

Praca poglądowa/Review paper

Ultra-hipofrakcjonowana pooperacyjna radioterapia piersi: od badań klinicznych do planowania 3DCRT/VMAT w codziennej praktyce

Ultra-hypofractionated adjuvant breast radiotherapy: from clinical trials to 3DCRT/VMAT planning in daily practice

Karolina Sanocka¹, Ewelina Nowak¹, Zuzanna Wróblewicz¹

¹ Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Streszczenie

W ostatnich latach standardy pooperacyjnej radioterapii piersi ulegały istotnym zmianom. Konwencjonalny schemat 50 Gy w 25 frakcjach został zastąpiony krótszymi schematami hipofrakcjonowanymi, z których najczęściej stosowany jest 40 Gy w 15 frakcjach. Wyniki badań FAST oraz, przede wszystkim, wieloośrodkowego badania fazy III FAST-Forward umożliwiły dalsze skrócenie czasu leczenia poprzez zastosowanie ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii w pięciu frakcjach. Wykazano, że schemat 26 Gy w 5 frakcjach podawanych w ciągu jednego tygodnia jest nie gorszy od 40 Gy w 15 frakcjach pod względem 5-letniej kontroli miejscowej raka piersi, przy porównywalnym profilu późnych odczynów w tkankach zdrowych. Celem niniejszego artykułu przeglądowego jest przedstawienie radiobiologicznych podstaw stosowania ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii piersi, ze szczególnym uwzględnieniem schematu 26 Gy w 5 frakcjach, oraz omówienie najważniejszych danych klinicznych z badań randomizowanych i obserwacyjnych. Zaprezentowano aktualne wytyczne towarzystw naukowych dotyczące stosowania schematów pięciofrakcyjnych w adjuwantowym leczeniu raka piersi oraz ich miejsce w obowiązujących standardach. Istotną część pracy stanowi przegląd praktycznych aspektów planowania leczenia z wykorzystaniem technik 3DCRT i VMAT, w tym ochrony narządów krytycznych (serca i płuc) oraz optymalizacji rozkładu dawki w piersi i ścianie klatki piersiowej. Szczególną uwagę poświęcono toksyczności późnej, wynikom kosmetycznym oraz potencjalnym korzyściom organizacyjnym i ekonomicznym wynikającym z wdrożenia ultra-hipofrakcjonowanych schematów radioterapii piersi w rutynowej praktyce klinicznej.

Abstract

The aim of this study was to quantitatively evaluate the imaging quality of the HyperSight CBCT system compared to conventional kV-CBCT, using the Head, Pelvis, and Thorax protocols.

Materials and Methods: The Catphan phantom was imaged on two TrueBeam accelerators-equipped with the Adjuvant breast radiotherapy has shifted from conventionally fractionated regimens (50 Gy in 25 fractions) to moderately hypofractionated schedules, with 40 Gy in 15 fractions widely adopted as a standard of care. Results of the FAST and FAST-Forward trials opened the way to ultra-hypofractionated regimens delivered in

five fractions. The 26 Gy in 5 fractions schedule given over one week was shown to be non-inferior to 40 Gy in 15 fractions in terms of local control and late normal tissue effects, and is increasingly being implemented in routine practice. The aim of this review is to summarise the radiobiological rationale for the use of ultra-hypofractionated adjuvant breast radiotherapy with particular focus on the 26 Gy in 5 fractions regimen, and to present key clinical data from randomised and observational studies. Current guideline recommendations and patient selection criteria for five-fraction schedules are discussed. A separate section is devoted to practical aspects of treatment planning with three-dimensional conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy, including heart and lung sparing and dose homogeneity within the breast or chest wall. Particular attention is paid to late toxicity, cosmetic outcomes and potential organisational and economic benefits of implementing ultra-hypofractionated breast radiotherapy in Polish radiotherapy departments.

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia uzupełniająca, hipofrakcjonowanie, radioterapia ultra-hipofrakcjonowana, FAST-Forward

Keywords: breast cancer, adjuvant radiotherapy, hypofractionation, ultra-hypofractionated radiotherapy, FAST-Forward

Adres do korespondencji
Karolina Sanocka
Zakład Fizyki Medycznej,
Wielkopolskie Centrum Onkologii
karolina.sanocka@wco.pl

Wstęp

Rak piersi jest wciąż najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet i stanowi jedną z głównych przyczyn śmierci z powodu chorób nowotworowych w krajach o wysokim poziomie rozwoju [1]. Mimo znacznych postępów w terapii systemowej, chirurgii oraz diagnostyce obrazowej, radioterapia pozostaje istotnym elementem leczenia skojarzonego. Sprawdza się przede wszystkim w zmniejszaniu ryzyka nawrotów miejscowych i regionalnych oraz w poprawie przeżycia całkowitego u wybranych grup pacjentek [4-6].

