

# Słowo wstępne

---

Szanowny Czytelniku,

Przekazujemy w Twoje ręce tę publikację z nadzieją, że pomoże Ci ona zrozumieć zawitości leczenia raka piersi, pamiętając, że rak piersi jest od wielu lat najczęściej rozpoznawanym nowotworem wśród kobiet w Polsce. Obecnie stwierdza się prawie 19 tysięcy zachorowań na ten nowotwór i ponad 6,5 tysiąca zgonów.

Pierwszy rozdział monografii przedstawia zasady i problemy związane z radioterapią wczesnego i zaawansowanego raka piersi. W drugim zaprezentowaliśmy współczesne spojrzenie na hormonoterapię raka piersi. W kolejnym opisujemy możliwości postępowania w przypadku rozpoznania raka potrójnie ujemnego. Rozdział czwarty dotyczy leczenia raka HER2-dodatniego, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium. W rozdziale piątym omówiono zasady leczenia choroby oligometastatycznej. Kolejna część została poświęcona problemom związanym z leczeniem raka piersi w grupie pacjentów w podeszłym wieku. Na koniec pozwoliliśmy sobie przedstawić kilka opisów sytuacji klinicznych, które zdarzyły się w naszej Klinice.

Wszyscy autorzy tej pracy mają nadzieję, że nasza publikacja okaże się pomocna w podejmowaniu trafnych decyzji klinicznych, co przełoży się na wyniki leczenia naszych wspólnych pacjentów.

Życzę Państwu przyjemnej lektury.  
dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska

# Radioterapia chorych na raka piersi

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

## WSTĘP

Radioterapia znajduje zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania raka piersi. Zastosowana w leczeniu radykalnym (0, I, II, III stopień zaawansowania klinicznego) zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego i wydłuża życie chorych, zaś w leczeniu paliatywnym (IV stopień zaawansowania klinicznego) zmniejsza dolegliwości, kontroluje lub zmniejsza zmiany przerzutowe, poprawia jakość życia, a u części chorych także je wydłuża.

Radioterapię stosuje się w leczeniu:

- raka przedinwazyjnego (0 stopień zaawansowania) po operacji oszczędzającej, jako niezbędny element leczenia oszczędzającego,
- raka piersi inwazyjnego, pierwotnie operacyjnego (I i II stopień zaawansowania) po pierwotnym zabiegu operacyjnym lub po przedoperacyjnym leczeniu systemowym i operacji,
- miejscowo zaawansowanego raka piersi (III stopień zaawansowania) po pierwotnym leczeniu systemowym i operacji,
- nawrotu lokoregionalnego (wznowa w bliźnie lub w regionalnych węzłach chłonnych) po wycięciu lub postaci nieresekcyjnych,
- przerzutów odległych (IV stopień zaawansowania) do kości, mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, krwawiących guzów nowotworowych i pojedynczych przerzutów do wątroby.

## RADIOTERAPIA WCZESNEGO RAKA PIERSI

### Radioterapia gruczołu piersiowego po operacji oszczędzającej

Radioterapia jest niezbędnym uzupełnieniem operacji oszczędzającej piersi. Zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej o 15,7% i wydłuża przeżycie chorych o 3,8% [1]. W ostatnim czasie, u chorych na inwazyjnego raka piersi po operacji oszczędzającej nastąpiły znaczące zmiany w postaci różnego zasięgu napromieniania w obrębie piersi w zależności od

