermal only, <1 cm <sup>2</sup>	Dermal only, >1 cm <sup>2</sup>	Subcutaneous	Bone exposed, necrosis
Atrophy	10-25%	>25-40%	>40-75%	Whole breast
Treatment				
Pain	Occasional, no narcotics	Regular, no narcotics	Regular, narcotics	Surgical intervention
Breast edema			Medical intervention	Surgical intervention/ mastectomy
Arm edema		Elastic stocking/elevate arm	Intensive physiotherapy/ compression wrapping	Surgical intervention/ amputation
Ulceration		Medical intervention	Surgical intervention/ wound debridement	Surgical intervention/ mastectomy
Atrophy				Surgical management

## **10. Spis tabel, rycin i zdjęć**

### **10.1. Spis tabel**

<b>TABELA 1. ZACHOROWANIA I ZGONY NA RAKA PIERSI W WIELKOPOLSCE W LATACH 2001-2010 [8]</b> .....	<b>8</b>
<b>TABELA 2. CZYNNIKI I RYZYKO ZACHOROWANIA NA RAKA PIERSI W OGÓLNEJ POPULACJI [10]</b> .....	<b>11</b>
<b>TABELA 3. ROZKŁAD CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA TYPU HISTOLOGICZNEGO RAKA PIERSI WG BAZY SEER</b> .....	<b>15</b>
<b>TABELA 4. PIĘCIOLETNIE CZASY PRZEŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZAAWANSOWANIA WG AJCC (THE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER) [17]</b> .....	<b>16</b>
<b>TABELA 5. PODTYPY RAKA PIERSI POWSTAŁE Z UŻYCIEM MIKROMACIERZY</b> .....	<b>18</b>
<b>TABELA 6. CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I PREDYKCYJNE W RAKU PIERSI</b> .....	<b>18</b>
<b>TABELA 7. ELEMENTY PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ W ZAPOBIEGANIU RAKOWI PIERSI [23]</b>	<b>22</b>
<b>TABELA 8. SCHEMAT BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU RAKA PIERSI U KOBIET BEZ OBJAWÓW I DODATKOWYCH CZYNNIKÓW RYZYKA [24]</b> .....	<b>23</b>
<b>TABELA 9. KRYTERIA JAKOŚCI PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH RAKA PIERSI (WG PERRY N.) [24]</b> .....	<b>23</b>
<b>TABELA 10. BADANIA RANDOMIZOWANE PORÓWNUJĄCE MASTEKTOMIĘ Z LECZENIEM OSZCZĘDZAJĄCYM</b> .....	<b>34</b>
<b>TABELA 11. WYNIKI BADAŃ TRZECIEJ FAZY Z ZASTOSOWANIEM UZUPEŁNIAJĄCEJ RADIOTERAPII PO BCT Z POWODU DCIS</b> .....	<b>38</b>
<b>TABELA 12. BADANIA TRZECIEJ FAZY PORÓWNUJĄCE BCT Z MASTEKTOMIĄ</b> .....	<b>40</b>
<b>TABELA 13. RANDOMIZOWANE BADANIA Z PORÓWNIANIEM STANDARDOWEJ RADIOTERAPII CAŁEGO GRUCZOŁU PIERSIOWEGO ZE SCHEMATAMI HIPOFRAKCJONOWANYMI</b> .....	<b>43</b>
<b>TABELA 14. BADANIA TRZECIEJ FAZY PORÓWNUJĄCE APBI VS WBI</b> .....	<b>45</b>
<b>TABELA 15. ZALECENIA ODNOŚNIE DO WYBORU CHORYCH POZA BADANIAMI KLINICZNYMI DO APBI</b> .....	<b>48</b>
<b>TABELA 16. BOOST Z WYKORZYSTANIEM IORT Z NASTĘPOWYM WBRT – WYNIKI BADAŃ</b>	<b>56</b>

