

Czy warto rozważyć zastosowanie radioterapii uzupełniającej po mastektomii w leczeniu uzupełniającym raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych?

Stage II node positive breast cancer, is it worthwhile to consider adjuvant radiotherapy following mastectomy

© GinPolMedProject 4 (34) 2014

Artykuł oryginalny/Original article

MOHAMMED A OSMAN¹, MOHAMMAD S ELKADY², KHALID E NASR³

¹ Consultant clinical oncology, General organization for teaching hospitals, Cairo, Egypt

² Ass Professor Clinical oncology, Ain Shams University, Cairo, Egypt

³ Ass Professor Clinical oncology, Ain Shams University, Cairo, Egypt

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Mohammed A Osman MRCPI, MD oncology

General Organization for Teaching hospitals, Institutes

Kasr Elaini Street, Cairo, Egypt

Tel. 00201005032929, e-mail: mmoneam@hotmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2606/2597

Tabele/Tables 8

Ryciny/Figures 3

Piśmiennictwo/References 24

Received: 09.09.2014

Accepted: 06.11.2014

Published: 29.12.2014

Streszczenie

Wstęp. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym diagnozowanym wśród kobiet na całym świecie. Nowotwory piersi są też najczęściej występującym rodzajem nowotworów wśród kobiet w Egipcie (18,9% wszystkich przypadków raka u kobiet).

Cel. Ocena wskaźników przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), wznowy miejscowej (LRR) i toksyczności u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi z 1-3 zajęтыми węzłami chłonnymi dołu pachowego, u których w leczeniu uzupełniającym zastosowano chemioterapię i radioterapię lub wyłącznie chemioterapię.

Materiały i metody. Do badania włączono pacjentki z rakiem piersi II stopnia potwierdzonym histopatologicznie (T1N1,T0N1,T2N1), z przerzutami w 1-3 węzłach chłonnych dołu pachowego. Pacjentki powinny mieć co najmniej 17 i nie więcej niż 65 lat. Stan sprawności od 0 do 2. Pacjentki przydzielono do jednej z dwóch grup: grupy 1, w której w leczeniu uzupełniającym stosowano chemioterapię i radioterapię, lub grupy 2, w której stosowano wyłącznie chemioterapię uzupełniającą. U pacjentek z grupy 1 zastosowano radioterapię konformalną 3D.

Wyniki. Rekrutację pacjentek przeprowadzono w dwóch ośrodkach badawczych w Egipcie. Do badania włączono 75 pacjentek w okresie od września 2008 r. do sierpnia 2014 r. 40 pacjentek przypisano do grupy 1, a 35 do grupy 2. U wszystkich pacjentek rozpoznano raka piersi II stopnia (4T0N1, 29T1N1, 42T2N1). 4-letni odsetek przeżyć całkowitych w grupie 1 i 2 wynosił odpowiednio 77,5% i 71,4%. 4-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji w grupie 1 i 2 wynosił odpowiednio 72,5% i 60%. W ciągu 54 miesięcy obserwacji wznowę raka piersi stwierdzono u 11 pacjentek z grupy 1 (3 przypadki wznowy miejscowej, 7 przypadków przerzutów, 1 przypadek wznowy miejscowej i przerzutów) i 14 pacjentek z grupy 2 (7 przypadków wznowy miejscowej, 3 przypadki przerzutów, 4 przypadki wznowy miejscowej i przerzutów). Wskaźnik odległych przerzutów nowotworowych był identyczny w obu grupach. Dwie grupy różniły się jednak pod względem najczęstszych miejsc przerzutów odległych. Leczenie według protokołu badania było dobrze tolerowane, wykazano łagodny profil toksyczności stosowanej radioterapii. **Wniosek.** Uwzględnienie radioterapii w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z rakiem piersi II stopnia i 1-3 zajęтыми węzłami chłonnymi dołu pachowego wpłynęło na poprawę wskaźnika przeżycia wolnego od progresji (PFS) i obniżenie wskaźnika wznowy miejscowej (LRR). Radioterapia skutkowała obniżeniem wskaźnika przeżycia całkowitego (OS) u pacjentek zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka.

Słowa kluczowe: radioterapia; piersi; przeżycie; grupa; toksyczność

Summary

Introduction. Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women worldwide. In Egypt, it is the most common cancer among women, representing 18,9% of total cancer cases. **The Aim:** To evaluate overall survival (OS), progression free survival (PFS), loco-regional recurrence (LRR), and toxicities for patients with early breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes, with either adjuvant radiotherapy following chemotherapy or only adjuvant chemotherapy.

Material and methods. Patients were eligible for enrolment into the study if they had pathologically proven stages II breast cancer (T1N1, T0N1, T2N1), with 1-3 positive axillary lymph nodes. Patient should be between 17 and 65 years. Performance state had to be from 0 to 2. Patients were assigned to one of two groups; Group 1; adjuvant chemotherapy then radiotherapy, and group 2; adjuvant chemotherapy only. Radiotherapy was given by 3D conformal radiotherapy. **Results.** Between September 2008 and August 2014, 75 patients were enrolled in 2 institutes in Egypt. 40 patients were assigned to group1, and 35 to group 2. All patients had stage II breast cancer (4T0N1, 29T1N1, 42T2N1). The 4 year OS for group1, and2 were 77.5%, and 71.4% respectively. The 4 year PFS for group1 and2 were 72.5%, 60% respectively. During the 54 months follow-up period, 11 patients from group1 had breast cancer recurrence (3loco-regional, 7metastatic, and 1both), and 14 patients from group2 had recurrence (7loco-regional, 3metastatic, and 4both). The distant metastasis rate was the same in the 2 groups. However, the highest site of metastasis was different between the 2 groups. Treatment protocol was tolerated well with mild toxicity profile.

Conclusion. The addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer with 1-3 positive lymph nodes improved the PFS, and locoregional recurrence. Radiotherapy improved OS in patients with high risk features.

Key words: radiotherapy; breast; survival; group; toxicity

WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym diagnozowanym wśród kobiet na całym świecie. Nowotwory piersi są też najczęściej występującym rodzajem nowotworów wśród kobiet w Egipcie (18,9% wszystkich przypadków raka u kobiet). Dzięki udoskonalonym strategiom wczesnej diagnostyki, u ponad 50% pacjentek wykryto nowotwór we wczesnym stadium zaawansowania. W badaniu Salem et al. wykazano, że raka piersi w I stadium wykrywa się u 11% pacjentek, w stadium II u 43%, w stadium III u 25% i w stadium IV u 21% pacjentek w Egipcie [1,2].

Radioterapia jest zalecana u pacjentek we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi po mastektomii. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, stowarzyszenie National Comprehensive Cancer Network i American College of Radiology są zgodne, że radioterapia po mastektomii jest wskazana u wszystkich pacjentek z 4 zajętejmi węzłami chłonnymi. Ta grupa pacjentek stanowi jednak zaledwie niewielki odsetek przypadków nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych. Niestety we wszystkich z powyższych wytycznych wspomina się o braku wystarczających dowodów, które umożliwiałyby opracowanie wiarygodnych zaleceń postępowania po mastektomii u pacjentek z 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi [2-5].

Wskazania do stosowania radioterapii uzupełniającej u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi z 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi wciąż nie zostały jednoznacznie potwierdzone. W dotychczasowych badaniach nie uzyskano jednoznacznych odpowiedzi, dzięki którym udało się rozstrzygnąć tę kontrowersję [6-8].

INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women worldwide. In Egypt, it is the most common cancer among women, representing 18,9% of total cancer cases. More than 50% of patients presented as early stages, thanks to advances that had recently made in the strategies of early detection. A study by Salem et al. showed that, in Egypt, 11% of patients presented as stage I, 43% stage II, 25% stage III, and 21% stage IV [1,2].

