

**Ocena tolerancji i skuteczności radioterapii
śródoperacyjnej skojarzonej z teleradioterapią
u chorych na wczesnego raka piersi po zabiegu
oszczędzającym pierś.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Agata Celejewska

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach, Zakład Radioterapii

2016

Promotor :

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Maciejewski

Recenzenci :

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski

Prof. dr hab. n. med. Roman Makarewicz

**Słowa kluczowe : rak piersi, radioterapia śródoperacyjna (IORT),
terapia uzupełniająca**

**Keywords : breast cancer, intraoperative radiotherapy (IORT),
adjuvant therapy**

STRESZCZENIE

W celu oceny skuteczności i tolerancji oszczędzającej chirurgii (CBS) i śródoperacyjnej radioterapii (IORT) skojarzonej z pooperacyjną radioterapią (EXRT) ± chemioterapią w badaniu włączono 215 kolejnych chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania T1-T2, N0-N+ leczonych tą strategią terapii w latach 2003-2006. Wiek chorych wynosił 26-77 lat, średnio 54 lata. Biorąc pod uwagę charakterystykę kliniczną i patologiczną utworzono dwie grupy chorych: (A) – z niskim ryzykiem wznowy miejscowej (WZN) i/lub przerzutów odległych (META) (109 przypadków) i grupę (B) – z podwyższonym ryzykiem WZN i/lub META (106 przypadków). O włączeniu do grupy B decydowała obecność co najmniej jednego niekorzystnego patologicznego lub klinicznego czynnika ryzyka WZN/META. W początkowym okresie wdrażania IORT, u 13 chorych stosowano dawkę 7.5Gy (dawka biologiczna NBED=28.6izoGy_{2.0}). Z powodu wysokiego odsetka (około 62%) wczesnej martwicy/owrzodzenia skóry w tej grupie chorych, dawkę IORT obniżono do 5Gy (NBED=14.4izoGy_{2.0}) mierzonej w odległości 0.5 cm od powierzchni aplikatora, którą uznano za standard. Frakcjonowaną EXRT w dawce 50Gy podanej w 25 frakcjach w ciągu 35 dni (NBED=50izoGy_{2.0}) stosowano w różnym okresie czasu po zakończeniu CBS (IORT). Ta strategia skojarzonej terapii obowiązywała w grupie A. Natomiast w grupie B oprócz IORT i EXRT stosowano również chemioterapię, przy czym EXRT podawano jednocześnie z CHT lub dopiero po jej zakończeniu. Za kryteria skuteczności badanych metod leczenia przyjęto: 5-cio i 10-letnie przeżycie bez WZN, bez META, oraz częstość i kinetykę WZN i META w przyjętych okresach obserwacji. Akumulowane 10-letnie przeżycie bez WZN wyniosło 97.1% w grupie A i 91.6% w grupie B, a przeżycie bez META odpowiednio 96.4% i 83.1%. W badanym materiale odnotowano 3 WZN i 4 META w grupie A, a w grupie B odpowiednio 9 WZN i 17 META. W okresie 10-letniej obserwacji liczba WZN w grupie A była 3-krotnie wyższa niż w obserwacji 5-letniej i dwukrotnie wyższa w odniesieniu do META. Z kolei w grupie B odpowiednio 1.5-krotnie wyższa dla WZN i prawie 3-krotnie wyższa dla META. Analiza akumulowanej częstości WZN i META w funkcji czasu obserwacji wykazała, że w okresie 5-letniej obserwacji ujawniło się tylko 65% zarejestrowanych WZN i 45% META. Pozostały odsetek WZN i META ujawnił się dopiero między 7-ym i 10-ym rokiem obserwacji, co wskazuje, że między 5-ym i 7-ym rokiem dochodzi do znacznego spowolnienia kinetyki ujawniania obu typów niepowodzeń. Nie można wykluczyć wpływu na ten fenomen hormonoterapii (Tamoxifen) zakończonej w 5-ym roku po leczeniu. Istotnym czynnikiem ryzyka okazał się czas przerwy między IORT i EXRT. Opóźnienie rozpoczęcia EXRT powyżej 60 dni, skutkowało znamienym 11-krotnym wzrostem częstości WZN w obu grupach oraz META w gr. A i nieznacznym wzrostem META w gr. B. Wskaźnik ryzyka (HR) META wyznaczony wg. Cox'a okazał się jednym z najsilniejszych czynników ryzyka ujawniania WZN i META. Opóźnienie EXRT występowało głównie w gr. B i to w sytuacjach, gdy EXRT włączano dopiero po zakończeniu chemioterapii. Tę kombinację leczenia charakteryzuje najwyższy wskaźnik HR=14.28, wskazując na najbardziej