ryzyka nawrotu choroby. U pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu, tj. u chorych w wieku poniżej 50 lat, z typem złośliwości histologicznej raka G3, z inwazją naczyń chłonnych i krwionośnych przez komórki raka lub z wąskim/wątpliwym marginesem tkanek zdrowych wokół wyciętego guza, napromienia się cały pozostawiony gruczoł piersiowy i koniecznie podwyższa się dawkę na łożę po wyciętym raku (*boost*). U chorych ze średnim ryzykiem nawrotu, tj. w wieku 60 i więcej lat, z rakiem G1, G2, korzystnym typem biologicznym, można zrezygnować z napromieniania na łożę po guzie, jeśli chore będą otrzymywać hormonoterapię. W tych przypadkach można napromieniać tylko pierś. U chorych z niskim ryzykiem nawrotu można nie napromieniać całego gruczołu piersiowego, lecz bezpiecznie zastosować technikę napromieniania APBI (ang. *accelerated partial breast irradiation*) na łożę po wyciętym guzie z marginesem tkanek zdrowych. Dotyczy to chorych w wieku 50 i więcej lat, z rakiem jednoogniskowym, inwazyjnym przewodowym lub korzystnym typem histologicznym, w stopniu T1N0, ER(+), z marginesem chirurgicznym co najmniej 2 mm, bez zatorów w naczyniach chłonnych i krwionośnych, bez leczenia neoadjuwantowego, bez mutacji w genach *BRCA1/2* [2, 3].

Obszarem napromieniania po operacji oszczędzającej jest cały pozostawiony gruczoł piersiowy, bez skóry i ściany klatki piersiowej (żeber, mięśni międzyżebrowych).

Teren napromieniania wyznacza się na podstawie obrazów tomografii komputerowej. Technika z wyboru w leczeniu chorych po operacji oszczędzającej jest radioterapia konformalna 3D (ang. *3D conformal radiotherapy* – 3D CRT) z wykorzystaniem komputerowego systemu do planowania leczenia [4]. Polega na napromienieniu całej piersi z 2 pól skośnych lub kilku pól fotonowych, dobranych indywidualnie, a następnie na podwyższeniu dawki na łożę po wyciętym guzie pierwotnym elektronami, fotonami lub metodą brachyterapii. Modyfikacją tej techniki jest napromienianie 3D z zastosowaniem jednoczasowego, zintegrowanego napromieniania na łożę po guzie (ang. *simultaneous integrated boost* – SIB) [5]. W technice SIB, stosowanej od kilku lat w Centrum Onkologii w Warszawie, zazwyczaj stosuje się 5 pól fotonowych: 2 pola skośne obejmujące całą pierś oraz dodatkowo zwykle 3 małe pola obejmujące łożę po guzie pierwotnym. W trakcie każdego seansu (frakcji) napromieniania podaje się na całą pierś dawkę 225 cGy, a na łożę po guzie od 270 do 280 cGy. Ostatecznie dawka całkowita na całą pierś wynosi 4500 cGy, a na łożę po guzie 5400–5600 cGy, podana w ciągu 4 tygodni. Ten sposób napromieniania umożliwia precyzyjny rozkład dawki w piersi oraz pozwala na skrócenie całkowitego czasu napromieniania z 5–6 do 4 tygodni.

W wyjątkowych przypadkach, gdy plan leczenia 3D CRT jest nie do zaakceptowania z uwagi na niezadowalający rozkład dawki promieniowania w piersi leczonej lub zbyt wysoką dawkę promieniowania w narządach krytycznych (serce, płuco), chorą po operacji oszczędzającej napromienia się według techniki IMRT (ang. *intensity modulated radiation therapy*). W celu zmniejszenia ekspozycji serca na napromienianie, u pacjentek napromienianych na lewą pierś i z niekorzystnym położeniem serca względem ściany klatki piersiowej stosuje się technikę napromieniania na głębokim, wstrzymanym wdechu DIBH (ang. *deep inspiration breath hold*, radioterapia 4D) [3, 6].

Na podstawie badań START A i START B na konferencjach ESMO 2015 [2] i St. Gallen 2017 [3] ogłoszono, że napromienianie w 15–16 frakcjach po 250–267 cGy jest standardem w leczeniu oszczędzającym i po mastektomii, niezależnie od wieku chorych oraz stosowania chemioterapii przedoperacyjnej. W Centrum Onkologii w Warszawie, na podstawie wyników własnych [Galecki J.], przeprowadza się łagodne hypofrakcjonowanie w dawkach 225–4500 cGy na pierś i całkowitej dawki na łożę po guzie w technice SIB 5400–5600 cGy frakcjami po 270–280 cGy.