Zazwyczaj po zabiegu oszczędzającym pierś napromieniana jest cała tego typu tkanka albo po mastektomii, ściana klatki piersiowej, a nierzadko obejmuje się także regionalne węzły chłonne. Zakres radioterapii ustalany jest na podstawie różnych czynników kliniczno-patologicznych, takich jak na przykład rozmiar guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, stopień złośliwości, naciekanie naczyń limfatycznych oraz status receptorów hormonalnych, a także cech samej pacjentki i przewidywanej korzyści terapeutycznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi [4,15-18].

W ostatnich latach rosnące znaczenie zyskały krótsze schematy frakcjonowania radioterapii. Schemat umiarkowanie hipofrakcjonowany, obejmujący podanie dawki 40 Gy rozłożonej na 15 frakcji, stał się nowym standardem w pooperacyjnym leczeniu radioterapeutycznym piersi. Wynika to z licznych badań, jak chociażby *Whelan* czy *START*, które potwierdziły taką skuteczność i bezpieczeństwo tego rozwiązania [2-7]. Z kolei badania *FAST* i *FAST-Forward* zaproponowały możliwość dalszego skrócenia czasu leczenia, wprowadzając ultra-hipofrakcjonowane schematy podawania radioterapii w 5 frakcjach [9-12]. Okazuje się, że schemat 26 Gy podany w 5 sesjach w ciągu tygodnia wypada nie gorzej pod względem kontrolowania choroby i późniejszych efektów toksycznych niż wspomniane 40 Gy w 15 frakcjach [9-12].

Ultra-hipofrakcjonowanie ma też praktyczne znaczenie organizacyjne. Mniejsza liczba frakcji ogranicza wizyty pacjentek w placówce, ułatwia zarządzanie leczeniem i pozwala na większą efektywność wykorzystania akceleratorów, co bywa szczególnie istotne w ośrodkach obciążonych dużą liczbą pacjentek, a także np. w trakcie epidemii COVID-19 [12,13,21-24].

Celem niniejszego artykułu jest dokonanie przeglądu współczesnej wiedzy dotyczącej zastosowania ultra-hipofrakcjonowanej pooperacyjnej radioterapii piersi według schematu *FAST-Forward*. W pracy omówione zostaną podstawy radiobiologiczne tego podejścia, najważniejsze badania kliniczne oraz aktualne wytyczne opracowane przez wiodące towarzystwa naukowe. Przedstawiona zostanie również rola schematu 26 Gy w 5 frakcjach w rutynowej praktyce klinicznej. Szczególny nacisk położono na rozważania związane z planowaniem i realizacją leczenia przy użyciu technik trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3DCRT) oraz modulowanej objętościowo terapii łukowej (VMAT), koncentrując się na ochronie narządów krytycznych.

Podstawy radiobiologiczne ultra-hipofrakcjonowania.

Podstawą radiobiologiczną stosowania schematów hipofrakcjonowanych i ultra-hipofrakcjonowanych w raku piersi jest model liniowo-kwadratowy (LQ) oraz wartość współczynnika α/β , które opisują odpowiedź guza i tkanek zdrowych na promieniowanie. Ważnym wnioskiem z klasycznych badań takich jak *Whelan* i próby *START* jest obserwacja, że rak piersi wykazuje charakterystykę podobną do tkanek późno reagujących, z szacunkową wartością α/β wynoszącą około 3-4 Gy [2-4,6-8]. Oznacza to, że zwiększenie dawki frakcyjnej nie prowadzi do relatywnie większego uszkodzenia tkanek zdrowych niż guza, o ile całkowita dawka biologiczna pozostaje w bezpiecznym zakresie.

Model LQ pozwala za pomocą pojęć biologicznie efektywnej dawki (BED) i dawki równoważnej w frakcjach 2 Gy (EQD2) porównywać różne schematy frakcjonowania przy założonej wartości α/β . Przyjmując wartość około 3-4 Gy dla raka piersi, schematy 40 Gy rozłożone na 15 frakcji oraz 26 Gy na 5 frakcji dostarczają podobną dawkę biologiczną guza, jednocześnie zachowując poziom BED dla tkanek późno reagujących w granicach tolerancji [4,7,9-12]. Natomiast podanie 27 Gy w 5 frakcjach prowadzi do istotnie wyższej dawki biologicznej dla tkanek zdrowych, co znalazło potwierdzenie w większej liczbie późnych powikłań zaobserwowanych w tej grupie w badaniu *FAST-Forward* [9,11].

