

*Listy do Redakcji*

# *La Science au Service de l'Homme* – sprawozdanie ze stażu w Instytucie Curie w Paryżu

## *La Science au Service de l'Homme* – report from a one-month training in the Curie Institute, Paris

Pobyt na stażu w Instytucie Curie w Paryżu był częścią programu edukacyjnego *European Society of Mastology, European School of Oncology* i *European School of Surgical Oncology Improving clinical skills in the early breast cancer*, skierowanego do młodych onkologów w Europie. W pierwszym tygodniu lutego w Lublanie odbył się tygodniowy kurs; jego celem było przygotowanie wyłonionej na drodze konkursu grupy ponad 50 lekarzy do miesięcznego pobytu szkoleniowego w wybranym referencyjnym ośrodku onkologicznym w Europie, zajmującym się leczeniem chorych na raka piersi.

W spotkaniu uczestniczyli lekarze różnych specjalności z całego świata: patolodzy, chirurdzy, radiolodzy, chemioterapeuci, radioterapeuci. Do wygłoszenia wykładów zaproszono wybitnych specjalistów. Przedstawiono aktualne poglądy dotyczące epidemiologii raka piersi (dr M. Zakelj, Instytut Onkologii, Lublana), zasady diagnostyki radiologicznej (dr E. Cassano, Europejski Instytut Onkologii, Mediolan) i patologicznej (dr I. Ellis, Uniwersytet w Nottingham, Anglia) oraz wytyczne leczenia systemowego nowotworu (dr A. DiLeo, Instytut Jules Bordet, Bruksela). Dr R. Blamey (*European Society of Mastology*), dr W. Gatzemeier (*European School of Oncology*), dr J. Zgajnar (Instytut Onkologii, Lublana) i dr Z. Arnez (Uniwersytet w Lublanie) omówili zadania zespołu chirurgicznego w diagnostyce i leczeniu chorych na raka piersi z uwzględnieniem zabiegów rekonstrukcyjnych. Dr E. Rutgers (Holenderski Instytut Onkologiczny, Amsterdam) przedstawił aktualne podejście do leczenia regionalnych węzłów chłonnych oraz opcje terapeutyczne dostępne u chorych z przedinwazyjnymi postaciami raka piersi. W bardzo ciekawym wykładzie dr H. Marsiglia (Instytut Gustave Roussy, Villejuif) omówił zadania radioterapeuty w leczeniu nowotworu w różnych stopniach zaawansowania klinicznego. Dyskutowano kontrowersyjne kwestie badań przesiewowych w kierunku raka piersi (dr M. Rosselli del Turco, Florencja), kierunki w badaniach nad zapobieganiem zachorowaniom na ten nowotwór (dr B. Bonnani, Europejski Instytut On-

kologii, Mediolan), zasady obserwacji chorych po leczeniu radykalnym (dr S. Ciatto, Florencja) oraz leczenia wspomagającego (dr A. Glaus, Ośrodek Diagnostyki i Zapobiegania Nowotworom, St. Gallen). Dr A. Costa przedstawił wymogi stawiane przez *European Society of Mastology* referencyjnym ośrodkom leczącym chorych na raka piersi w Unii Europejskiej. Dr M. Sencar zainteresowała uczestników kursu osiągnięciami ruchu *Europa Donna* w Słowenii. Dyskusji z udziałem ekspertów poddano kilkanaście przypadków klinicznych, w większości bardzo kontrowersyjnych, które przedstawił zespół lekarzy różnych specjalności z Instytutu Onkologii w Lublanie.

Instytut Curie w Paryżu, który wybrałam jako miejsce mojego pobytu szkoleniowego, jest prawdopodobnie najstarszym ośrodkiem radioterapeutycznym na świecie. Obecny jego budynek sąsiaduje bezpośrednio z Pawilonem Radowym – miejscem epokowych odkryć Marii Skłodowskiej-Curie, zamienionym w muzeum i położony jest kilkadziesiąt metrów od Panteonu, gdzie spoczywają prochy wielkiej Polki. Wielodyscyplinarny zespół Instytutu zapewnia opiekę medyczną kilku tysiącom chorych na nowotwory złośliwe rocznie. Na Oddziale Radioterapii – kierowanym przez prof. Cosset – pracuje 13 radioterapeutów, każdy wspomagany przez sekretarkę medyczną i zespół pielęgniarski. Zatrudnionych jest 30 techników radioterapii i 10 fizyków medycznych. Do dyspozycji chorych są 2 symulatory firmy Varian sprzę-