Radiation therapy is frequently recommended for patients with early breast cancer who had undergone mastectomy. Guidelines from the American Society of Clinical Oncology, the National Comprehensive Cancer Network, and the American College of Radiology all agree that post-mastectomy radiotherapy is indicated for patients with 4 positive lymph nodes. However, these patients account for only a minority of node-positive disease. Unfortunately, all the three guidelines reported that insufficient evidence still exist to make any evidence-based post-mastectomy recommendations for patients with 1-3 positive nodes [2-5].

Considering radiotherapy in early breast cancer with 1-3 positive axillary lymph nodes remains unclear. Till recently, studies were unable to provide definite answers regarding this controversial issue [6-8].

STUDY OBJECTIVES

To evaluate the overall survival (OS), progression free survival (PFS), loco-regional recurrence (LRR), and toxicities for patients with early breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes, who underwent

CELE BADANIA

Ocena wskaźników przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), wznowy miejscowej (LRR) i toksyczności u pacjentek we wczesnym stadium raka piersi z 1-3 zajętymi węzłami chłonnymi dołu pachowego po mastektomii i usunięciu węzłów chłonnych, u których w leczeniu uzupełniającym zastosowano chemioterapię i radioterapię lub wyłącznie chemioterapię.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania były wskaźniki przeżycia (PFS, OS). Drugorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik wznowy miejscowej i toksyczność terapii.

MATERIAŁY I METODY

Kryteria włączenia do badania

Rekrutacja obejmowała pacjentki z potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi, z 1-3 zajętymi węzłami chłonnymi dołu pachowego. U pacjentek wykonano mastektomię i usunięto węzły chłonne dołu pachowego. Do badania włączono pacjentki, u których zdiagnozowano raka piersi II stopnia (T1N1, T0N1, T2N1) o wielkości < 5cm (pT1-2).

mastectomy, and axillary lymph node dissection, with either adjuvant radiotherapy following chemotherapy or only adjuvant chemotherapy.

The primary end point was survival (PFS, OS). The secondary end points were locoregional recurrence, and toxicities.

MATERIAL AND METHODS

Inclusion criteria

Female patients were eligible for enrolment into the study if they had pathologically proven breast cancer with one to three positive axillary lymph nodes on pathological examination. Status post mastectomy and axillary lymph node dissection. Patients should have stages II breast cancer (T1N1, T0N1, T2N1), with tumor size < 5cm (pT1-2).

Further, for enrolment, patients should be between 17 and 65 years. Performance state had to be from 0 to 2 (ECOG). Patients should have adequate hematological, renal, and liver functions. Written informed consent from patients needed before proceeding in the trial. Female patients of childbearing potential must

Tab. 1. Protokół leczenia stosowanego w badaniu

Protokół leczenia	
Grupa 1	Grupa 2
Chemioterapia uzupełniająca z użyciem antracyklin	Chemioterapia uzupełniająca z użyciem antracyklin
↓	↓
PORT	kontynuacja terapii hormonalnej i/lub kontynuacja trastuzumabu
↓	Obserwacja
Kontynuacja terapii hormonalnej i/lub kontynuacja trastuzumabu Obserwacja	

Tab. 1. Treatment Protocol of the current study

Treatment Protocol	
Group 1	Group 2
Adjuvant Chemotherapy Anthracyclin containing	Adjuvant Chemotherapy Anthracyclin containing
↓	↓
PORT	Further hormonal therapy, and/or Continue trastuzumab & Follow up
↓	
Further hormonal therapy, and/or Continue trastuzumab & Follow up	

Pacjentki powinny mieć co najmniej 17 i nie więcej niż 65 lat w momencie włączenia do badania. Stan sprawności od 0 do 2 (wg skali ECOG). Do badania włączono pacjentki o prawidłowych parametrach hematologicznych, nerek i wątroby. Przed rozpoczęciem badania wszystkie pacjentki wyraziły pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu. U wszystkich pacjentek uzyskano ujemny wynik testu ciążowego (obecność b-HCG w surowicy); wszystkie pacjentki i ich partnerów zobowiązano do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres terapii i do 4 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii. Kolejnym kryterium włączenia były receptory hormonalne ER lub PR+ i HER 2 neu dodatni lub ujemny. Schemat chemioterapii uzupełniającej powinien zawierać antracykliny. U pacjentów nie może występować żaden inny rodzaj nowotworu złośliwego.

Ośrodki badania

Badanie prowadzono w 2 onkologicznych szpitalach klinicznych w Egipcie, Ain Shams University Hospital i Ismailia Oncology Teaching Hospital.

Metodologia badania

Pacjentki przydzielono do jednej z dwóch grup. W grupie 1 w leczeniu uzupełniającym stosowano chemioterapię i radioterapię. W grupie 2 w leczeniu uzupełniającym stosowano wyłącznie chemioterapię. Metodologię badania przedstawiono w tabeli nr 1.

Radioterapia

U pacjentek z grupy 1 zastosowano radioterapię konformalną 3D (CRT).

Ułożenie pacjenta: Pacjentki układano w pozycji leżącej na plecach, z obiema rękami wzniesionymi nad głowę. Stosowano dostępne na rynku urządzenia do unieruchomienia pacjenta.

Symulacja: Symulację wykonywano na symulatorze TK.

Przed wykonaniem tomografii komputerowej blizny pooperacyjne, marginesy i punkty referencyjne oznaczono znacznikami radioceniującymi. Kliniczny obszar tarczowy (CTV, clinical target volume), narządy krytyczne (OAR – organ at risk) określono jak niżej; CTV zdefiniowano jako obszar łoża po guzie plus margines zdrowych tkanek o szerokości 1,5 cm. Obszar ograniczony ścianami klatki piersiowej wyznaczono na podstawie następujących kryteriów:

- U góry: dolna krawędź głowy obojczykowej mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego
 - U dołu: kliniczny punkt odniesienia, pierś kontralateralna
 - Z przodu: skóra,
 - Z tyłu: powięź głęboka,
 - Z boku: kliniczny punkt odniesienia, linia środkowopachowa,
 - Przyśrodkowo: kliniczny punkt odniesienia
- Obszar nadobojczykowy wyznaczono na podstawie następujących kryteriów:

have a negative pregnancy test (serum β -HCG); and both male and female patients must employ effective contraceptive measures prior to start of therapy until four weeks after the last dose of chemotherapy. Hormone receptor status has to be either ER or PR +ve, with HER 2 neu either positive or negative. Adjuvant chemotherapy should include anthracyclin. Additionally, patients must have no concurrent malignancy.

Settings

The study was run in 2 educational oncology hospitals in Egypt; Ain Shams University Hospital, and Ismailia oncology teaching hospital.

Study design

Patients were assigned to one of the following groups; Group 1; patients underwent adjuvant chemotherapy then radiotherapy. Group 2; patients underwent adjuvant chemotherapy only. The study design is shown in table 1.

Radiotherapy

Radiation therapy was delivered by 3D conformal radiotherapy (CRT).

Positioning: The patient was placed supine with both arms above her head. Immobilization was maintained by the commercially available devices.

Simulation: Simulation was done using CT simulation technique.

Surgery scar, borders, and reference points were marked with radio-opaque wire before CT scanning. Clinical target volume (CTV), organ at risk (OAR) definition as the following; CTV was defined as the excision cavity plus 1.5 cm free resection margin. The definitions of chest wall borders were guided by the following landmarks;

- Cranial: the caudal border of the clavicle head,
- Caudal: clinical reference, loss of CT apparent contralateral breast,
- Anterior: skin,
- Posterior: deep fascia,
- Lateral: clinical reference, mid axillary line,
- Medial: clinical reference.

