

Radioterapie karcinomu prsu

Martina Kubecová

Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Radioterapie (RT) patří mezi základní léčebné modalitty karcinomu prsu. Používá se jako metoda radikální, zejména pooperační, kdy snižuje výskyt lokoregionálních recidiv a má vliv i na celkové přežití. Jako metoda paliativní tlumí bolesti, zabráňuje krvácení či patologickým zlomeninám. Nejčastěji se kombinuje s jinými léčebnými modalitami.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie.

Radiotherapy of the breast cancer

Radiotherapy belongs to basic treatment modalities of breast cancer. As radical treatment methods is used mainly as postoperative method. In this case it decreases locoregional recurrences and has effect upon survival. As palliate method it suppresses pains, stops bleeding and pathological fractures. Radiotherapy is the most often combined with other treatment modalities.

Key words: breast cancer, radiotherapy.

Onkologie 2009; 3(1): 28–31

Úvod

Radioterapie (RT) patří mezi základní léčebné modalitty karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že v současnosti vysoce převažují prs zachovné operace, které je třeba vždy pooperačně zajistit radioterapií, je tato metoda stále více využívána. Řada srovnávacích studií prokázala, že není signifikantní rozdíl v přežití pacientek po mastektomii a konzervativním výkonu. Podmínkou je však následné ozáření prsu po konzervativním výkonu.

RT může být aplikována s radikálním nebo paliativním záměrem.

Radikální RT – pooperační – adjuvantní

Nejčastěji se radikální RT používá jako *pooperační*. Představuje léčbu lokální, resp. lokoregionální, jejímž cílem je odstranit případné mikrometastázy v prsu, hrudní stěně nebo ve spádových lymfatických uzlinách a zabránit tak vzniku lokálních či lokoregionálních recidiv.

Významná studie z r. 1997 s desetiletým sledováním pacientek (British Columbia, 826 The Danish Breast Cancer Cooperative Group, M. Overgard) prokázala důležitost RT u premenopauzálních žen po mastektomii, u nichž došlo k poklesu nejen lokoregionálních recidiv z 35 % na 8 %, ale i ke zlepšení celkového přežití o 10 %. Předchozí studie potvrdily zvýšení lokální kontroly při užití pooperační radioterapie a pouze naznačovaly možnost prodloužení přežití (malé počty pacientů). Dánská studie prokázala 10% zlepšení celkového přežití (1, 2, 3, 4).

Indikace RT

Podle posledních doporučení je pooperační RT u žen *po mastektomii* indikována:

- v případě lokálně pokročilých nádorů (T3, T4),
- při postižení více jak 4 lymfatických uzlin,
- při extrakapsulárním šíření nádoru v lymfatické uzlině,

- při nedostatečné vzdálenosti chirurgického řezu od nádoru.

U pacientek *po konzervativním výkonu* je pooperační RT nutná vždy, což potvrdila řada randomizovaných studií s desetiletým sledováním. Bez adjuvantní RT se vyskytla lokální recidiva ve 23 %, zatímco ve skupině s adjuvantní RT pouze u 7 % pacientek (5).

Pooperační radioterapie po konzervativním výkonu je indikována nejen u invazivního karcinomu, ale i u DCIS.

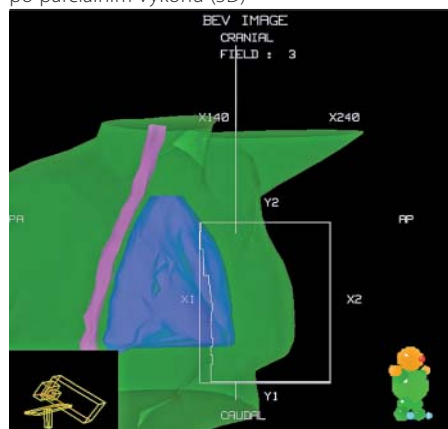
Ozáření *spádových lymfatických uzlin* (axilárních, supra- a infraklavikulárních) je indikováno:

- při postižení více jak 4 lymfatických uzlin,
- při extrakapsulárním šíření nádoru v lymfatické uzlině,
- při postižení lymfatických uzlin v apexu axily,
- u pozitivní sentinelové uzliny bez doplnění disekce,

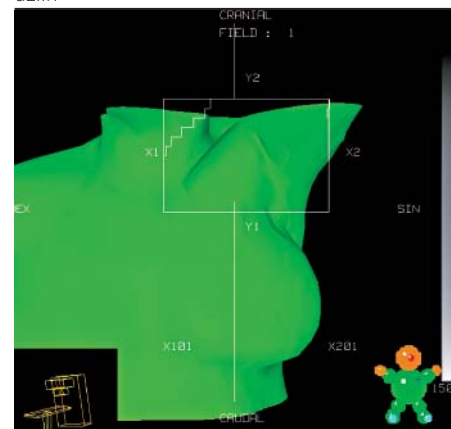
Obrázek 1. Ozáření prsu po parciálním výkonu 2 tangenciálními poliemi