żone z tomokomputerem, 4 przyspieszacze liniowe (Clinac z kolimatorem wielolistkowym, generujący promieniowanie fotonowe o energii 6 i 20 MeV i elektronowe o kilku energiach w zakresie od 6 do 20 MeV, Saturn 41, Orion), 2 bomby kobaltowe, aparat do terapii protonowej oraz w pełni wyposażona pracownia brachyterapii. Planowanie przestrzenne umożliwia system ISIS vs. 2.4. Symulator i aparaty terapeutyczne pracują od 8.30 do 18.30. Prawie wszyscy chorzy napromieniani są w warunkach ambulatoryjnych, kilkanaście łóżek szpitalnych przeznaczonych jest dla tych, którzy wymagają aktywnego leczenia wspomagającego lub objawowego. Pracownicy narażeni na kontakt z promieniowaniem jonizującym nie korzystają ze skróconego czasu pracy. Dwa razy w tygodniu odbywają się posiedzenia personelu lekarskiego oraz zespołu techników, na których dyskutuje się przypadki kliniczne i doniesienia z najnowszej literatury onkologicznej.

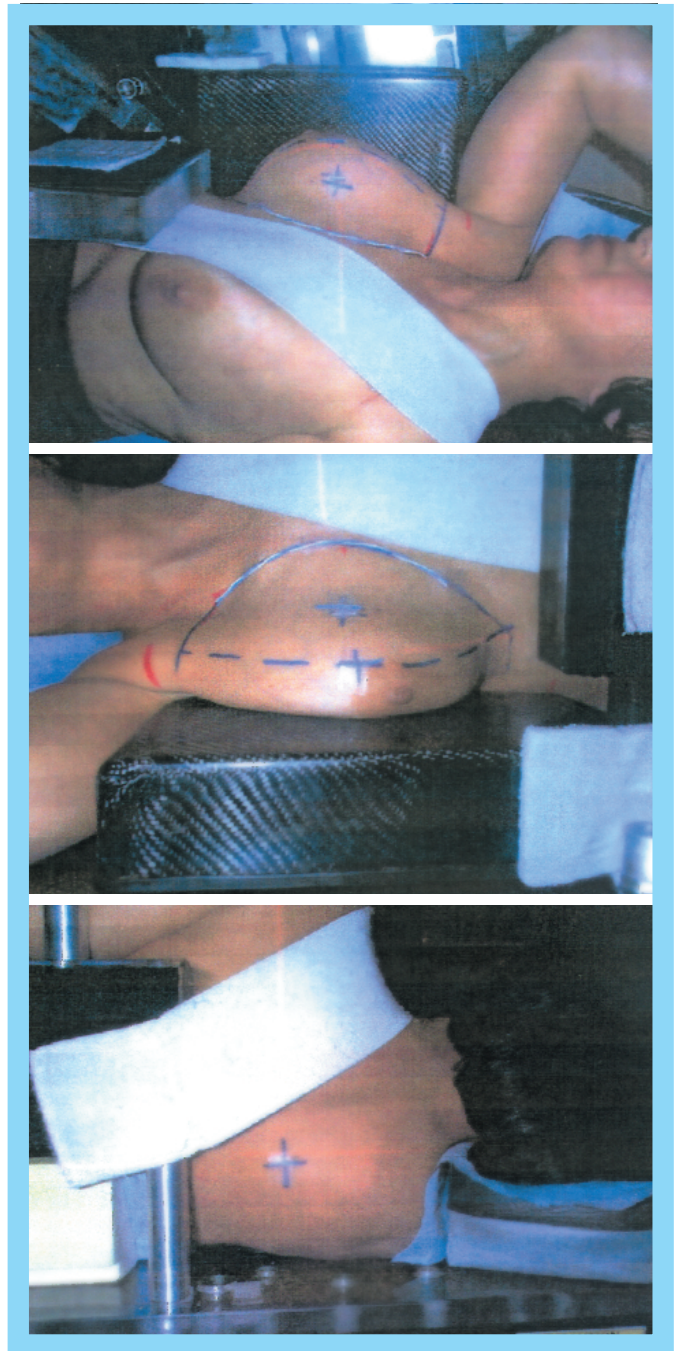
Nieocenionym opiekunem mojego miesięcznego stażu (kwiecień 2003) był prof. Alain Fourquet – kierownik Oddziału Radioterapii C, specjalizującego się w napromienianiu chorych na raka piersi i – w mniejszym stopniu – na nowotwory układu chłonnego. Rocznie do Instytutu Curie trafia ponad 1 000 chorych na raka gruczołu piersiowego (w 1999 r.: 1 252 kobiety), którym zapewnia się wielodyscyplinarną opiekę. Jej celem – w myśl dewizy przytoczonej w tytule sprawozdania – są zapewnienie dostępu do metod rozpoznawania i leczenia uznanych za najbardziej optymalne na aktualnym poziomie wiedzy, dążenie do zachowania gruczołu piersiowego oraz ciągły rozwój możliwości diagnostycznych i leczniczych przez prowadzenie szerokiej działalności naukowej. Nad właściwą realizacją powyższych założeń czuwa działający od 1981 r. komitet terapeutyczny, który zapewnia stałą aktualizację wytycznych dotyczących diagnostyki i terapii chorych na raka piersi, przygotowuje protokoły własnych badań klinicznych, opiniuje uczestnictwo chorych leczonych w Instytucie Curie w badaniach wieloośrodkowych oraz nadzoruje gromadzenie danych klinicznych (zebrane do 2001 r. dane ponad 21 tys. chorych zawierają – poza podstawowymi informacjami klinicznymi – także zapis wideo zabiegu operacyjnego oraz fotografie preparatów pooperacyjnych, zarówno makro-, jak i mikroskopowych). Konsekwencja w realizacji wytyczonych celów spowodowała istotne podwyższenie odsetka chorych na raka piersi w stadium przedklinicznym, rozpoznanego mammograficznie (obecnie wynosi on 32 i nie zmienił się znamienne od 1993 r., dla porównania – w 1986 r. był niższy od 7), znamienny wzrost liczby chorych z przedinwazyjnymi postaciami raka (1981 r. 3 proc., 1999 r.: ok. 15 proc.) oraz zmniejszenie średniego wymiaru guza pierwotnego przy rozpoznaniu (np. w 1981 r.: 41,22 mm; 1989 r.: 31,83 mm; 1999 r.: 29,50 mm). Od kilku lat decyzje diagnostyczne u chorych poddawanych badaniom przesiewo-