The definitions of supraclavicular field borders are guided by the following landmarks;

- Cranial: inferior border of cricoid cartilage,
- Caudal: caudal edge of clavicular head/ junction of brachiocephalic axillary veins,
- Anterior: sternocleidomastoid muscle,
- Posterior: anterior edge of the scalene muscle,
- Lateral: cranially: lateral edge of sternocleidomastoid muscle, and caudally: the first rib-clavicle junction,
- Medial: excludes thyroid and trachea.

Planning target volume (PTV) was equal the CTV plus 0.5 – 1 cm. The target was considered to be appropriately treated if the PTV was enclosed within the 95% to 105% isodose line.

- U góry: dolna krawędź chrząstki pierścieniowatej,
- U dołu: dolna krawędź głowy obojczykowej mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego / granica żyły ramiennie-głowej i pachowej,
- Z przodu: mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy,
- Z tyłu: przednia krawędź mięśnia pochyłego,
- Z boku: u góry: boczna krawędź mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, u dołu: granica pomiędzy pierwszym żebrem a obojczykiem,
- Przyśrodkowo: z wyłączeniem tarczycy i tchawicy.

Planowany obszar napromieniania (PTV – planning target volume) pokrywał się z obszarem CTV plus margines 0,5-1 cm. Obszar tarczowy (target) uznano za właściwy, jeżeli PTV mieścił się w 95%-105% linii izodozy.

Ekspozycja narażonych narządów (narządy krytyczne, OAR): Za narządy krytyczne uznano serce wraz z naczyniami wieńcowymi, płuca, drugą pierś i splot ramienny. Plan radioterapii należało dostosować tak, aby uniknąć ekspozycji narządów krytycznych [9].

Rozkład pól

Radioterapię skierowano na ścianę klatki piersiowej i pola nadobojczykowe. Ścianę klatki piersiowej napromieniowano przy użyciu 2 pól stycznych, z zastosowaniem klinów.

Napromieniowane pola nadobojczykowe wykonano w polu ukośnym przednim, nieco oddalonym pod kątem od rdzenia kręgowego. Użyto bloku, aby osłonić głowę kości ramiennej i staw barkowo-obojczykowy.

Dawka: Docelowa dawka promieniowania wynosiła 50 Gy w 25 frakcjach przez okres 5 tygodni z zastosowaniem konwencjonalnego frakcjonowania (2Gy/frak-

Organs at risk (OAR): The organs at risk included the heart major blood vessels, lung, contralateral breast, and brachial plexus. Radiotherapy planning had to be adjusted to avoid OAR [9].

Field arrangement

Radiation therapy was delivered to the chest wall, and the supraclavicular fields. Chest wall irradiation was done using 2 tangential fields, with the use of wedges as indicated.

Supraclavicular Field irradiation was done by an anterior oblique field angled slightly away from the spinal cord. A humeral head block was added to block the humeral head and acromioclavicular joint.

Dose: The intended dose was 50 Gy, given in 25 fractions over a period of 5 weeks by conventional fractionation (2Gy/fraction). Radiotherapy machine used was Linear accelerator 6 MV [10,11].

Follow-Up

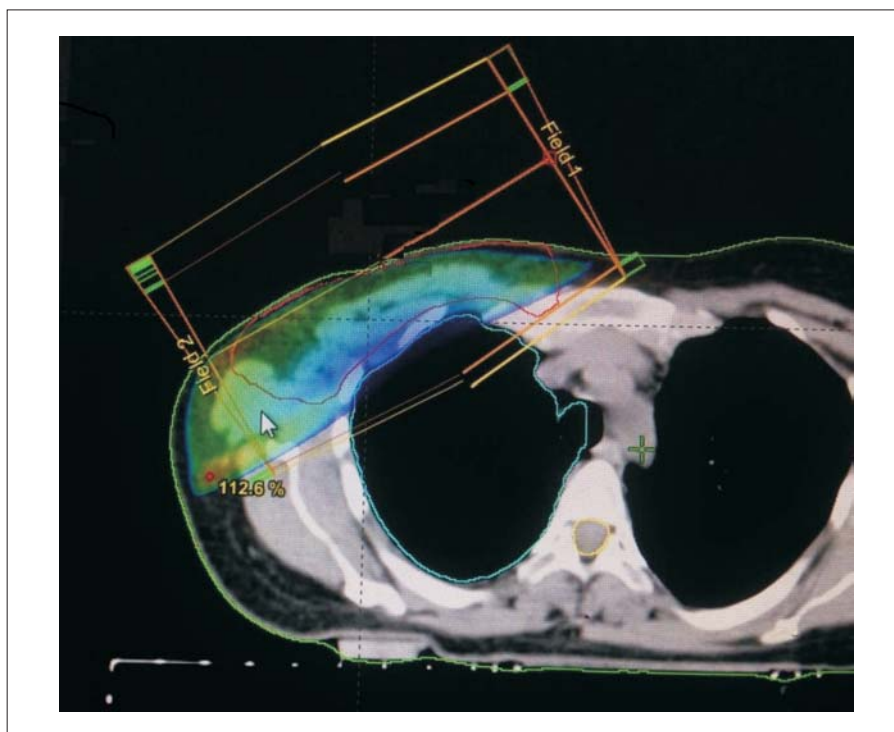
After finish of the treatment protocol, patients were followed following the NCCN guideline; by regular clinic visits every 4-6 months for the first 5 years, then annually thereafter. In each visit, patients were evaluated by history, physical examination. Annual X ray mammography, annual gynaecological assessment for those on tamoxifen, and frequent DEXA scanning for those on aromatase inhibitors [5].

Toxicity

Toxic effects were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0.

Ryc. 1. Planowanie radioterapii na obrazach TK pacjentki uczestniczącej w badaniu, ze wskazaniem układu pól

Fig. 1. CT planning for a patient in our study showing the field arrangements



cję). Radioterapię wykonano akceleratorem linearnym 6 MV [10,11].

Okres obserwacji

Po zakończeniu protokołu leczenia pacjentki objęto obserwacją zgodnie z wytycznymi NCCN; pacjentki uczestniczyły w wizytach kontrolnych co 4-6 miesięcy przez pierwsze 5 lat od zakończenia leczenia, a następnie raz w roku. Na każdej wizycie przeprowadzano wywiad lekarski i badanie przedmiotowe. Raz w roku wykonywano mammografię rentgenowską; u pacjentek przyjmujących tamoksyfen raz w roku wykonywano badanie ginekologiczne; u pacjentek przyjmujących inhibitory aromatazy wykonywano regularne badanie metodą DEXA [5].

Toksyczność

Toksyczność oceniano wg kryteriów National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, wersja 2.0. Toksyczność wczesną oceniano na podstawie objawów toksyczności zaobserwowanych w trakcie leczenia i przez okres 8 tygodni po radioterapii. Ocena toksyczności późnej obejmowała te objawy, które wystąpiły po upływie co najmniej 8 tygodni od leczenia zgodnego z protokołem [12].

Analiza statystyczna

Wszystkie wyliczenia wykonano w programie Prism 6 w systemie operacyjnym Windows. Wszystkie analizy przeprowadzono na populacji ITT. W opisie danych ciągłych posługiwano się wartościami średnich i median. Parametry obu grup porównywano w teście T przy użyciu wartości p. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w każdej grupie analizowano metodą Kaplana–Meiera. Dane porównano w logarytmicznym teście rang i teście Wilcoxon.

OS mierzono od daty randomizacji do daty zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej. PFS mierzono od daty randomizacji do wznowy, nawrotu lub ostatniej wizyty kontrolnej. Wznowę miejscową zdefiniowano jako miejscowy lub regionalny nawrót nowotworu (w ścianie klatki piersiowej, dole pachowym, obszarze nadobojczykowym lub podobojczykowym) bez przerzutów odległych.

Do oceny wpływu wstępnie zdefiniowanych czynników prognostycznych (m.in. wieku, stanu sprawności, typu histopatologicznego, stopnia złośliwości, stopnia zaawansowania, statusu receptora HER, liczby zajętych węzłów chłonnych i inwazji na wskaźniki OS, PFS, wznowy i zgonu) zastosowano wielozmienną analizę Coxa.