niekorzystną strategię leczenia uzupełniającego, obciążonego najwyższym ryzykiem ujawniania WZN i META (14%-43%). W przeciwieństwie, jednoczesowe zastosowanie CHT z EXRT w grupie B, okazało się najbardziej skuteczną kombinacją terapeutyczną, obniżając ryzyko WZN o 93% (HR=0.07) i META o 66% (HR=0.34) w porównaniu do włączenia EXRT po CHT. Stopień zaawansowania pT2 w porównaniu do pT1 charakteryzowało znamienne wyższe ryzyko WZN (11.3% vs. 3.7%) i ryzyko META (18.8% vs. 6.7%). Natomiast nie stwierdzono znamiennego związku WZN i META z wiekiem chorych, prawdopodobnie z powodu niedostatecznej liczbowej reprezentacji przypadków w kolejnych przedziałach wiekowych. Zastosowane metody leczenia skojarzonego były generalnie dobrze tolerowane przez chorych. Wśród ostrych odczynów odnotowano 4% martwic skóry i 3% owrzodzeń skóry, które wystąpiły w początkowym okresie stosowania IORT, gdy dawka jednorazowa wynosiła 7Gy (NBED=28.6izoGy_{2.0}). Uznając ją za zbyt wysoką, dawkę obniżono do 5Gy (NBED=14.4izoGy_{2.0}) i uznano za standard. W efekcie nie stwierdzono wyżej wymienionych odczynów (u 202 chorych). Późne odczyny były słabo lub nieznacznie nasilone (I°/II°) i nie odnotowano odczynów w stopniu III° lub IV°.

Wnioski: Uzyskane wyniki upoważniają do sformułowania następujących wniosków:

1. U chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania T1-T2, N0-N+, IORT (INTRABEAM) z użyciem niskoenergetycznego (20-50kV) promieniowania X z wskaźnikiem WSB=1.5 z pojedynczą dawką fizyczną 5Gy (biologicznie równoważna NBED=14.4izoGy_{2.0}) jest skuteczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia, w skojarzeniu z EXRT, u chorych z grupy niskiego ryzyka niepowodzenia (3% WZN i 4% META w okresie 10 lat) oraz w skojarzeniu pooperacyjnej EXRT z chemioterapią (8.5% WZN i 16% META w okresie 10 lat) w grupie z podwyższonym/wysokim ryzykiem niepowodzenia.
2. Krytycznym czynnikiem ryzyka WZN/META jest czas rozpoczęcia EXRT po IORT, który powinien być możliwie najkrótszy. Im dłuższy czas opóźnienia EXRT (>60 dni), tym wyższa częstość WZN/META w trakcie 10 lat obserwacji (do 20-30%).
3. Jeżeli prognozowane podwyższone/wysokie ryzyko niepowodzeń wymaga włączenia chemioterapii do leczenia uzupełniającego, to optymalną taktyką terapeutyczną okazała się jednoczesowa chemio-radioterapia. Opóźnienie włączenia EXRT dopiero po chemioterapii (leczenie sekwencyjne) jest obarczone najwyższym wskaźnikiem ryzyka (HR=14.28) i częstość WZN i META wzrasta kilkukrotnie.
4. Okres 5 lat obserwacji po leczeniu jest niewystarczający, ponieważ wskaźniki WZN i META są niedoszacowane odpowiednio o 35% i 55% o incydenty WZN i META ujawniające się między 7-ym i 10-ym rokiem obserwacji. Rekomendowany jest co najmniej 10-letni okres obserwacji po leczeniu.