<b>TABELA 17. STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO CHORYCH WEDŁUG KLASYFIKACJI 7 EDYCJI AJCC .....</b>	<b>61</b>
<b>TABELA 18. OCENA HISTOPATOLOGICZNA MATERIAŁU TKANKOWEGO W ANALIZOWANEJ GRUPIE CHORYCH UZYSKANEGO W TRAKCIE OPERACJI CHIRURGICZNEJ .....</b>	<b>62</b>
<b>TABELA 19. EKSPRESJA RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH, PROGESTERONOWYCH W GRUPIE 150 CHORYCH.....</b>	<b>63</b>
<b>TABELA 20. EKSPRESJA RECEPTORÓW HER-2 .....</b>	<b>63</b>
<b>TABELA 21. ZASTOSOWANE LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE W GRUPIE 150 CHORYCH.....</b>	<b>64</b>
<b>TABELA 22. PARAMETRY KOLIMATORA, BOLUSÓW I OSŁON STOSOWANYCH W TRAKCIE PROCEDURY IORT .....</b>	<b>70</b>
<b>TABELA 23. ŚREDNIE WARTOŚCI PARAMETRÓW WIĄZKI ELEKTRONOWEJ PODCZAS IORT</b>	<b>74</b>
<b>TABELA 24. SCHEMAT WYKONYWANYCH BADAŃ W TRAKCIE OBSERWACJI .....</b>	<b>78</b>
<b>TABELA 25. ENERGIE WIĄZEK ELEKTRONOWYCH STOSOWANYCH PODCZAS ŚRÓDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII .....</b>	<b>81</b>
<b>TABELA 26. ŚREDNICE APLIKATORÓW ZASTOSOWANYCH W ŚRÓDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII .....</b>	<b>81</b>
<b>TABELA 27. CHARAKTERYSTYKI APLIKATORÓW – KĄT ŚCIECIA .....</b>	<b>82</b>
<b>TABELA 28. ŚREDNICA OSŁONY STOSOWANEJ W ŚRÓDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII .....</b>	<b>82</b>
<b>TABELA 29. GRUBOŚĆ OSŁONY OŁOWIANO-ALUMINIOWEJ .....</b>	<b>83</b>
<b>TABELA 30. GRUBOŚĆ BOLUSA .....</b>	<b>83</b>
<b>TABELA 31. ROZKŁAD WYNIKÓW EFEKTÓW KOSMETYCZNYCH GRUCZOŁU PIERSIOWEGO W OKRESIE 3-LETNIEJ OBSERWACJI NA PODSTAWIE SKALI HARRISA W MODYFIKACJI LIMBERGENA .....</b>	<b>85</b>
<b>TABELA 32. WYNIKI KWESTIONARIUSZA QLQ-C30 WRAZ Z WYNIKAMI ANALIZY STATYSTYCZNEJ (WYNIKI ISTOTNE STATYSTYCZNIE POWTÓRZONO I WYTŁUSZCZONO) .....</b>	<b>89</b>
<b>TABELA 33. WYNIKI KWESTIONARIUSZA QLQ-BR23 WRAZ Z WYNIKAMI ANALIZY STATYSTYCZNEJ (WYNIKI ISTOTNE STATYSTYCZNIE POWTÓRZONO I WYTŁUSZCZONO) .....</b>	<b>92</b>

<b>TABELA 34. ODSETEK PACJENTÓW Z WCZESNYMI OBJAWAMI UBOCZNYMI PO RADIOTERAPII .....</b>	<b>92</b>
------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>TABELA 35. LICZBA PACJENEK, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY ZDARZENIA WCHODZĄCE W SKŁAD TOKSYCZNOŚCI PÓŻNEJ.....</b>	<b>93</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>TABELA 36. TOKSYCZNOŚĆ PÓŻNA – SKALA LENT-SOMA. ROZKŁAD ILOŚCIOWY OCENIANYCH CECH W PRZELICZENIU NA PACJENTA .....</b>	<b>94</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

## **10.2. Spis rycin**

<b>RYCINA 1. LICZBA WYKONANYCH MAMMOGRAFII SKRYNINGOWYCH [8].....</b>	<b>8</b>
-----------------------------------------------------------------------	----------

<b>RYCINA 2. LICZBA ZGONÓW U KOBIET W WIELKOPOLSCE W 2010 ROKU W PODZIALE NA GRUPY WIEKOWE [8]. .....</b>	<b>9</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

<b>RYCINA 3. WSKAŹNIK ZACHOROWANIA/ZGONY (Z/Z) U KOBIET W 2010 ROKU W WIELKOPOLSCE [8]. .....</b>	<b>9</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

<b>RYCINA 4. BUDOWA PIERSI [20].....</b>	<b>20</b>
------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 5. SPŁYW CHŁONNY Z GRUCZOŁU PIERSIOWEGO.....</b>	<b>21</b>
------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 6. ŚRÓDTKANKOWA BRACHYTERAPIA Z ZASTOSOWANIEM ELASTYCZNYCH CEWNIKÓW .....</b>	<b>51</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 7. STOSUNEK MIĘŚNIA I PŁYTKI WZGLĘDEM SIEBIE .....</b>	<b>68</b>
------------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 8. ROZKŁAD DAWKI WIĄZKI ELEKTRONOWEJ W RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ</b>	<b>74</b>
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 9. ZALEŻNOŚĆ DAWKI OD GŁĘBOKOŚCI DLA WIĄZKI ELEKTRONOWEJ LICZONEJ W OSI.....</b>	<b>74</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 10. ODSETEK WZNÓW MIEJSCOWYCH W OKRESIE OBSERWACJI .....</b>	<b>84</b>
------------------------------------------------------------------------	-----------