Wartość $p < 0,05$. Skuteczność leczenia oceniano zgodnie z zasadą ITT, przy uwzględnieniu danych wszystkich pacjentek randomizowanych do jednej z grup bez względu na to, czy zakończyły leczenie zgodnie z planem.

WYNIKI

Do badania włączono 75 pacjentek w okresie od września 2008 r. do sierpnia 2014 r. 40 pacjentek przypisano do grupy 1, a 35 do grupy 2. Wszystkich 75

Early toxicities were defined as toxicities that occurred during treatment till 8 weeks post radiotherapy. Late toxicities referred to those occurred >8 weeks after finish of treatment protocol [12].

Statistical analysis

All calculations were carried out using prism 6 software for windows. All analyses were carried by intention to treat. Mean and median values were used for the description of continuous data. For comparison between the 2 group characters, T test, and p value were used. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for each arm were analyzed by the Kaplan–Meier method. Further, they were compared using the log rank and Wilcoxon tests.

OS was measured from the time of randomization till death or the last follow-up visit. PFS was measured from the time of randomization till relapse, recurrence, or the last follow-up visit. Locoregional recurrence was defined as reappearance of local or regional tumor (in the chest wall, axilla, supraclavicular or infraclavicular area) without distant metastases.

We used the cox multivariate hazard analysis to evaluate the effect of pre-specified prognostic factors including age, performance state, histopathological type, grade, stage, HER status, numbers of positive lymph nodes, and invasion on OS, PFS, recurrence, and deaths.

P value was significant at $< 0,05$. Treatment effect was evaluated according to the intention-to-treat principle, and all patients were included in their randomization group irrespective of whether they completed the planned treatment.

RESULTS

Between September 2008 and August 2014, 75 patients were enrolled in the current study. 40 patients were assigned to treatment group 1, and 35 patients were assigned to group 2. All the 75 patients fulfilled our eligibility criteria. The mean age was 52.4 years (range 29- 65 years). The median performance status was 0 (range 0-2). All the 75 patients had stage II (4 T0N1, 29 T1N1, 42 T2N1) (5%, 39%, and 56% respectively) (tab.2.).

Treatment Protocol

All the 75 patients underwent modified radical mastectomy, with axillary lymph node dissection (level I, II). Axillary lymph node dissection was done after sentinel lymph node examination in 50 patients by frozen section during the operation.

A median of 10 lymph nodes were removed (range 5-16). Following mastectomy, all our patients underwent adjuvant chemotherapy at mean time of 4 weeks. Chemotherapy regimes used included FAC (12 patients of group1, and 13 patients group 2), AC (6 patients of group1, and 2 patients group 2), and sequential AC, taxane (20 patients of group1, and 20 patients group 2).

pacjentek spełniało kryteria włączenia do badania. Średni wiek pacjentek wynosił 52,4 lata (zakres: 19-65 lat). Mediana stanu sprawności wynosiła 0 (zakres: 0-2). U wszystkich 75 pacjentek zdiagnozowano nowotwór II stopnia (4 T0N1, 29 T1N1, 42 T2N1) (odpowiednio 5%, 39% i 56%) (Tabela nr 2).

Protokół leczenia

U wszystkich 75 pacjentek wykonano zmodyfikowaną radykalną mastektomię z wycięciem węzłów chłonnych pachowych (poziom I, II). Węzły chłonne pachowe wycięto po zbadaniu tkanek węzła wartowniczego metodą skrawków mrożonych u 50 pacjentek, przeprowadzone w trakcie operacji.

Mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych wynosiła po 10 (zakres: 5-16). Po mastektomii u wszystkich pacjentek przez średni okres 4 tygodni sto-

Additionally, 2 patients of group 1 received adjuvant CMF after the 1st. cycle of FAC. The 1st. patient did so for side effects related to the 1st. cycle of FAC (febrile neutropenia grade IV, and prolonged grade IV vomiting). The 2nd. patient with long history of rheumatic mitral regurgitation, developed low ejection fraction after cycle 1 FAC.

Further, 2 patients received adjuvant trastuzumab for HER-2 neu positive status. (1 group 1, 1 group 2).

Radiotherapy

Radiotherapy was initiated at mean time of 2 weeks (range 2-3 weeks) after the last chemotherapy cycle for group 1 patients. Radiotherapy was given to all patients by 3D conformal radiotherapy, with CT simulation. Radiotherapy dose was 50 Gy, in 25 fractions for all patients of group 1 (2Gy/fraction).

Tab. 2. Charakterystyka pacjentek i nowotworu w poszczególnych grupach

Charakterystyka	Grupa 1		Grupa 2		Wartość P
	Liczba	%	Liczba	%	
Wiek:					
17-<40	1	2.5%	0	0%	—
40-49	12	30%	11	31%	0.2
50-60	17	42.5%	14	40%	0.1
61-65	10	25%	10	29%	0.3
Średni wiek	52	—	53	—	0.45
Stan sprawności (ECOG)					
0	20	50%	17	48.5%	—
1	15	37.5%	14	40%	—
2	5	12.5%	4	11.5%	—
Stan sprawności (mediana)	0	—	0	—	0.02
Klasyfikacja histopatologiczna:					
Rak wewnątrzprzewodowy	29	72.5%	26	74%	0.06
Rak wewnątrzrzazikowy	11	27.5%	9	26%	0.06
Inne	0	—	0	—	—
Stopień złośliwości:					
1	5	12.5%	6	17%	—
2	15	37.5%	19	54%	—
3	20	50%	10	28.5%	—
mediana	2,3, 3	—	2, 2	—	0.1
St. zaawansowania:					
pT0N1	2	5%	2	6%	—
pT1N1	10	25%	19	54%	—
pT2N1	28	70%	14	40%	—
mediana	pT2N1	—	pT1N1	—	0.1
Liczba zajętych węzłów chłonnych:					
1	4	10%	7	20%	—
2	16	40%	15	42%	—
3	20	50%	13	37%	—
mediana	3	—	2	—	0.09
Her 2 neu:					
Wynik dodatni	2	5%	2	6%	0.1
Wynik ujemny	38	95%	33	94%	0.09
Inwazja:					
Węzły chłonne	15	37.5%	12	34%	0.1
Naczynia krw. i nerwy	10	25%	9	25%	0.2

sowano chemioterapię uzupełniającą. Stosowano następujące schematy chemioterapii: FAC (12 pacjentek w grupie 1 i 13 pacjentek w grupie 2), AC (6 pacjentek w grupie 1 i 2 pacjentek w grupie 2), oraz chemioterapię sekwencyjną AC, taksanami (20 pacjentek w grupie 1 i 20 pacjentek w grupie 2).

Dodatkowo 2 pacjentki w grupie 1 otrzymywały chemioterapię uzupełniającą wg schematu CMF po 1 cyklu wg schematu FAC. U 1 z tych pacjentek z powodu skutków ubocznych po 1 cyklu FAC (gorączka neutropeniczna stopnia IV, utrzymujące się wymioty stopnia IV). U 2 pacjentki z reumatyczną niedomykalnością zastawki mitralnej w wywiadzie stwierdzono niską frakcję wyrzutową po 1 cyklu FAC.

U 2 pacjentek HER2/neu-dodatnich stosowano uzupełniającą terapię trastuzumabem. (1 pacjentka w grupie 1, 1 pacjentka w grupie 2).

Following adjuvant treatment, the 2 patients with HER +ve disease continued the full year of adjuvant Trastuzumab. Adjuvant hormonal therapy was given to our patients in the form of tamoxifen (25 patients), and sequential tamoxifen, aromatase inhibitors (50 patients).

Survival data

The median follow up period was 54 (range 50-60 months).