Tkanki późno reagujące, takie jak skóra, tkanka podskórna, płuco, serce czy splot barkowy, charakteryzują się zwykle wartością α/β poniżej 3 Gy, co tłumaczy ich większą wrażliwość na wysokość dawki pojedynczej frakcji. W przypadku ultra-hipofrakcjonowanych schematów leczenia kluczowym elementem jest niezwykle precyzyjne ograniczenie zarówno dawek maksymalnych, jak i objętości narządów krytycznych narażonych na wysokie dawki promieniowania. Szczególną uwagę należy zwrócić na serce i płuca, gdzie oprócz klasycznych parametrów, takich jak średnia dawka czy wskaźniki objętościowe V_x (np. V_{20} , V_{25}), istotną rolę odgrywa sposób rozmieszczenia dawek frakcyjnych w obrębie analizowanych struktur. Zwiększona dawka w obrębie pojedynczej frakcji może bowiem znacząco intensyfikować ryzyko późnych powikłań o charakterze sercowo-naczyniowym oraz oddechowym, co podkreślają wyniki licznych badań [15-18].

Wyniki badań klinicznych potwierdzają zgodność z przewidywaniami modelu LQ. W badaniu przeprowadzonym przez *Whelana* oraz w próbach *START* wykazano, że 3-tygodniowe schematy hipofrakcjonowane są równie skuteczne jak klasyczny schemat 50 Gy w 25 frakcjach, przy jednoczesnym braku istotnego wzrostu późnej toksyczności [2,3]. Podobne obserwacje odnotowano w badaniach *FAST* i *FAST-Forward*, które obejmowały schematy pięciofrakcyjne. Wyniki tych badań wskazują na wysoką zgodność między przewidywaniami modelu, a zaobserwowanym profilem toksyczności i skuteczności [9-12]. Szczególnie interesujące było porównanie schematów 27 Gy/5 fr i 26 Gy/5 fr w *FAST-Forward*. Pokazało ono, że nawet niewielka różnica dawki wynosząca zaledwie 0,2 Gy na frakcję prowadziła do znacząco większej częstotliwości późnych powikłań przy schemacie 27 Gy. Podkreśla to wrażliwość tkanek późno reagujących na dawkę frakcyjną i uzasadnia wybór schematu 26 Gy/5 fr jako optymalnego kompromisu pomiędzy skutecznością leczenia, a bezpieczeństwem [9,11].

Z radiobiologicznego punktu widzenia terapii raka piersi, hipofrakcjonowanie ma istotną zaletę wynikającą z niskiej wartości wskaźnika α/β . Zwiększenie dawki frakcyjnej nie pogarsza w takiej sytuacji stosunku dawki otrzymywanej przez guz do dawki w tkankach zdrowych. Dodatkowo skrócenie całkowitego czasu leczenia minimalizuje ryzyko repopulacji komórek nowotworowych [4,7]. W przypadku raka piersi, zwłaszcza w jego formach hormonozależnych z dłuższym czasem podwojenia komórek, różnica w efektywności między leczeniem trwającym trzy, a pięć tygodni może być relatywnie niewielka. Natomiast znaczne skrócenie terapii, na przykład do tygodnia w ramach schematu *FAST-Forward*, niemal całkowicie eliminuje problem repopulacji w trakcie napromieniania, przy jednoczesnym zachowaniu biologicznie skutecznej dawki radioterapii [7,11].

Analiza badań *FAST*.

Badanie *FAST* (frakcjonowanie radioterapii uzupełniającej w leczeniu wczesnego raka piersi) było randomizowanym eksperymentem o zaawansowanym charakterze, mającym na celu porównanie tradycyjnego schematu radioterapii adjuwantowej obejmującego 50 Gy w 25 frakcjach z dwoma alternatywnymi schematami pięciofrakcyjnymi, w których napromienianie odbywało się raz w tygodniu. Do badania włączono ponad 900 pacjentek z wczesnym stadium raka piersi (T1-T2) po przeprowadzonym leczeniu oszczędzającym. Kryteria kwalifikacyjne obejmowały wiek ≥ 50 lat, brak przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecność ujemnych marginesów chirurgicznych.