### **Radioterapia regionalnych węzłów chłonnych po operacji oszczędzającej pierś i po mastektomii**

#### Wskazania do napromieniania regionalnych węzłów chłonnych u chorych z rakami luminalnymi i w stopniu zaawansowania cT1-2N0-1 po pierwotnym zabiegu operacyjnym

U chorych z rakami luminalnymi pierwotnie operacyjnymi (cT1-2N0-1) oraz wszystkimi typami biologicznymi raka w stopniu klinicznego zaawansowania cT1a i b w pierwszej kolejności wykonuje się zabieg operacyjny, najczęściej operację oszczędzającą pierś i procedurę węzła wartowniczego. W każdym przypadku raka inwazyjnego piersi po operacji oszczędzającej napromienia się pozostawiony gruczoł piersiowy.

U chorych z kliniczną cechą N0 i brakiem przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych nie ma wskazań do radioterapii okolic węzłowych.

U chorych z kliniczną cechą N0 i obecnością 1–2 przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych napromienia się pierś i okolicę pachy z pól skośnych, które służą do napromieniania piersi, z granicą górną pola sięgającą 1 cm poniżej głowy kości ramiennej (pola tangencjalne wysokie). Tę grupę chorych nazywa się potocznie grupą jak z badania Z 0011, która charakteryzuje się: wyjściową kliniczną cechą N0, przerzutami tylko do 1 lub 2 węzłów chłonnych, brakiem wskazań do limfaden-

nektomii pachowej oraz brakiem wskazań do napromieniania wszystkich okolic węzłowych.

U chorych z kliniczną cechą N1 wykonuje się procedurę węzła wartowniczego, a w razie potwierdzenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych – limfadenektomię pachową. Decyzja o napromienianiu okolic węzłowych zależy od wyniku histopatologicznego po limfadenektomii pachowej. U chorych z przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych analizuje się dodatkowe czynniki ryzyka wznowy (młody wiek, typ biologiczny TNBC lub HER2+ ER/PR, G3, wielkość guza, liczba zajętych węzłów 1 czy 3, wielkość przerzutu w węzłach chłonnych, liczba usuniętych węzłów chłonnych, przekraczanie torebek węzłów, inwazja naczyń, choroby serca, rak w lewej piersi) i w zespole podejmuje decyzję o napromienianiu wszystkich okolic węzłowych. U chorych z przerzutami do 4 i więcej węzłów chłonnych napromienia się wszystkie okolice węzłowe (3 piętra pachy, węzły przymostkowe i nadobojczykowe) [2, 3, 7].

Wskazania do napromieniania regionalnych węzłów chłonnych u chorych po chemioterapii przedoperacyjnej i operacji pierwotnie operacyjnego raka piersi HER2-dodatniego i receptorowo trójujemnego w stopniu zaawansowania cT1c-2N0-1

W ciągu ostatnich kilku lat wprowadzono do praktyki klinicznej chemioterapię przedoperacyjną u chorych z wczesnym, pierwotnie operacyjnym, HER2-dodatnim i receptorowo trójujemnym rakiem piersi.

W każdym przypadku raka inwazyjnego piersi po operacji oszczędzającej napromienia się pozostawiony gruczoł piersiowy. Znacznie większym problemem u chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, po leczeniu systemowym przedoperacyjnym, są wskazania do napromieniania okolic węzłowych.

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną N0 (bez wyczuwalnych węzłów chłonnych) po chemioterapii przedoperacyjnej procedura węzła wartowniczego potwierdzi brak przerzutów do węzłów chłonnych pN (sn)0, nie ma wskazań do radioterapii okolic węzłowych.