<b>RYCINA 11. WYNIK EFEKTU KOSMETYCZNEGO LECZENIA W BADANEJ GRUPIE CHORYCH MIESIĄC PO ZAKOŃCZENIU RADIOTERAPII (NA PODSTAWIE SKALI HARRISA W MODYFIKACJI LIMBERGENA).....</b>	<b>85</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

### **10.3. Spis zdjęć**

<b>ZDJĘCIE 1. APLIKATOR DOJAMOWY TYPU MAMMO SITE .....</b>	<b>52</b>
<b>ZDJĘCIE 2. MOBILNY APARAT DO ŚRÓDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII EMITUJĄCY ORTOWOLTOWE PROMIENIOWANIE X, INTRABEAM .....</b>	<b>53</b>
<b>ZDJĘCIE 3. MOBILNY APARAT DO ŚRÓDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII EMITUJĄCY PROMIENIOWANIE ELEKTRONOWE, MOBETRON .....</b>	<b>54</b>
<b>ZDJĘCIE 4. PREPARAT WYCIĘTEGO GUZA NOWOTWOROWEGO WRAZ Z MARGINESEM ZDROWYCH TKANEK OZNAKOWANY W UMOWNY SPOSÓB (NITKI + KLIPSY) .....</b>	<b>65</b>
<b>ZDJĘCIE 5. WIDOCZNY MIĘSIĘŃ PIERSIOWY WIĘKSZY WRAZ Z POWIĘZIĄ .....</b>	<b>67</b>
<b>ZDJĘCIE 6. MOMENT UMIESZCZANIA PŁYTKI OCHRONNEJ.....</b>	<b>68</b>
<b>ZDJĘCIE 7. MOMENT POMIARU GRUBOŚCI TKANEK ZA POMOCĄ IGŁY .....</b>	<b>69</b>
<b>ZDJĘCIE 8. MOMENT INSTALACJI APLIKATORA DO STOŁU OPERACYJNEGO .....</b>	<b>69</b>
<b>ZDJĘCIE 9. ZESTAW KOLIMATORÓW .....</b>	<b>70</b>
<b>ZDJĘCIE 10. ZESTAW PŁYTEK OCHRONNYCH.....</b>	<b>71</b>
<b>ZDJĘCIE 11. MOMENT DOKOWANIA APLIKATORA DO GŁOWICY AKCELERATORA .....</b>	<b>71</b>
<b>ZDJĘCIE 12. MOMENT DOKOWANIA APLIKATORA DO GŁOWICY AKCELERATORA .....</b>	<b>72</b>
<b>ZDJĘCIE 13. ZASZYTA RANA PO USUNIĘCIU APLIKATORA, SZWÓW I PŁYTKI OCHRONNEJ ...</b>	<b>72</b>
<b>ZDJĘCIE 14. MOBETRON, APARAT TERAPEUTYCZNY.....</b>	<b>75</b>
<b>ZDJĘCIE 15. PRZYKŁADOWY PLAN TELERADIOTERAPII KONFORMALNEJ 3D-CRT RAKA PIERSI.....</b>	<b>76</b>
<b>ZDJĘCIE 16. DWA TANGENCJALNE POLA FOTONOWE.....</b>	<b>77</b>
<b>ZDJĘCIE 17. STANDARDOWE UŁOŻENIE CHOREJ W TRAKCIE RADIOTERAPII NA STOLE TERAPEUTYCZNYM .....</b>	<b>77</b>
<b>ZDJĘCIE 18. PACJENTKA Z UZYSKANYM WYNIKIEM KOSMETYCZNYM E0 .....</b>	<b>86</b>
<b>ZDJĘCIE 19. PACJENTKA Z UZYSKANYM WYNIKIEM KOSMETYCZNYM E1 .....</b>	<b>87</b>

<b>ZDJĘCIE 20. PACJENTKA Z UZYSKANYM WYNIKIEM KOSMETYCZNYM E2 .....</b>	<b>87</b>
<b>ZDJĘCIE 21. EFEKT KOSMETYCZNY OCENIONY NA E3 ZE WZGLĘDU NA RETRAKCJĘ PRAWEJ PIERSI.....</b>	<b>88</b>