The 4 year OS for group 1, and 2 were 77.5%, and 71.4% respectively (Fig. 2.). During the follow-up period, 9 patients died from group 1 (8 cancer recurrence, and 1 cardiovascular cause), and 10 patients from group 2 died (9 cancer recurrence, and 1 pulmonary embolism).

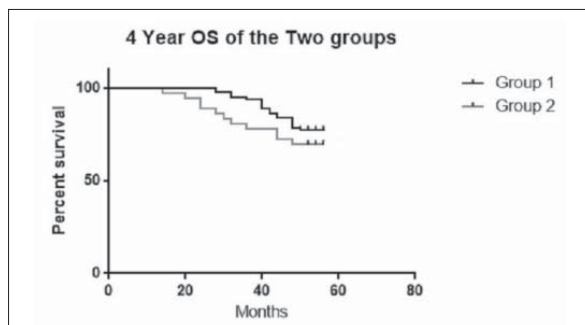
The 4 year PFS for group 1 and 2 were 72.5%, 60% respectively. (Fig.3.).

Tab. 2. Patients and diseases Characteristics of each treatment group

Characteristics	Group 1		Group 2		P value
	Number	%	Number	%	
Age:					
17-<40	1	2.5%	0	0%	—
40-49	12	30%	11	31%	0.2
50-60	17	42.5%	14	40%	0.1
61-65	10	25%	10	29%	0.3
Mean Age	52	—	53	—	0.45
Performance Status: (ECOG)					
0	20	50%	17	48.5%	—
1	15	37.5%	14	40%	—
2	5	12.5%	4	11.5%	—
Performance Status (median)	0	—	0	—	0.02
Pathological classification:					
Ductal	29	72.5%	26	74%	0.06
Lobular	11	27.5%	9	26%	0.06
Other	0	—	0	—	—
Pathological Grade:					
1	5	12.5%	6	17%	—
2	15	37.5%	19	54%	—
3	20	50%	10	28.5%	—
Grade mean, median	2.3, 3	—	2, 2	—	0.1
Tumor Stage:					
pT0N1	2	5%	2	6%	—
pT1N1	10	25%	19	54%	—
pT2N1	28	70%	14	40%	—
Tumor stage median	pT2N1	—	pT1N1	—	0.1
Lymph node number:					
1	4	10%	7	20%	—
2	16	40%	15	42%	—
3	20	50%	13	37%	—
Lymph node number median	3	—	2	—	0.09
Her 2 neu:					
Positive	2	5%	2	6%	0.1
Negative	38	95%	33	94%	0.09
Invasion:					
Lymphatic	15	37.5%	12	34%	0.1
Vascular/Perinural	10	25%	9	25%	0.2

Radioterapia

Radioterapię u pacjentek w grupie 1 rozpoczęto po upływie średniego czasu 2 tygodni (zakres: 2-3 tygodnie) od ostatniego cyklu chemioterapii. Stosowano radioterapię konformalną 3D ze stymulacją na obrazach TK. Dawka promieniowania wynosiła 50 Gy w 25 frakcjach u wszystkich pacjentek w grupie 1 (2Gy/frakcję).

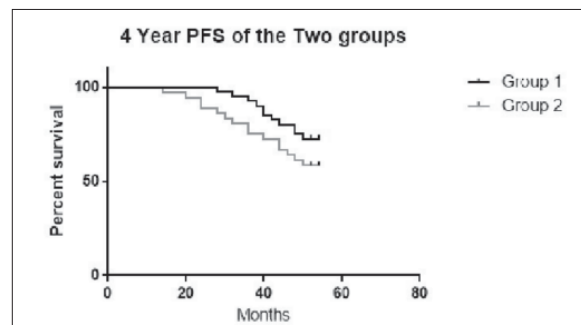


Ryc. 2. 4-letni odsetek przeżyć całkowitych (OS) w grupie 1 i 2 – wartość p: 0,2, Chi-kwadrat = 1,29

Fig. 2. The 4 year OS for the study groups - p value: 0.2, chi square 1.29

For subgroup analysis, table 3, 4 showed the 4 year OS, 4 year PFS categorized by the prognostic features.

During the 54 months follow-up period, 11 patients from group 1 developed breast cancer recurrence (3 locoregional, 7 metastatic, and 1 both), and 14 patients from group 2 had recurrence (7 locoregional, 3 metastatic, and 4 both).



Ryc. 3 4-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w grupie 1 i 2; wartość p = 0,03, Chi-kwadrat = 4,28

Fig. 3. The 4 year PFS for the study groups- p value 0.03, chi square 4.28

Tab. 3. 4-letni odsetek przeżyć całkowitych (OS) w grupie 1 i 2 w podziale na czynniki prognostyczne

Tab. 3. The 4 year OS for each treatment group categorized by the prognostic factors

	Grupa 1 / Group 1 %	Grupa 2 / Group 2 %	Wartość P P value
1. Wiek/Age:			
17-<40	100	—	—
40-49	75	72	0.07
50-60	76	78	0.1
61-65	70	60	0.01
2. Stan sprawności/Performance Status:			
0	90	88	0.3
1	73	64	0.03
2	40	25	0.01
3. Klasyfikacja histopatologiczna/Pathological classification:			
Ductal	82	76	0.04
Lobular	63	55	0.04
4. Stopień złośliwości/Pathological Grade:			
1	100	83	0.03
2	73	78	0.3
3	75	50	0.009
5. Stopień zaawansowania nowotworu/Tumor Stage:			
pT0N1	100	50	0.001
pT1N1	80	73	0.06
pT2N1	75	71	0.2
6. Liczba zajętych węzłów chłonnych/Lymph node number:			
1	75.5	71	0.2
2	87	78	0.04
3	70	64	0.03
7. Her 2 neu:			
Positive	50	50	0.3
Negative	78	72	0.09
8. Inwazja/Invasion:			
Lymphatic	67	50	0.02
Vascular/perinural	50	55	0.4

Po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej u 2 pacjentek HER+ przez rok stosowano uzupełniającą terapię trastuzumabem. Stosowano uzupełniającą terapię hormonalną tamoksyfenem (25 pacjentek), a następnie leczenie sekwencyjne tamoksyfenem, inhibitorami aromatazy (50 pacjentek).

Wskaźniki przeżycia

Mediana okresu obserwacji wyniosła 54 miesiące (zakres: 50-60 miesięcy).

4-letni odsetek przeżyć całkowitych (OS) w grupie 1 i 2 wynosił odpowiednio 77,5% i 71,4% (Rys. 2). W okresie obserwacji zmarło 9 pacjentek z grupy 1 (u 8 wystąpiła wznowa, 1 śmierć sercowa) i 10 pacjentek z grupy 2 (u 9 wystąpiła wznowa, 1 przypadek zgonu w wyniku zatoru płucnego).

4-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w grupie 1 i 2 wynosił odpowiednio 72,5% i 60%. (Rys. 3).

W tabeli nr 3 i 4 przedstawiono 4-letni odsetek przeżyć całkowitych (OS) i 4-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w podziale na czynniki prognostyczne.

The distant metastasis rate was the same in the 2 groups (20% in both). However, the highest site of metastasis was different between the 2 groups. The sites of highest distant metastasis for group 1 were bone, liver, lung respectively (55%, 30%, 15% respectively). The sites of highest distant metastasis for group 2 were liver, lung, bone respectively (60%, 25%, 15% respectively).

Toxicities

Early toxicity (tab. 7.)

Radiotherapy side effects

Radiotherapy delay happened in 4 patients (10%). The mean delay time was 1 week (range 5- 14 days). No patient discontinued from radiation for side effect. No deaths occurred related to treatment (tab.8.).