wym w kierunku raka piersi ułatwia 6-stopniowy system oceny wyników badań mammograficznych wg *American College of Radiology*. Chore z mammografią ocenioną jako ACRO wymagają dodatkowych badań (ultrasonografia, powiększenie lub kompresja obrazu, szczególne projekcje), ACR1 (bez zmian) lub ACR2 (zmiany łagodne) – poddawane są rutynowym badaniom kontrolnym, ACR3 (zmiany prawdopodobnie łagodne) – badaniom kontrolnym w okresie krótszym niż jeden rok, ACR4 (zmiana podejrzana) – wykonywana jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, ACR5 (zmiana podejrzana o złośliwą) – biopsja cienko- lub gruboigłowa z konsultacją chirurgiczną.

Odmienność charakterystyki klinicznej chorych przyjmowanych do Instytutu Curie w Paryżu i kierowanych do większości polskich ośrodków onkologicznych w oczywisty sposób determinuje sposoby postępowania terapeutycznego. W odróżnieniu od chorych leczonych w Polsce – u większości (ponad 70 proc.) stosowane jest leczenie oszczędzające gruczoł piersiowy. Mastektomia wykonywana jest głównie przy niepowodzeniu miejscowym po leczeniu zachowującym pierś lub w przypadku wieloogniskowości zmian nowotworowych (przedinwazyjnych i inwazyjnych); zwykle chorym kwalifikowanym do odjęcia gruczołu piersiowego proponuje się jednoczesowe zabiegi odtwórcze. Sposób postępowania u chorych na przedinwazyjne raki piersi nie różni się od zaakceptowanego przez wiele ośrodków europejskich. Chorym z rakiem zrazikowym *in situ* (LCIS) poleca się ścisłą obserwację lub proponuje uczestnictwo w badaniach klinicznych nad znaczeniem chemoprewencji. W przypadkach przedinwazyjnego raka zrazikowego (DCIS) stosowane jest – przy braku przeciwwskazań – leczenie operacyjne zachowujące gruczoł piersiowy (tumorektomia lub szerokie wycięcie) z uzupełniającą radioterapią, którą pomija się przy zmianach o średnicy poniżej 10 mm usuniętych z dostatecznym marginesem ( $\geq 10$  mm) i korzystnym obrazie histopatologicznym, częściej u chorych powyżej 65. roku życia. Jeżeli w utkaniu nowotworu stwierdza się ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych rozważana jest hormonoterapia tamoksyfenem. Aktualnie prowadzone w Instytucie Curie badania oceniają znaczenie prognostyczne różnych czynników klinicznych i ekspresji szeregu markerów molekularnych u chorych na przedinwazyjne raki piersi. Wstępne wyniki wskazują, że u chorych na DCIS rozpoznanego mammograficznie niekorzystnymi czynnikami ryzyka wznnowy miejscowej są: młody wiek ( $\leq 39$  lat) i niedostateczny margines operacyjny, podczas gdy okres, w którym rozpoznano nowotwór (przed *versus* po 1985 r.), pierwotna lokalizacja zmiany, całkowita dawka napromieniań, obraz mammograficzny przy rozpoznaniu i wymiar zmiany pierwotnej, nie wpływają na ryzyko nawrotu (analizą objęto 422 chore leczone z zachowaniem gruczołu piersiowego, wszystkie poddane radioterapii; *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50: 991).