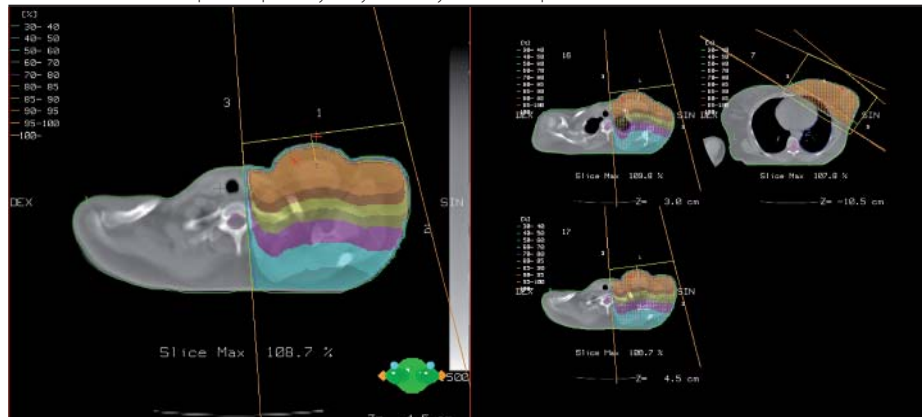
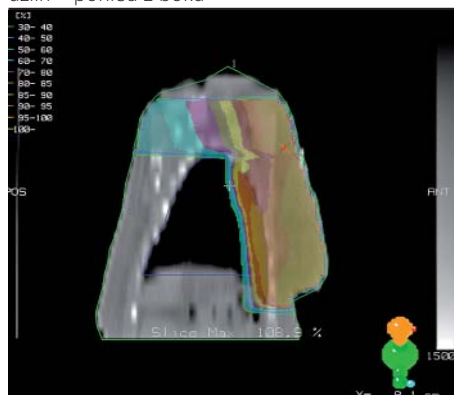


Obrázek 2. Schematické znázornění ozáření prsu po parciálním výkonu (3D)



Obrázek 3. Ozáření spádových lymfatických uzlin



Obrázek 4. Ozáření prsu i spádových lymfatických uzlin – pohled shora**Obrázek 5.** Ozáření prsu i spádových lymfatických uzlin – pohled z boku

- při postižení lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii,
- v případech, že postižené uzliny jsou větší než 25 mm.

Trvá kontroverze, zda ozářovat pacientky i s méně pokročilými tumory nebo s postižením menšího počtu uzlin.

Adjuvantní radioterapie vnitřních mamárních uzlin nemá velký terapeutický přínos a provádí se minimálně.

Ozařovaný objem, technika, dávka

Po mastektomii

Objem: ozařujeme stěnu hrudní na postižené straně, tj. ozářený objem zahrnuje kůži, podkoží, mezižeberní prostory a viscerální pleuru. Snažíme se, aby byla co nejvíce chráněna plicní tkáň a srdce. Ozářená oblast dosahuje kraniálně ke sternoklavikulárnímu spojení, distálně 2 cm pod submamární rýhu, mediálně do poloviny sternu a laterálně přibližně ke střední čáře axilární (6).

Technika: nejčastěji využíváme techniku dvou tangenciálních polí, X záření lineárních urychlovačů s mnohalistovým kolimátorem. Je možné využít i jiné techniky, např. přímé elektronové pole, 2 konvergentní pole, techniku kyvu aj.

Dávka: 50,0 Gy do ICRU, nejčastější standardní frakcionace 25 × 2,0 Gy.

Po konzervativním výkonu

Objem: zahrnuje kromě stěny hrudní i celý prs.

Technika: ve většině případů využívá dvou tangenciálních polí, X záření lineárních urychlovačů, mnohalistový kolimátor.

Dávka: 50,0 Gy do ICRU, standardní frakcionace 25 × 2,0 Gy.

V současné době se objevují práce o parciálním ozáření prsu pomocí teleterapije nebo brachyterapie. V souvislosti se zmenšeným cílovým objemem využívají hypofrakcionační schémata, která mají přinést snížený počet frakcí a tedy kratší ozařovací cyklus se snížením nákladů na léčbu. Hypofrakcionační schémata užívaná v minulosti např.: 13 × 3,2 Gy za 5 týdnů/41,6 Gy, 13 × 3,0 Gy za 5 týdnů/39,0 Gy, 15 × 2,67 Gy za 3 týdny/40,0 Gy přinesla v 15letém sledování stejnou efektivitu a dokoce i stejné časné i pozdní poradiační komplikace (7).