Jeśli u chorych z wyjściową, kliniczną cechą N0, procedura węzła wartowniczego wykonana po chemioterapii przedoperacyjnej potwierdzi obecność przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (pN1), to (po wykonaniu limfadenektomii pachowej) należy napromienić wszystkie okolice węzłowe.

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN1 (wyczuwalnymi i potwierdzonymi w biopsji cienkoigłowej przerzutami do węzłów chłonnych pachowych) procedura węzła wartowniczego wykonana po chemiotera-

pii przedoperacyjnej potwierdzi nadal obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (pN1), to po wykonaniu limfadenektomii pachowej należy napromienić wszystkie okolice węzłowe.

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN1 procedura węzła wartowniczego wykonana po chemioterapii przedoperacyjnej nie wykaże przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (pN0), to należy ocenić dodatkowe czynniki ryzyka wznowy, szczególnie wiek, cechę G, Ki67, i w zespole wielodyscyplinarnym podjąć decyzję co do napromieniania wszystkich okolic węzłowych [2, 3, 7].

### **Radioterapia po mastektomii**

Zazwyczaj mastektomia z procedurą węzła wartowniczego/limfadenektomią pachową jest wykonywana w bardziej zaawansowanych stadiach raka piersi. Radioterapia uzupełniająca po mastektomii u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych zmniejsza ryzyko wznowy lokoregionalnej o 21,4% oraz wydłuża przeżycie całkowite chorych o 5,4% [8].

Do napromieniania uzupełniającego po mastektomii kwalifikują się pacjentki z:

1. guzami pierwotnymi o średnicy większej niż 5 cm (cecha T3 według klasyfikacji TNM),
2. guzami pierwotnymi naciekającymi skórę i/lub ścianę klatki piersiowej lub z rakiem zapalnym piersi (cecha T4),
3. przerzutami do 4 i więcej pachowych węzłów chłonnych,
4. przerzutami do 1–3 węzłów chłonnych pachowych, jeśli towarzyszą im dodatkowe czynniki ryzyka wznowy lokoregionalnej (młody wiek, wielkość guza, liczba zajętych węzłów [1 czy 3?], przekraczanie torebek węzłów przez komórki raka, inwazja naczyń, stopień histologicznej złośliwości, typ biologiczny raka receptorowo trójujemny lub HER2-dodatni, typ leczenia systemowego, choroby serca w wywiadzie, rak lewej piersi),
5. po nieradykalnym zabiegu operacyjnym [2, 3, 7].

### Obszar napromieniany

Napromienianie obejmuje teren ściany klatki piersiowej po usuniętej piersi i obszar węzłów nadobojczykowych, 3 pięter pachy oraz przymostkowych. Wątpliwości dotyczące celowości napromieniania węzłów chłonnych przymostkowych wynikają z faktu niskiego ryzyka nawrotu w tej grupie węzłowej, przy jednoczesnym wysokim ryzyku napromienienia względnie wysoką dawką pni naczyń wieńcowych zaopatrujących zarówno lewą, jak i prawą komorę serca. Według aktualnych rekomendacji, napromienianie pooperacyjne węzłów chłonnych przymostkowych stosuje

się u chorych z rakiem zlokalizowanym w przyśrodkowych kwadrantach piersi, z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych pachowych po upewnieniu się, że serce nie zostanie napromieniowane zbyt wysoką dawką.

### **Radioterapia po rekonstrukcji piersi**

Obecnie, najczęściej wykonuje się rekonstrukcję piersi z wykorzystaniem implantów (protez) zlokalizowanych pod mięśniem piersiowym większym. Radioterapię rozpoczyna się po całkowitym wypełnieniu ekspandera lub po zamianie ekspandera na protezę.

U chorych w pierwotnym stopniu zaawansowania II, po mastektomii z rekonstrukcją, obszarem napromieniania są tkanki położone nad protezą/ekspanderem i regionalne węzły chłonne. W tych przypadkach nie ma wskazań do obejmowania ściany klatki piersiowej. Obszar protezy nie mieści się w całości w targacie [9].