Late toxicities

For group 1:

During the 54 months follow-up period, 4 patients from group 1 developed lymphoedema grade I-II (10%). No

Tab. 4. 4-letni odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w grupie 1 i 2 w podziale na czynniki prognostyczne

Tab. 4. The 4 year PFS for each treatment group categorized by the prognostic factors

	Grupa 1 / Group 1 %	Grupa 2 / Group 2 %	Wartość P P value
1. Wiek/Age:			
17-<40	100	—	—
40-49	75	73	0.3
50-60	70	64	0.03
61-65	60	40	0.008
2. Stan sprawności/Performance Status:			
0	85	76	0.05
1	67	57	0.007
2	40	0	0.001
3. Klasyfikacja histopatologiczna/Pathological classification:			
Ductal	75	69	0.05
Lobular	63	33	0.001
4. Stopień złośliwości/Pathological Grade:			
1	80	67	0.02
2	73	68	0.06
3	70	40	0.001
5. Stopień zaawansowania nowotworu/Tumor Stage:			
pT0N1	100	50	0.001
pT1N1	70	63	0.06
pT2N1	75	57	0.003
6. Liczba zajętych węzłów chłonnych/Lymph node number:			
1	75	57	0.03
2	75	67	0.02
3	70	53	0.003
7. Her 2 neu:			
Positive	0	0	0.1
Negative	76	63	0.03
8. Inwazja/Invasion:			
Lymphatic	67	25	0.009
Vascular/perinural	60	55	0.2

W ciągu 54 miesięcy obserwacji wznowę raka piersi stwierdzono u 11 pacjentek z grupy 1 (3 przypadki wznowy miejscowej, 7 przypadków przerzutów, 1 przypadek wznowy miejscowej i przerzutów) i 14 pacjentek z grupy 2 (7 przypadków wznowy miejscowej, 3 przypadki przerzutów, 4 przypadki wznowy miejscowej i przerzutów).

Wskaźnik odległych przerzutów nowotworowych (20%) był identyczny w obu grupach. Dwie grupy różniły się jednak pod względem najczęstszych miejsc przerzutów odległych. Najczęstsze miejsca przerzutów odległych u pacjentek w grupie 1: kości, wątroba, płuca (odpowiednio 55%, 30%, 15%). Najczęstsze miejsca przerzutów odległych u pacjentek w grupie 2: wątroba, płuca, kości (odpowiednio 60%, 25%, 15%).

Działania niepożądane związane z radioterapią

U 4 pacjentek zastosowano radioterapię z opóźnieniem (10%). Średni czas opóźnienia wyniósł 1 tydzień (zakres: 5-14 dni). Żadna z pacjentek nie przerwała radioterapii ze względu na działania niepożądane. Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z leczeniem (Tabela nr 8).

patient developed lung toxicity, or brachial plexopathy. 1 patient from group 1 died from congestive cardiac failure at 50 months, to note that patient was known to have long history of rheumatic mitral regurgitation, and her ejection fraction (EF) was 45% before any treatment. EF dropped to 40% after the first cycle of FAC chemotherapy. EF was maintained at 40% after radiotherapy. 3 years later, her EF was maintained at 40%. At 48 months, her EF dropped to 30%.

For group 2:

During the same follow-up period, 2 patients from group 2 had lymphoedema grade I (5,7%). 1 of them developed cellulitis on top of lymphoedema. No other events were noticed to suggest delayed toxicities.

Tab. 5. Względne ryzyko śmierci i wznowy (z dowolnej przyczyny) w podziale na czynniki ryzyka.

	Zgon		Wznowa	
	Wzgl. ryzyko	Wartość P	Wzgl. ryzyko	Wartość P
Wiek:				
<60	1.3	0.05	1.2	0.08
>60	1.1	0.1	1.1	0.1
Stan sprawności:				
<2	1	0.2	1.14	0.1
2	1.6	0.02	2	0.001
Klasyfikacja histopatologiczna:				
Rak wewnątrzprzewodowy	1	0.2	1	0.2
Rak wewnątrzrazikowy	1.1	0.09	1.9	0.01
Stopień złośliwości:				
1,2	1	0.3	1.1	0.1
3	1.5	0.05	1.7	0.03
St. zaaw. nowotworu:				
pT0N1	1.9	0.001	1.9	0.001
pT1N1	1	0.2	1.1	0.1
pT2N1	1	0.09	1.3	0.03
Liczba zajętych węzłów chłonnych:				
1	1	0.09	1.2	0.05
2, 3	1.2	0.05	1.3	0.04
Her 2 neu:				
Positive	1	0.4	1	0.04
Negative	1.1	0.3	1.25	0.04
Inwazja:				
Węzły chłonne	1.34	0.02	2	0.001
Naczynia krw. i nerwy	0.9	0.3	1.1	0.2

Toksyczność późna

Grupa 1

W okresie 54 miesięcy obserwacji obrzęk limfatyczny stopnia I-II wystąpił u 4 pacjentek z grupy 1 (10%). U żadnej z pacjentek nie stwierdzono toksyczności płucnej ani pleksopatii splotu ramiennego. 1 pacjentka z reumatyczną niedomykalnością zastawki mitralnej w wywiadzie z grupy 1 zmarła w wyniku zastoinowej niewydolności serca po upływie 50 miesięcy. Frakcja wyrzutowa (EF) przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 45%. Po pierwszym cyklu chemioterapii wg schematu FAC frakcja wyrzutowa uległa obniżeniu do 40%. Wartość EF po radioterapii wynosiła nadal 40%. 3 lata później poziom EF nie uległ zmianie (40%). Po upływie 48 miesięcy wartość EF obniżyła się do poziomu 30%.

W grupie 2:

W okresie 54 miesięcy obserwacji obrzęk limfatyczny stopnia I wystąpił u 2 pacjentek z grupy 2 (5,7%). U 1 z tych pacjentek wystąpiło również zapalenie tkanki łącznej. Nie stwierdzono żadnych innych objawów toksyczności późnej.

DYSKUSJA

Stosowanie radioterapii we wczesnym stadium raka piersi nadal budzi kontrowersje. W badaniach zwraca-

DISCUSSION

Radiotherapy in early breast cancer has been controversial for decades. Studies had confirmed its role in improving locoregional control, and hence in improving PFS. However, its impact on OS is still unclear [13,14].

While, the studies of Cosar et al. and Ragaz et al reported, the addition of radiotherapy to chemotherapy for 1-3 node positive breast cancer, improved the 5 year locoregional control, and PFS. The former study showed improvement of OS by 15% at 5 years which was found to be non-statistically significant ($p = 0,087$), and the later showed improvement by 6% at 5 years, that was as well non-statistically significant ($p = 0,1$) [15,16].

Beside these individual studies number of reviews and metaanalyses demonstrate an absolute survival benefit of approximately 5% to 10% with radiotherapy [9,17-19].

A recent metanalysis conducted by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) women who had 1-3 positive nodes, post-mastectomy radiotherapy reduced the recurrence rate by 32% and reduced the breast cancer mortality rate by 20% [20].