Jak wspominałem wyżej, większość chorych na inwazyjnego raka piersi jest leczona sposobem oszczędzającym. O ile zaawansowanie miejscowe lub obawa o uzyskanie właściwego efektu kosmetycznego nie pozwalają na pierwotne usunięcie guza nowotworowego – przed operacją stosowane jest leczenie systemowe (chemio- lub hormonoterapia). Względnie często kwalifikuje się chore do radioterapii neoadjuwantowej. Trwają też badania nad jednoczasową chemioradioterapią przedoperacyjną (protokół S-14, w którym napromieniania skojarzone są z podawaniem winorebiny i 5-fluorouracylu). Zarówno naświetlanie gruczołu piersiowego, jak i na obszar ściany klatki piersiowej po mastektomii i regionalny układ chłonny frakcjonowane są konwencjonalnie – dawka 50 Gy podawana jest w ciągu 5 tyg., dawka frakcyjna 2 Gy; u chorych starszych – dla zmniejszenia obciążeń związanych z radioterapią – podwyższa się dawkę frakcyjną do 2,5Gy i podaje 4 frakcje tygodniowo, z zachowaniem dawki całkowitej 50 Gy. Podwyższenie dawki na obszar łoży po guzie pierwotnym stosowane jest u chorych młodych (poniżej 50. roku życia, zgodnie z wynikami badania EORTC z 2001 r.) lub w przypadku niedostatecznego marginesu operacyjnego. Podawana jest dawka 16 Gy, zwykle z zastosowaniem wiązki elektronowej. Wskazania do naświetlania regionalnych węzłów chłonnych obowiązujące w Instytucie Curie w Paryżu są szersze w porównaniu do większości ośrodków polskich: napromienia się wszystkie chore, u których stwierdzono przerzuty w węzłach pachowych, niezależnie od stopnia ich zajęcia. Bardzo dobra współpraca zespołu radioterapeutycznego i chirurgicznego spowodowała znaczne ograniczenie odsetka chorych napromienianych na okolicę dołu pachowego. Wskazaniem do objęcia wiązką promieniowania obszaru pachy są: wątpliwości chirurga co do radykalności zabiegu operacyjnego lub masywne zajęcie węzłów chłonnych przez przerzuty przed chemioterapią przedoperacyjną. Zawężenie wskazań do stosowania napromieniania na obszar dołu pachowego pozwala na obniżenie odsetka powikłań (obrzęk kończyny górnej jest kilkakrotnie częściej obserwowany po zastosowaniu leczenia operacyjnego uzupełnionego napromienianiem węzłów pachowych). Ryzyko wznów w tym obszarze po zastosowaniu jednej z metod jest prawie identyczne do obserwowanego po leczeniu skojarzonym. Również indywidualne określanie punktu specyfikacji dawki na obszar węzłów chłonnych regionalnych (nadobojczykowych, przymostkowych) na podstawie obrazu tomokomputerowego pozwala na ograniczenie niepotrzebnego napromieniania tkanek zdrowych. Podobny cel mają prowadzone aktualnie w Instytucie Curie badania nad napromienianiem ograniczonym tylko do łoży pooperacyjnej z marginesem u chorych z grupy dobrego rokowania (wiek powyżej 60 lat, średnica guza poniżej 20 mm, I stopień złośliwości histopatologicznej wg Elstona-Ellisa, ujemny ( $\geq 10$  mm) margines operacyjny, dodatni receptor estrogenowy; z uczestnictwa w badaniu dyskwalifikuje rozpoznanie raka zrazikowego, którego cechą jest wzrost wielogniskowy).