Pacjentki były losowo przydzielane do jednej z trzech grup terapeutycznych: otrzymujących standardowe 50 Gy w 25 frakcjach (grupa referencyjna), 30 Gy w 5 frakcjach po 6 Gy lub 28,5 Gy w 5 frakcjach po 5,7 Gy, przy

czym napromienianie w schematach pięciofrakcyjnych realizowano raz w tygodniu przez okres pięciu tygodni. Głównymi punktami końcowymi badania były częstość występowania późnej toksyczności w tkankach prawidłowych oraz ocena efektu kosmetycznego piersi. Wtórny punkt końcowy była skuteczność onkologiczna wyrażona poprzez analizę częstości nawrotów miejscowych.

Wyniki wieloletniej obserwacji wykazały niską i porównywalną częstość nawrotów lokalnych we wszystkich ocenianych grupach. Jednakże schemat z dawką frakcyjną wynoszącą 6 Gy (30 Gy/5 fr) był powiązany ze zwiększonym ryzykiem występowania umiarkowanych i ciężkich późnych odczynów w porównaniu z grupą referencyjną. Natomiast schemat 28,5 Gy w 5 frakcjach charakteryzował się profilem toksyczności zbliżonym do standardowego schematu 50 Gy w 25 frakcjach. Ostatecznie wskazano, że odpowiednio zaprojektowane pięciofrakcyjne protokoły radioterapii mogą zapewnić akceptowalny poziom toksyczności przy równoczesnym zachowaniu skuteczności terapeutycznej [10].

Analiza badań *FAST-Forward*.

Badanie *FAST-Forward* (szybkie frakcjonowanie radioterapii uzupełniającej w leczeniu wczesnego raka piersi) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III o charakterze nie gorszej skuteczności, które porównywało standardowy schemat radioterapii 40 Gy w 15 frakcjach z dwoma alternatywnymi schematami pięciofrakcyjnymi, stosowanymi codziennie przez tydzień. W badaniu udział wzięło ponad 4000 pacjentek z wczesnym rakiem piersi, które przeszły leczenie operacyjne (głównie BCS, a część mastektomię) i u których nie stwierdzono rutynowych wskazań do napromieniania węzłów chłonnych [9,11].

Pacjentki zostały losowo przydzielone do jednego z trzech schematów terapeutycznych: 40 Gy podawane w 15 frakcjach po 2,67 Gy w ciągu 3 tygodni, 27 Gy w 5 frakcjach po 5,4 Gy oraz 26 Gy w 5 frakcjach po 5,2 Gy, dostarczanych w okresie jednego tygodnia. Radioterapia obejmowała całą pierś lub ścianę klatki piersiowej, a w wybranych przypadkach stosowany był opcjonalny boost na łożę guza. Zastosowana technika radioterapii opierała się głównie na 3DCRT z wykorzystaniem pól stycznych, przy jednoczesnym spełnieniu rygorystycznych kryteriów jednorodności dawki [9,11,12].

W pięcioletniej analizie wykazano, że oba schematy pięciofrakcyjne nie ustępują standardowemu schematowi 40 Gy w 15 frakcjach pod względem ryzyka nawrotu miejscowego, które w każdej z grup wynosiło około 2%. Różnice pojawiły się jednak w zakresie późnych odczynów: schemat 27 Gy w 5 frakcjach wiązał się z istotnie wyższą częstością umiarkowanych i ciężkich zmian w obrębie piersi oraz gorszymi wynikami estetycznymi, podczas gdy profil toksyczności dla schematu 26 Gy w 5 frakcjach był zbliżony do standardu 40 Gy/15 frakcji [11].

Wyniki *FAST-Forward* doprowadziły do wykluczenia schematu 27 Gy/5 fr jako zbyt obciążającego, jednocześnie uznając schemat 26 Gy w 5 frakcjach podawanych w ciągu jednego tygodnia za praktyczną, krótszą alternatywę dla standardowego leczenia, dedykowaną odpowiednio wyselekcjonowanym pacjentom. Wyniki te stały się fundamentem dla aktualizacji wytycznych oraz intensywnej debaty na temat roli ultrahipofrakcjonowania w standardach postoperacyjnej radioterapii piersi [7,11,12].

Rekomendacje towarzystw naukowych.

Wyniki badania *FAST-Forward* szybko znalazły odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych, zwłaszcza w krajach, które wcześniej ustanowiły schemat 40 Gy w 15 frakcjach jako standardową metodę pooperacyjnej radioterapii piersi. Brytyjskie wytyczne, opracowane przez *Royal College of Radiologists* oraz *NICE*, uznają schemat 26 Gy podawany w 5 frakcjach w ciągu tygodnia za dopuszczalną alternatywę dla schematu 40 Gy/15 fr w leczeniu pacjentek z wczesnym rakiem piersi. Zalecenie to dotyczy głównie przypadków po leczeniu oszczędzającym, bez potrzeby napromieniania węzłów chłonnych. Jednocześnie podkreślana jest istotność ściśle przestrzeganych kryteriów planistycznych oraz stosowania nowoczesnych technik radioterapii [7,11,12,17,18].