SUMMARY

To evaluate efficacy and tolerance of conservative surgery (CBS) with intraoperative radiotherapy (IORT) combined with postoperative external irradiation (EXRT) ± chemotherapy during 2003-2006, 215 consecutive patients with breast cancer, stage T1-T2, N0-N+ were included into retrospective study. Age ranged from 26 to 77 years (median: 54 years). Based on clinical and pathological characteristic patients were subdivided into two groups: (A)-109 cases with low risk of local and distant failures (LC/DM), and (B)-106 cases with an increased risk of the LR and DM. Patients with more than one clinical/pathological risk factor were enrolled into the group B. Because in the first 13 cases single dose of 7.5Gy IORT (NBED=28.6izoGy_{2.0}) resulted 62% of local skin ulceration or necrosis, single dose of the IORT was decreased to 5Gy (NBED=14.4izoGy_{2.0}) and has been used as a standard for the remaining 202 patients. No more necrosis/ulceration was occurred. Fractionated EXRT with total dose of 50Gy in 25 fractions, in 35 days was delivered as postoperative adjuvant irradiation, however in various time-interval since IORT was given. This strategy was obligatory for all cases in the group A. In the group B, with an increased risk of local/distant failure, chemotherapy was additionally administered, concurrently with EXRT or EXRT was delayed after completing CHT. To evaluate treatment efficacy, the following criteria were used: 5- and 10-yr actual LR-free, DM-free and Disease-free survival, and an incidence and kinetic of the LR and DM during follow-up was also counted. Actual 10-yr LR-free survival was 97.1% in the group A, and 91.6% in the group B, and DM-free Survival were 96.4% and 83.1% respectively. In the group A 3 cases of LR and 4 cases of DM were noted and in the group B, 9 LR and 17 DM respectively. During 10-year follow-up incidence of the LR was 3-times higher than within 5-years period, and similarly 3-times higher regarding DM. In the group B, LR was 1.5-times higher and DM about 3-times higher. Analysis of an accumulated incidence of the LR and DM as a function of the follow-up showed that up to 5-yr follow-up only 65% LR and 45% DM occurred among total number of these failures registered in the study. The remaining rates of LR and DM occurred not earlier than between 7-th and 10-th year of the follow-up. Respective accumulated risk curves show that between year 5 and 7 kinetic of LR and DM slowed down. Impact of hormonotherapy (tamoxifen) completed in the year 5 after combined local therapy could likely influence this phenomenon. Time-interval between IORT and the start of EXRT was found as important risk factor. Delayed EXRT for more than 60 days resulted in 11-fold increase of the LR incidence in both groups and DM in the group A, and slight increase of the DM in the group B. Hazard Ratio (HR) by Cox's model was one of the strongest risk factor for LR and DM. The EXRT delay was mainly noted in the group B, especially when the EXRT started after completing CHT. This combination of sequential therapy had the highest HR=14.28 suggesting this combination of combined treatment as the most unfavorable with the highest risk of LR and DM (14%-43%). In contrary, the use of CHT and EXRT concurrently (significant decrease in delay between IORT and EXRT) occurred as the most effective combination, decreasing the risk of LR by 93% (HR=0.07) and DM by 66% (HR=0.34) in relation to sequential treatment. Stage pT2 compared with pT1 significantly correlated with higher incidence of LR (11.3% vs. 3.7%) and DM incidence (18.8 vs. 6.7%). However, no correlation of local and distant failure with patient's age was found, probably because of inhomogeneous case distribution within age's ranges. All methods of treatment combined with IORT were well, tolerated by patients. Only 4% of local necrosis and 3% of local ulceration of the skin developed at the beginning of

study when single dose of 7.5Gy IORT (NBED=28.6 α isoGy_{2.0}) were tested. When the IORT single dose was decreased to 5Gy (NBED=14.4 α isoGy_{2.0}), no more this event occurred. Late site effects occurred in grade I° or II° according RTOG/EORTC and none in stage III° or IV°.

Conclusions: The results of this study lead to the following conclusions:

1. For patients with early breast cancer (T1-T2, N0-N+) IORT (INTRABEAM) using low-energy photons (20-50 kV) X-ray radiation with RBE=1.5 and single dose of 5Gy (biological equivalent NBED=14.4 α isoGy_{2.0}) is an effective and tolerable method of treatment if combined with EXRT (3%LR and 4%DM including 10-yrs follow-up) for low risk patients or combined with postoperative EXRT and chemotherapy (8%LR and 16%DM during 10-yrs follow-up) for patients with higher risk of local/distant failure.
2. Critical LR/DM risk factor is time interval between IORT and EXRT, which should be as short as possible. The longer delay of the start of EXRT (>60 days) the higher incidence of LR/DM (20-30%) during 10-yrs follow-up.
3. Higher risk patients need chemotherapy as a part of postoperative treatment and optimal therapeutic strategy would be concurrent CHT-EXRT. Use of the EXRT delayed after completing chemotherapy (sequential therapy) characterizes the highest hazard ratio (HR=14.28) and the LR/DM incidence by a few-folds during 10-yrs follow up increases.
4. Five-year follow-up seems to be too-short to register all LR and DM and its incidences are not reliable and underestimated by about 35% and 55% respectively and remaining events occur between 7-th and 10-th year of the follow-up. Therefore, at least 10-years follow-up is recommended.