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi zapalnego T4d po chemioterapii przedoperacyjnej i mastektomii rekonstrukcja piersi jest przeciwwskazana.

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi niezapalnego, po chemioterapii przedoperacyjnej i mastektomii z rekonstrukcją obszarem napromieniania są tkanki nad protezą, ściana klatki piersiowej oraz okolice węzłowe. W tych przypadkach proteza znajduje się w środku targetu [9].

Uwaga: obszar napromieniany ulegnie zmianie po wprowadzeniu protez prepektoralnych.

Technika napromieniania: zwykle stosuje się technikę V-MAT w dawce frakcyjnej 200 cGy do dawki całkowitej 5000 cGy.

### **Radioterapia miejscowo zaawansowanego raka piersi**

Wszystkie chore z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (cecha T4 i/ lub N2 lub N3), po chemioterapii neoadjuwantowej i mastektomii, mają wskazania do radioterapii pooperacyjnej na ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej i patologicznej po leczeniu systemowym. Dotyczy to także chorych z całkowitą patologiczną regresją zmian pCR [1–3, 10].

Jeśli miejscowo zaawansowany rak piersi po chemioterapii indukcyjnej jest nadal nieresekcyjny i nie można wykonać mastektomii, to można rozważyć radykalną radioterapię na pierś i regionalne węzły chłonne w standardowej dawce 5000 cGy, z podwyższeniem dawki na guzowato

zmienione tkanki do łącznej dawki 6000–7600 cGy, zależnie od dawek tolerancji dla tkanek zdrowych.

### **Radioterapia wznów lokoregionalnych**

U chorych ze wznową lokoregionalną w pierwszej kolejności rozważa się wycięcie zmiany.

U chorych ze wznową w bliźnie po uprzedniej mastektomii bez radioterapii, po radykalnym wycięciu wznowy przeprowadza się radioterapię na ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne.

U chorych ze wznową w bliźnie po uprzedniej mastektomii z radioterapią można rozważyć ponowne napromienianie na ścianę klatki piersiowej lub zastosować tylko leczenie systemowe.

U chorych po uprzedniej mastektomii i radioterapii, ze wznową w węzłach chłonnych, zazwyczaj nie ma możliwości ponownego napromieniania okolic węzłowych.

U chorych po uprzednim leczeniu oszczędzającym (tumorektomia + radioterapia), ze wznową w piersi, należy wykonać mastektomię – nie ma dowodów naukowych na to, że powtórna operacja oszczędzająca jest bezpieczna (trwają dwa badania randomizowane).

## **RADIOTERAPIA W UOGÓLNIONYM RAKU PIERSI**

### **Grupy rokownicze**

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami odległymi. Pacjentki z rozсіяną chorobą nowotworową z rakiem piersi stanowią niejednorodną grupę o często skrajnie różnym rokowaniu, dlatego przed przystąpieniem do leczenia należy ocenić: wiek, stan sprawności, lokalizację przerzutów, liczbę i wielkość zmian przerzutowych oraz możliwości leczenia miejscowego i systemowego. Na tej podstawie można oszacować prawdopodobieństwo przeżycia i podjąć decyzję o sposobie leczenia. Pod względem rokowniczym i sposobu leczenia chore z przerzutami odległymi można podzielić na 3 poniżej opisane grupy:

1. Dotychczas stosowane terminy „leczenie paliatywne”, „radioterapia paliatywna” w odniesieniu do wszystkich chorych na raka piersi z przerzutami odległymi są dalece nieprecyzyjne. Leczenie paliatywne ma na celu jedynie zmniejszenie dolegliwości, łagodzenie objawów i poprawę jakości życia, dlatego odnosi się tylko do części chorych z licznymi przerzutami, w złym stanie ogólnym, z krótkim pro-