Międzynarodowe towarzystwa naukowe, takie jak *ASTRO* i *ESTRO*, przyjmują bardziej ostrożne podejście w swoich wytycznych. Zaznaczają, że schematy pięciofrakcyjne mogą być rozważane u pacjentek z niskim lub pośrednim ryzykiem, poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś, przy zachowaniu standardowego zakresu napromieniania oraz prawidłowych parametrów dozymetrycznych. Jednak schemat 40 Gy w 15 frakcjach wciąż pozostaje dobrze ugruntowanym rozwiązaniem referencyjnym [7,15,16,19,20]. Podkreśla się również ograniczoną dostępność danych dotyczących zastosowania schematu 26 Gy/5 fr w bardziej złożonych przypadkach klinicznych, takich jak napromienianie okolic węzłowych, leczenie po rekonstrukcji piersi czy sytuacje związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

W większości wytycznych dotyczących leczenia schemat 26 Gy w 5 frakcjach nie jest obecnie standardowo zalecany w przypadku szerokiego napromieniania okolic regionalnych, u pacjentek po natychmiastowej rekonstrukcji piersi, osób bardzo młodych ani u tych z chorobami współistniejącymi, które mogą zwiększać wrażliwość tkanek na promieniowanie [15-20]. W takich przypadkach zaleca się indywidualne podejście do decyzji w ramach konsultacji zespołu wielodyscyplinarnego, przy uwzględnieniu potencjalnych korzyści, ryzyka oraz możliwości opracowania wysokiej jakości planu leczenia.

W polskich i międzynarodowych rekomendacjach coraz częściej proponuje się schemat 26 Gy/5 fr jako jedną z opcji terapeutycznych dla precyzyjnie określonych grup pacjentek z wczesnym rakiem piersi. Zwraca się jednak szczególną uwagę na konieczność posiadania odpowiedniego doświadczenia w planowaniu radioterapii piersi, wdrożenia wysokich standardów kontroli jakości oraz systematycznego monitorowania efektów leczenia i występowania toksyczności w codziennej praktyce klinicznej [12,13,21-24]. Taki sposób działania ma na celu bezpieczne wykorzystanie potencjału ultra-hipofrakcjonowania, jednocześnie minimalizując ryzyko wystąpienia niepożądanych powikłań.

Aspekty planowania i techniki napromieniania.

Planowanie ultra-hipofrakcjonowanej pooperacyjnej radioterapii piersi opiera się na tych samych podstawowych zasadach, co schematy umiarkowanie hipofrakcjonowane. Szczególny nacisk kładzie się jednak na ograniczenie dawek w narządach krytycznych oraz unikanie ognisk podwyższonej dawki w obszarach tkanek późno reagujących [4-8]. W badaniach *FAST* i *FAST-Forward* główną metodą była technika 3DCRT. Zastosowano przy tym ściśle kryteria dotyczące jednorodności rozkładu dawki oraz ograniczania maksymalnych dawek w obrębie piersi i skóry [9-12].

W codziennej praktyce klinicznej schemat dostarczania 26 Gy w 5 frakcjach można realizować zarówno z wykorzystaniem techniki 3DCRT, jak i zaawansowanych metod intensywnie modulowanych, takich jak VMAT. Technika 3DCRT wciąż stanowi dobrze udokumentowaną, prostą i powszechnie dostępną opcję, pod warunkiem odpowiedniego zoptymalizowania pól tangencyjnych, zastosowania klinów elektronicznych lub segmentacji techniką pola w polu, a także zapewnienia właściwej kontroli rozkładu dawki w obszarze PTV [4-7]. Z kolei VMAT oferuje wyższą konformność i jednorodność dawki, co może ograniczyć objętość serca i płuc otrzymujących średnie i wysokie dawki. Niemniej jednak technika ta wymaga większego doświadczenia w planowaniu, dokładnej weryfikacji parametrów QA oraz szczególnej uwagi w monitorowaniu objętości tkanek zdrowych napromienianych niższymi dawkami [7,11,12,19,20].