Tab. 5. The relative risk OF death, and recurrence (all causes) grouped by risk factors

	Death Relative risk		Recurrence Relative risk	
	Relative risk	P value	Relative risk	P value
Age:				
<60	1.3	0.05	1.2	0.08
>60	1.1	0.1	1.1	0.1
Performance Status:				
<2	1	0.2	1.14	0.1
2	1.6	0.02	2	0.001
Pathological classification:				
Ductal	1	0.2	1	0.2
Lobular	1.1	0.09	1.9	0.01
Pathological Grade:				
1,2	1	0.3	1.1	0.1
3	1.5	0.05	1.7	0.03
Tumor Stage:				
pT0N1	1.9	0.001	1.9	0.001
pT1N1	1	0.2	1.1	0.1
pT2N1	1	0.09	1.3	0.03
Lymph node number:				
1	1	0.09	1.2	0.05
2, 3	1.2	0.05	1.3	0.04
Her 2 neu:				
Positive	1	0.4	1	0.04
Negative	1.1	0.3	1.25	0.04
Invasion:				
Lymphatic	1.34	0.02	2	0.001
Vascular/perinural	0.9	0.3	1.1	0.2

Tab. 6. Charakterystyka pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa w okresie obserwacji w grupie 1 i 2

	Grupa 1			Grupa 2						
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
Wiek: 17-<40 40-49 50-60 61-65			X	X	X	X	X	X	X	X
Stan sprawności: 0 1 2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klas. histopatolog.: Rak wewnątrzprzewodowy Rak wewnątrzrzazikowy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stopień złośliwości: 1 2 3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
St. zaaw. nowotworu: pT0N1 pT1N1 pT2N1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L. zajętych w. chłonnych: 1 2 3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Her 2 neu: Positive Negative	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inwazja: Węzły chłonne Naczynia krw. i nerwy	X X		X	X	X	X	X	X		X X

Tab. 7. Toksyczność wczesna 3 i 4 stopnia w grupie 1 i 2

Działania niepożądane	Grupa 1		Grupa 2	
	Stopień 3 (%)	Stopień 4 (%)	Stopień 3 (%)	Stopień 4 (%)
Leukoneutropenia	10	0	11	0
Anemia	2.5	0	0	0
Trombocytopenia	2.5	0	3	0
Gorączka neutropeniczna	5	0	3	0
Nudności, wymioty, zab. żołądkowo-jelitowe	17.5	2.5	14	0
Zapalenie błony śluzowej	15	0	11	0
Zapalenie skóry	7.5	0	0	0
Inne (dyskomfort, obrzęk)	2.5	0	0	0

Tab. 8. Rodzaj i odsetek działań niepożądanych 3 i 4 stopnia związanych z radioterapią w grupie 1

Działania niepożądane	Grupa 1	
	Stopień 3 (%)	Stopień 4 (%)
Leukoneutropenia	5	0
Trombocytopenia	0	0
Gorączka neutropeniczna	2.5	0
Nudności, wymioty, zab. żołądkowo-jelitowe	10	0
Zapalenie błony śluzowej	7.5	0
Zapalenie skóry	7.5	0
Inne (dyskomfort, obrzęk)	2.5	0

Tab. 6. Characters of patients who developed locoregional recurrence during our follow up period for each treatment group

	Group 1			Group 2						
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
Age: 17-<40 40-49 50-60 61-65						X	X			
Performance Status: 0 1 2	X	X		X	X	X	X	X		
Pathological classification: Ductal Lobular	X	X		X	X		X	X	X	X
Pathological Grade: 1 2 3	X						X	X		X
Tumor Stage: pT0N1 pT1N1 pT2N1	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Lymph node number: 1 2 3	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Her 2 neu: Positive Negative	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Invasion: Lymphatic Vascular/perinural	X X		X	X		X	X	X		X X

Tab. 7. Summarizes grade 3, 4 early toxicities for group 1, 2

Side Effect	Group 1		Group 2	
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Leuconetropenia	10	0	11	0
Anemia	2.5	0	0	0
Thrombocytopenia	2.5	0	3	0
Febrile neutropnea	5	0	3	0
Nausea, Vomiting, GIT Upset	17.5	2.5	14	0
Mucositis	15	0	11	0
Dermatitis	7.5	0	0	0
Other (discomfort, swelling)	2.5	0	0	0

Tab. 8. Summarize grade 3, 4 early radiotherapy related side effects, and their percentage in group 1

Side Effect	Group 1	
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Leuconetropenia	5	0
Thrombocytopenia	0	0
Febrile neutropnea	2.5	0
Nausea, Vomiting, GIT Upset	10	0
Mucositis	7.5	0
Dermatitis	7.5	0
Other (discomfort, swelling)	2.5	0

no uwagę na lepszą kontrolę w okolicy umiejscowienia nowotworu, co przekłada się na poprawę wskaźnika PFS. Nie udało się jednak potwierdzić wpływu radioterapii na wskaźnik przeżycia całkowitego [13,14].

W badaniach Cosar et al. i Ragaz et al. terapia uzupełniająca chemioterapią i radioterapią stosowana u pacjentek z rakiem piersi i 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi przyniosła poprawę kontroli w okolicy umiejscowienia w okresie 5 lat oraz wskaźnika PFS. W badaniu Cosar et al. wykazano poprawę wskaźnika OS o 15% w okresie 5 lat, co uznano za zmianę nieistotną statystycznie ($p = 0,087$), a w badaniu Ragaz et al. wskaźnik OS wzrósł o 6% w okresie 5 lat, co również było zmianą statystycznie nieistotną ($p = 0,1$) [15,16].

W kilku przeglądach i metaanalizach wykazano, że zastosowanie radioterapii spowodowało wzrost odsetka przeżyć całkowitych o 5 do 10% [9,17-19].

W najnowszej metaanalizie Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wykazano spadek wskaźnika wznowy nowotworu o 32% i wskaźnika zgonów związanych z nowotworem piersi o 20% u kobiet z 1-3 zajętejmi węzłami chłonnymi, u których po mastektomii zastosowano radioterapię [20].

Z kolei w metaanalizie przygotowanej przez EBCTCG, obejmującej 2000 kobiet we wczesnym stadium raka piersi, nie wykazano żadnej poprawy wskaźnika OS po 20 latach obserwacji [21].

Istnieje wiele powodów, dla których poprawa wskaźnika PFS nie znajduje wyraźnego odzwierciedlenia w zmianie wartości OS.

W badaniu Cuzik et al. wykazano, że ocenę wskaźnika zgonów z powodu nowotworu piersi mogą zakłócać wysokie wskaźniki późnych zgonów sercowych. Należy jednak zaznaczyć, że w najnowszych badaniach, w których zastosowano najnowocześniejsze metody planowania leczenia, m.in. radioterapię konformalną, nie stwierdza się podwyższonej liczby zgonów sercowych. To dlatego w najnowszej metaanalizie EBCTCG wykazano wyraźną poprawę wskaźnika przeżycia [21-23]. Kolejnym potwierdzeniem tych wniosków są wyniki metaanalizy Van de Steene et al., w ramach której ponownie przeanalizowano dane EBCTCG, uwzględniając wyniki wyłącznie najnowszych badań. Wykazano istotne obniżenie ryzyka zgonu związanego z radioterapią o 12,4% ($p < 0,001$) [18].

Korzystny wpływ radioterapii na wskaźnik OS potwierdza również hipoteza, według której radioterapia skierowana na miejsca wystąpienia nowotworu może zapobiegać rozsianiu nowotworu wtórnego przy założeniu, że terapia ogólnoustrojowa może obniżyć obciążenie przerzutami odległymi. W metaanalizie Whelan et al. wykazano, że zastosowanie radioterapii uzupełniającej wraz z leczeniem ogólnoustrojowym przynosi statystycznie istotne obniżenie ryzyka zgonu po operacji oszczędzającej (iloraz szans 0,83; $p = 0,04$). Na podstawie powyższych wyników powszechnie uznano, że radioterapia stosowana po operacji oszczędzającej piersi korzystnie wpływa na wskaźniki przeżycia.

On the other hand, an important meta-analysis by EBCTCG, that included 2000 women with early breast cancer, failed to show any improvement in OS after 20 years of follow up [21].

Many reasons can explain why the improvement in PFS was not reflected on definite improvement in OS.

Cuzik et al. demonstrated that there were late excess cardiac deaths that mask the potential reduction in deaths from breast cancers. However, excess cardiac deaths did not appear to be occurring in recent trials that used modern planning techniques including conformal radiotherapy. This explained why the recent metaanalysis of EBCTCG, showed clear improvement in survival [21-23]. Another confirmation for the above point came from the metaanalysis of Van de Steene et al. in which they reanalyzed the data from that of the EBCTCG to include only recent trials, and they showed substantial reduction in the risk of mortality associated with radiotherapy by 12.4% ($p < .001$) [18].