**Fot. Napromieniania gruczołu piersiowego techniką *decubitus lateral isocentric***  
**Breast irradiation using *decubitus lateral isocentric* technique**

U chorych napromienianych na obszar gruczołu piersiowego stosowana jest tradycyjna technika dwóch pól tangencjalnych lub technika DLI (*decubitus lateral isocentric*), rozwinięta w Instytucie Curie w Paryżu (fot.). Chora leży na boku po stronie piersi napromienianej, głowa spoczywa na indywidualnie przygotowanej podstawce, kończyna górna po stronie nowotworu jest umieszczana pod głową, przeciwstronna – z tyłu na tułowiu. System unieruchomienia zapewnia powtarzalność warunków napromieniania i jednocześnie ułożenie przeciwstronnego gruczołu piersiowego poza obszarem napromienianym. Naświetlana pierś umieszczona jest na specjalnie wyprodukowanej na potrzeby Instytutu Curie

podstawce z wtopionym znacznikiem metalowym, pozwalającym na kontrolę granicy między obszarem do napromieniowania a ścianą klatki piersiowej i płucem. Zaletami radioterapii techniką DLI jest uniknięcie napromieniania tkanek zdrowych, zwłaszcza głębiej położonych elementów ściany klatki piersiowej i tkanki płucnej. Wydaje się, że technika DLI jest szczególnie przydatna u chorych z dużym, *uszypułowanym* gruczolakiem piersiowym (lepsza powtarzalność warunków napromieniania i rozkład dawki w porównaniu do pól tangencjalnych) i chorych uprzednio naświetlanych na przeciwstronną pierś (pozwala na uniknięcie nakładania obszarów napromienianych). Podkreślano, że potencjalną zaletą DLI jest łatwość planowania dodatku napromieniowania na obszar łoża po guzie – odbywa się w pozycji, w której wykonywana jest wyjściowa i pooperacyjna mammografia (podobne ułożenie klipsów). Aktualnie ocenia się, czy zastosowanie napromieniania metodą DLI pozwala – w porównaniu do klasycznych pól tangencjalnych – na zmniejszenie ryzyka odległych odczynów popromiennych (złóknienie płuc, złamania żeber, obrzęk kończyny górnej, wtórne nowotwory).

Podstawę decyzji dotyczącej sposobu systemowego leczenia uzupełniającego stanowią wewnętrzne wytyczne, bardzo zbliżone do ustaleń konferencji w Sant Gallen. U chorych przedmenopauzalnych, u których chemioterapia uzupełniająca nie spowodowała wyłączenia funkcji jajników, dopuszcza się stosowanie analogów LHRH. Często w leczeniu uzupełniającym chorych pomenopauzalnych (zwłaszcza powyżej 65. roku życia) podawane są inhibitory aromatazy, co uzasadnia się lepszą tolerancją, głównie w zakresie układu krzepnięcia.

Chore na raka piersi leczone w Instytucie Curie w Paryżu obserwowane są regularnie do końca życia. Badania kontrolne prowadzone są przez wszystkich lekarzy uczestniczących w leczeniu chorej, każda kolejna wizyta odbywa się u lekarza innej specjalności. Zakres stosowanych badań, poza wywiadem i badaniem przedmiotowym, obejmuje mammografię wykonywaną raz na rok, na inne badania chore kierowane są jedynie w przypadku wystąpienia objawów sugerujących nawrót nowotworu. Co zaskakujące, wielu lekarzy wciąż zleca wykonanie oznaczeń poziomu antygenu CA15-3.

Pobyt szkoleniowy w Instytucie Curie w Paryżu oceniam jako szczególnie przydatny zawodowo. Z satysfakcją obserwowałem, że mimo wielu różnic technologicznych i organizacyjnych, filozofia leczenia chorych na raka piersi w referencyjnym ośrodku europejskim jest identyczna z obowiązującą w wielu ośrodkach polskich. Nieformalna atmosfera i gościnność zespołu profesora Fourqueta uczyniły ten pobyt jeszcze wartościowszym.

**Acknowledgement to the FECS:** this training course has been made possible thanks to an educational grant from the Federation of European Cancer Societies allowing the development of EUSOMA, ESSO, ESO project *Improving clinical skills to manage early breast cancer*.

I would like to thank professor A. Fourquet – my invaluable supervisor – for his professional and friendly tutelage and sharing with me his great experience and knowledge so generously, and all staff members, particularly Dr. Julia Kirova, for their great hospitality.

#### **ADRES DO KORESPONDENCJI**

lek. med. **Janusz Wojtacki**

Oddział Radioterapii

Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni-Redłowie

skrytka 14

Urząd Pocztowy 22

80-422 Gdańsk

e-mail: janusz\_wojtacki@hotmail.com