Niezależnie od wybranej metody, kluczowym celem pozostaje zapewnienie odpowiedniego pokrycia PTV, tak aby co najmniej 95% jego objętości otrzymywało $\geq 95\%$ dawki zalecanej. Jednocześnie istotne jest ograniczenie maksymalnych dawek oraz objętości wysokodawkowych w obszarze piersi, skóry i narządów krytycznych [7,11,17,18]. W przypadku serca i płuc stosuje się kryteria oparte na średnich dawkach oraz wartościach V_x , podobnie jak w schemacie 40 Gy/15 fr, przy uwzględnieniu wyższej dawki frakcyjnej. Dla lewej piersi znaczącą rolę odgrywa technika głębokiego wdechu (DIBH), która dodatkowo ogranicza dawkę wpływającą na serce i gałąź zstępującą przednią [7,11,12,17].

Implementacja schematu 26 Gy/5 fr wymaga standaryzacji procesu planowania, obejmującej precyzyjne określenie metod wyznaczania objętości PTV, marginesów bezpieczeństwa oraz przyjętych ograniczeń dozymetrycznych. Wytyczne takich organizacji jak *ASTRO* czy *RCR* podkreślają, że kluczowe jest oparcie się na lokalnych protokołach, uwzględniających charakterystykę wykorzystywanych technik, możliwości kontroli jakości oraz doświadczenie danego ośrodka [15-18,19,20]. Doświadczenia z centrów medycznych, które szerzej stosują ultra-hipofrakcjonowanie, pokazują, że dzięki właściwie przeprowadzonemu procesowi planowania i skutecznej kontroli jakości można osiągnąć wysoką zgodność pokrycia PTV przy jednoczesnym utrzymaniu akceptowalnego poziomu obciążenia narządów krytycznych, porównywalnego do wyników uzyskiwanych przy schematach umiarkowanie hipofrakcjonowanych [11-13,21-24].

Toksyczność, aspekty kosmetyczne oraz dane kliniczne.

Profil toksyczności schematu terapeutycznego polegającego na podaniu 26 Gy w pięciu frakcjach stanowi istotny argument przemawiający za jego zastosowaniem w codziennej praktyce klinicznej. Dane uzyskane z badania *FAST-Forward* wskazują na niską i porównywalną we wszystkich analizowanych schematach częstość nawrotów miejscowych. Główne różnice dotyczyły natomiast nasilenia późnych odczynów [9-12]. W przypadku schematu 27 Gy/5 fr zaobserwowano wyraźnie większą liczbę umiarkowanych i ciężkich zmian w obrębie tkanek piersi, natomiast po zastosowaniu schematu 26 Gy/5 fr odsetek takich powikłań był zbliżony do tego,

który obserwowano dla schematu 40 Gy/15 fr [9,11]. Podobne zależności potwierdzono w badaniu *FAST*, które oceniało schematy terapeutyczne oparte na podaniu pojedynczych dawek frakcji raz w tygodniu. Wyniki tego badania również wykazały, że nasilenie późnych reakcji popromiennych jest bezpośrednio związane z wielkością dawki frakcyjnej [10].

Ocena kosmetyczna piersi w badaniu *FAST-Forward* wykazała, że w większości przypadków pozostaje na poziomie dobrym lub bardzo dobrym, a różnice między schematem 26 Gy/5 fr, a 40 Gy/15 fr są niewielkie i mają znikome znaczenie kliniczne [9,11]. Wyniki te wskazują, iż odpowiednio zaplanowany schemat pięciofrakcyjny, przy zachowaniu wysokich standardów kontroli jakości, nie musi powodować pogorszenia efektów estetycznych w porównaniu z umiarkowanie hipofrakcjonowanym standardowym podejściem.

Coraz więcej danych uzyskuje się także z obserwacji przeprowadzanych w codziennej praktyce klinicznej. Programy, w których stosuje się tygodniowy cykl radioterapii piersi, potwierdzają dobrą tolerancję wczesnych odczynów skórnych oraz wysoką akceptację pacjentek dla zaproponowanej metody leczenia [13,21-24]. Analizy rejestrowe i badania kohortowe wskazują, że nie wystąpiły nieprzewidziane problemy związane z bezpieczeństwem terapii, a częstość późnych powikłań pozostaje zgodna z wynikami wcześniejszych badań randomizowanych [13,21-24]. Zwraca się jednak uwagę na konieczność precyzyjnej selekcji pacjentek oraz stosowania jednoznacznie określonych kryteriów planowania, szczególnie przy wdrażaniu schematów pięciofrakcyjnych poza środowiskiem badań klinicznych.

Specyfika sytuacji klinicznych.