Another point to support the benefits of radiotherapy in OS came from the hypothesis that, if the burden of distant metastasis can be reduced by systemic therapy, then radiotherapy given to the locoregional sites might prevent secondary dissemination. A metaanalysis of Whelan et al. showed that the addition of adjuvant radiotherapy to systemic therapy statistically significantly reduced the risk of mortality after breast conservative surgery (odds ratio 0.83; $p = 0.04$). These results had led to the general acceptance that radiotherapy given after breast conservative surgery had favorable effects on survival. Multiple trials have shown a substantial risk of local recurrence if radiotherapy was omitted after breast conserving surgery. Given the evidence in favor of an association of radiotherapy after breast conserving surgery with an impact on survival, similar benefits might be expected for radiotherapy after mastectomy [24].

Our study included Egyptian patients with early breast cancer from 2 institutes in Egypt, and patients were categorized into 2 groups. There was non-statistically significant difference between the 2 groups in relation to their distribution to the pre-determined risk factors.

Our inclusion criteria was strict to include only patients with 1-3 lymph node positive stage II breast cancer, to avoid any other risk factors that may flaw the results.

In our study, we avoided giving radiotherapy by hypofractionation as this approach was not standardized at time of randomization. Further, we avoided giving radiotherapy by higher dose per fraction that may be associated with more toxicity profile especially late ones.

Our results indicated that, the addition of postoperative radiotherapy to systemic therapy after mastectomy for stage II breast cancer significantly reduced locoregional recurrence by 12,5%, and improved the PFS by 12,5% at 4 years. For our OS results, radiother-

W wielu badaniach wykazano istotne ryzyko wznowy miejscowej w przypadku niezastosowania radioterapii po operacji oszczędzającej. Uzyskano wiarygodne dane świadczące o korzystnej zależności pomiędzy zastosowaniem radioterapii po operacji oszczędzającej a poprawą wskaźników przeżycia, można więc założyć, że podobny efekt będzie miał miejsce w przypadku zastosowania radioterapii po mastektomii [24].

W niniejszym badaniu uczestniczyły pacjentki z Egiptu we wczesnym stadium raka płuca, leczone w 2 ośrodkach w Egipcie, przydzielone do 2 grup. Wykazano statystycznie nieistotną różnicę pomiędzy grupą 1 i 2 pod względem rozkładu określonych czynników ryzyka.

Do badania włączono pacjentki spełniające kryteria włączenia, tj. wyłącznie pacjentki rakiem piersi II stopnia, z 1-3 zajęzonymi węzłami chłonnymi, tak aby wykluczyć inne czynniki ryzyka, które mogłyby ujemnie wpłynąć na wiarygodność wyników.

W badaniu nie stosowano radioterapii hipofrakcjonowanej ze względu na brak standardu stosowania tego typu schematu leczenia w czasie, w którym przeprowadzano randomizację pacjentów. Unikano też radioterapii o wyższej dawce na frakcję, która może wiązać się z wyższym profilem toksyczności, zwłaszcza toksyczności późnej.

W badaniu wykazano, że uzupełnienie leczenia ogólnoustrojowego o radioterapię po mastektomii u pacjentek z rakiem piersi II stopnia spowodowało istotne obniżenie wskaźnika wznowy miejscowej o 12,5% i poprawę wskaźnika PFS o 12,5% w okresie 4 lat. Radioterapia przyniosła poprawę wskaźnika 4-letniego przeżycia całkowitego (OS) o 6,1% (zmiana nieistotna statystycznie). W analizie podgrupy wykazano statystycznie istotną poprawę wskaźnika OS u pacjentek zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka, stanem sprawności stopnia 2, 3 stopniem złośliwości, 2-3 zajęzonymi węzłami chłonnymi dołu pachowego oraz inwazją do naczyń chłonnych.

Wskaźnik odległych przerzutów nowotworowych (20%) był identyczny w obu grupach. Dwie grupy różniły się jednak pod względem najczęstszych miejsc przerzutów (kości w grupie 1, wątroba w grupie 2). Nie ustalono jeszcze znaczenia powyższych wyników ani zależności pomiędzy zmianami we wskaźnikach jak wyżej a zastosowaniem radioterapii. W badaniu potwierdzono, że radioterapia konformalna 3D była zasadniczo dobrze tolerowana. Wykazano łagodny profil toksyczności tego rodzaju terapii.

WNIOSEK

1. Uwzględnienie radioterapii w leczeniu uzupełniającym u pacjentek z rakiem piersi II stopnia i 1-3 zajęzonymi węzłami chłonnymi dołu pachowego wpłynęło na poprawę wskaźnika przeżycia wolnego od progresji (PFS) i obniżenie wskaźnika wznowy miejscowej (LRR).
2. Radioterapia skutkowała obniżeniem wskaźnika przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka, z 2 stopniem sprawności, 2-3 zajęzonymi węzłami chłonnymi dołu pachowego oraz inwazją do naczyń chłonnych.

apy improved the OS at 4 years by 6,1 %, and that was found to be non-statistically significant. On subgroup analysis, radiotherapy statistically significantly improved the OS in the high risk group of patients who had performance state 2, pathological grade 3, 2-3 positive lymph nodes, and those who had lymphatic invasion.

Our study showed that upon recurrence, the distant metastasis rate was the same in the 2 groups (20% in both). However, the highest sites of metastasis were different between the 2 groups (Bone group 1, and liver group 2). The significance for that, as well as the correlation of that with radiotherapy is not yet clear. Regarding the toxicity profile, our study confirmed that, radiotherapy by conformal 3D radiotherapy was generally tolerated well, with mild toxicity profile.

CONCLUSION

1. The addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer with 1-3 positive lymph nodes improved the PFS, and locoregional recurrence.
2. Radiotherapy improved OS in patients with high risk features including those with PS 2, 2-3 positive axillary lymph nodes, and those with lymphatic invasion.

Piśmiennictwo / References:

1. **Salem A, Salem MA and Abbass H.** Breast Cancer: Surgery at the South Egypt Cancer Institute. *Cancers* 2010; 2:1771-1778.
2. **Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al.** Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c Trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-1648.
3. **Ragaz J, Jackson SM, Le N et al.** Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14): 956-962.
4. **Recht A, Edge SB, Solin LJ et al.** Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5): 1539-1569.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology, breast cancer, version 3, 2014, professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
6. **Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R et al.** ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):997-1002.
7. **Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J.** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82(3):247-253.
8. **Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al.** Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116-126.
9. **Martin D, Dordai D, T?n?escu R et al.** CT Simulation for Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *Journal of Radiotherapy & Medical Oncology*, March 2011 Vol. 17 No.1:13-22.
10. **Smith BD, DW, Buchholz TA et al.** Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.
11. **Polgar C, Van Limbergen E, Potter R et al.** Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-273.
12. Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0, http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf- Published April 30, 1999.
13. **Gebski V, Lagleva M, Keech A et al.** Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: A clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:26-38.
14. **Van de Steene J, Soete G, Storme G.** Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: The missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55:263-272.
15. **Cosar R, Uzal C, Tokatli F et al.** Postmastectomy irradiation in breast in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: Is there a role for radiation therapy. *Radiation Oncology* 2011;6:28-35.
16. **Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al.** Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.
17. **Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
18. **Van de Steene J, Soete G, Storme G.** Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: The missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55:263-272.
19. **Darby S,** on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of the randomised trials of radiotherapy in early breast cancer (Abstract). Presented at the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, TX.
20. **McGale P, Taylor C, Correa C,** and on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383, 9935:2127-2135.
21. **EBCTCG:** Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer; an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355:757-70.
22. **Cuzik J, Stewart H, Rutqvist L et al.** Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
23. **Krauss DJ, Kestin LL, Raff G et al.** MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1243-1250.
24. **Whelan TJ, Julian J, Wright J.** Does radiation therapy improve survival in breast cancer? A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.