Wykorzystanie schematu 26 Gy w 5 frakcjach w bardziej złożonych przypadkach klinicznych wciąż budzi pewne wątpliwości i pozostaje przedmiotem dyskusji w wytycznych rekomendowanych przez różne towarzystwa naukowe [15-20]. Dotyczy to szczególnie pacjentów wymagających napromieniania obszarów węzłowych, kobiet po natychmiastowej rekonstrukcji piersi, osób bardzo młodych oraz przypadków obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego lub regionalnego. W badaniu *FAST-Forward* udział pacjentek poddanych szerokiemu napromienianiu regionalnemu bądź po rekonstrukcji był ograniczony, co utrudnia bezpośrednie zastosowanie wyników tego badania w tych grupach pacjentów [9,11,12].

Aktualne wytyczne, takie jak te wydawane przez *ASTRO*, *ESTRO*, *RCR* i inne organizacje, zalecają rozważenie schematu pięciofrakcyjnego jedynie w wybranych przypadkach, po szczegółowej ocenie bilansu ryzyka i potencjalnych korzyści [15-20]. Decyzja powinna być podejmowana zespołowo, z udziałem specjalistów z różnych dziedzin oraz uwzględnieniem możliwości wykonania wysokiej jakości planu terapeutycznego - szczególnie przy napromienianiu węzłów chłonnych czy po rekonstrukcji piersi. Kluczowe znaczenie ma także ocena potencjalnego wpływu wyższej dawki frakcyjnej na ryzyko komplikacji dotyczących tkanek miękkich, implantów oraz struktury splotu barkowego. W wielu placówkach w tych szczególnych przypadkach nadal preferuje się schemat 40 Gy/15 frakcji jako lepiej zweryfikowany i bezpieczniejszy wariant terapeutyczny.

Aspekty organizacyjne i ekonomiczne.

Wprowadzenie schematu radioterapii z dawką 26 Gy w 5 frakcjach niesie ze sobą istotne implikacje dla funkcjonowania ośrodków radioterapeutycznych. Redukcja liczby frakcji z 15 do 5 przekłada się na trzykrotne zmniejszenie liczby wizyt pacjentów leczonych z powodu raka piersi. Dzięki temu można odciążyć używane akceleratory, skrócić czas oczekiwania na leczenie oraz zwiększyć liczbę pacjentów, którzy mogą być obsłużeni w tym samym okresie [12,13,21-24]. Wyniki analiz rejestrowych wskazują, że popularyzacja terapii hipofrakcjonowanej, wraz z wprowadzeniem schematów pięciofrakcyjnych w ostatnich latach, przyczynia się do poprawy dostępności do radioterapii bez negatywnego wpływu na efekty leczenia [21-24].

Z perspektywy pacjentek krótszy czas leczenia oznacza mniej uciążliwy harmonogram wizyt, co prowadzi do niższych kosztów pośrednich, takich jak wydatki na transport, utracone dni pracy czy konieczność organizacji opieki nad dziećmi. Również mniejsze obciążenie codziennym rytmem naświetlań jest istotnym atutem. Badania ankietowe pokazują, że większość pacjentek preferuje krótsze schematy terapii, pod warunkiem, że są one zaprezentowane jako równie skuteczne i bezpieczne [6,13,21-24]. Z punktu widzenia płatnika oraz całego systemu opieki zdrowotnej zastosowanie ultra-hipofrakcjonowania potencjalnie pozwala na oszczędności wynikające z ograniczenia liczby frakcji. Jednak ostateczny bilans finansowy zależy od modelu rozliczeń oraz kosztów jednostkowych stosowanych w danym systemie. Dlatego podczas wdrażania schematu 26 Gy/5 fr warto równocześnie monitorować nie tylko parametry kliniczne, ale również wskaźniki organizacyjne - takie jak czas oczekiwania i wykorzystanie aparatury - aby kompleksowo ocenić wpływ tej zmiany na funkcjonowanie ośrodka.

Podsumowanie

Dostępne dane kliniczne oraz wytyczne towarzystw naukowych wskazują, że ultra-hipofrakcjonowana pooperacyjna radioterapia piersi w schemacie 26 Gy podawana w 5 frakcjach jest dojrzałą, dobrze udokumentowaną opcją terapeutyczną, która dorównuje skutecznością standardowemu schematowi 40 Gy w 15 frakcjach. Odpowiednio zaplanowane leczenie z zastosowaniem nowoczesnych technik, takich jak 3DCRT, VMAT czy, w przypadku lewej piersi, techniki DIBH, zapewnia możliwość utrzymania akceptowalnych poziomów dawek w narządach krytycznych przy jednoczesnym uzyskaniu dobrej jednorodności rozkładu dawki w obszarze piersi lub ściany klatki piersiowej. W kontekście organizacyjnym wdrożenie pięciofrakcyjnych schematów leczenia pozwala na zmniejszenie liczby wizyt pacjentek, odciążenie aparatów do radioterapii oraz potencjalne skrócenie czasu oczekiwania na rozpoczęcie terapii. Kluczowe pozostają jednak odpowiednia kwalifikacja pacjentek oraz standaryzacja procesu planowania i kontroli jakości leczenia.

Wnioski praktyczne:

Schemat 26 Gy w 5 frakcjach podawanych w ciągu jednego tygodnia może być rozważany jako standardowa opcja leczenia u pacjentek z wczesnym rakiem piersi po BCS lub mastektomii, o ile nie ma potrzeby napromieniania okolic węzłowych oraz przy typowym profilu ryzyka onkologicznego.

Decyzje terapeutyczne należy podejmować ze szczególną ostrożnością i indywidualnym podejściem w przypadku pacjentek wymagających napromieniania węzłów chłonnych, po natychmiastowej rekonstrukcji piersi, u kobiet z bardzo dużą objętością piersi, a także u młodszych pacjentek oraz u osób z chorobami tkanki łącznej.

Stosowanie schematu 26 Gy/5 fr wymaga nowoczesnych technik planowania (3DCRT/VMAT, a w razie potrzeby DIBH), ścisłego przestrzegania kryteriów dozymetrycznych dla serca, płuc i innych narządów krytycznych, a także precyzyjnie określonych procedur kontroli jakości, co warunkuje bezpieczną realizację tej metody.

Wdrożenie ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii piersi może przynieść znaczące korzyści organizacyjne dla ośrodków medycznych (m.in. większa przepustowość aparatury, redukcja liczby frakcji), jednocześnie zwiększając komfort pacjentek dzięki skróceniu czasu trwania terapii.

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520. doi:10.1056/NEJMoao906260.
3. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094.
4. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated radiotherapy as adjuvant treatment in early breast cancer: a review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Care (Basel).* 2015;10(4):240-245. doi:10.1159/000439007.
5. Koulis TA, Phan T, Olivotto IA. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015;7:363-370. doi:10.2147/BCTT.S81710.
6. Hickey BE, James ML, Lehman M, et al. Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7):CD003860.
7. Yarnold JR, Brunt AM, Chatterjee S, Somaiah N, Kirby AM. From 25 fractions to five: how hypofractionation has revolutionised adjuvant breast radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(5):332-339. doi:10.1016/j.clon.2022.03.001.
8. Haffty BG, Buchholz TA. Hypofractionated breast radiation: preferred standard of care? *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1032-1034. doi:10.1016/S1470-2045(13)70405-4.
9. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, et al; FAST-Forward Trial Management Group. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114-118. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.027.
10. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3261-3272. doi:10.1200/JCO.19.02750.
11. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-1626. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6.
12. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, et al. Five-fraction radiotherapy for breast cancer: FAST-Forward to implementation. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33(7):430-439. doi:10.1016/j.clon.2021.04.016.
13. Ba MB, Brothwell M, et al. Feasibility and safety of the "one-week breast radiation therapy" program. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024;36(9):e333-e341. doi:10.1016/j.clon.2024.06.045.
14. Deantonio L, Cozzi S, Tunesi S, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: long-term results in a series of 85 patients. *Tumori.* 2016;102(4):398-403. doi:10.5301/tj.5000511.
15. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):59-68. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.042.
16. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):145-152. doi:10.1016/j.prro.2018.01.012.
17. The Royal College of Radiologists. Radiotherapy dose fractionation - Breast cancer. In: *Radiotherapy Dose Fractionation*, 4th ed. London: The Royal College of Radiologists; 2023.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022 exceptional surveillance of early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (NG101). London: NICE; 2022.

19. Freitas NMA, Rosa AA, Castilho MS, et al. Hypofractionated whole and partial breast irradiation: Brazilian Society of Radiotherapy (SBRT) consensus. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2025;30(2):236-245. doi:10.5603/rpor.105862.
20. Polgár C, van Limbergen E, Pötter R, et al. Radiotherapy of breast cancer- professional guideline. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(4):279-291.
21. Bekelman JE, Sylwestrzak G, Barron J, et al. Uptake and costs of hypofractionated versus conventional whole-breast irradiation after breast-conserving surgery in the United States, 2008-2013. *JAMA.* 2014;312(23):2542-2550.
22. Wang EH, Mougalian SS, Soulos PR, et al. Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National Cancer Data Base analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):993-1000.
23. Jagsi R, Falchook AD, Hendrix LH, Curry H, Chen RC. Adoption of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after publication of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1001-1009.
24. Campos JAS, Veillon GA, et al. Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer: follow up of a new treatment standard. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25(6):876-881. doi:10.1016/j.rpor.2020.08.013.