Opakovaně byl diskutován význam doplňující dávky **radioterapie na oblast lůžka tumoru** – tzv. **boost**. Velká studie EORTC prokázala na souboru 5318 pacientek po parciálním výkonu na prsu s disekcí axilárních uzlin, po zevní RT na celý prs, že u pacientek s následným ozářením lůžka tumoru byla pozorována lokální recidiva ve 4,3% oproti skupině bez doplňující dávky s 6,8% lokálních recidiv. Vliv na celkové přežití nebyl prokázán (8, 9).

Boost má význam zejména u žen mladších 40 let. Ve skupině nad 50 let je jen malý nebo žádný rozdíl. Malý je i rozdíl u nádorů pT1.

Velký význam má peroperační umístění kontrastních klipů do oblasti lůžka tumoru.

Objem: lůžko tumoru.

Technika: nejčastější přímé elektronové pole, energii elektronů volíme podle hloubky a uložení lůžka.

Dávka boost: 16,0 Gy, standardní frakcionace (limituje kosmetický efekt).

Druhou možností je intersticiální brachyterapie, která se provádí v celkové anestezii, případně v lokální anestezii. Do lůžka tumoru se aplikují jehly event. plastické hadičky, které jsou fixovány speciálním nosičem nebo plastickými knoflíky přišitými ke kůži.

Brachyterapie má velkou výhodu, může aplikovat vysokou dávku záření přímo do lůžka tumoru a šetřit přitom zdravé okolní tkáň.

Má však také svá přísná kritéria aplikace – nesmí se jednat o multicentrický karcinom, nádor musí být malý, lokalizovaný v dostatečně velkém prsu, lůžko nádoru nesmí být blízko kůže (velmi špatný kosmetický efekt) ani blízko hrudní stěny, důležitá je přítomnost kontrastních klipů v lůžku tumoru.

Dávka boost při užití HDR brachyterapie: 10,0 Gy na referenční izodozu.

Ozáření prsu, stěny hrudní a spádové lymfatické oblasti patří mezi jednu z nejsložitějších technik radioterapie s ohledem na rozsah, nerovnost a nehomogenitu ozářeného objemu. Nejvhodnější je technika jednoho velkého asymetrického pole, jehož střed je umístěn ve 2. interkostálním prostoru. V případě užití více polí je nutné vždy ozařovat izocentrickou metodou.

Kdy zařadit pooperační RT?

Ideální doba je 4 týdny po operaci za předpokladu, že je pacientka zhojena. Aktinoterpie by neměla být odkládána déle než 3 měsíce.

U pacientek, které dostávají chemoterapii, může být interval delší a algoritmus podání různý:

Sandwich (CH–RT–CH)	ANO
CH–RT	ANO
RT–CH	NE

Nejčastěji aplikujeme nejprve chemoterapii a následně radioterapii. Opačné pořadí se nedoporučuje vzhledem k riziku vzniku vzdálených metastáz. Je možné použít tzv. metodu sandwich, kdy RT je vsunuta mezi cykly chemoterapie.

Zároveň se nedoporučuje podávat antracykliny současně s radioterapií, neboť vzrůstá riziko komplikací.

Komplikace RT

V současné době, kdy máme k dispozici stále dokonalejší ozařovací technologie, nové techniky a nové možnosti fixace polohy pacientky, je výskyt komplikací podstatně nižší než tomu bylo v minulosti. Komplikace dělíme na časné a pozdní.

Časné komplikace se objevují během léčby a bezprostředně po jejím skončení. Jsou reverzibilní a ustupují velmi rychle.

Patří mezi ně typické zánětlivé kožní změny různého stupně, které jsou shodné se solární dermatitidou (erytém, exantém, epitelolýza – vlhká deskvamace, suchá deskvamace). Nejvyšší stupeň, kterým je špatně se hojící vřed, dnes již nevidíme.

Reakce na ozáření je velmi individuální a souvisí s typem pokožky.

Léčba spočívá v lokálním ošetřování nejčastěji indiferentní mastí bez kosmetických přísad, které mohou vyvolávat alergické reakce (ošetření vždy až po ozáření, na ozáření musí být kůže suchá). Výhodné je ošetřování panthenolem, v těžších případech lze použít masti s kortikoidy.

Vzácně se může objevit poradiační pneumonitis, zejména v oblasti pod stěnou hrudní nebo v oblasti plicního vrcholu na ozářené straně. Pro pneumonitis je typické, že se neobjevuje hned, ale nejčastěji za 4–6 týdnů po ozáření, někdy i za 6 měsíců. Léčí se antibiotiky a kortikoidy.

Dle doporučení ICRU by plicní tkáň neměla obdržet více než 30,0 Gy ve 200 cm³.

Akutní lymfedém končetiny na ozářené straně dnes prakticky nevidíme a rovněž akutní kardiální potíže v souvislosti s RT téměř neexistují.

Pozdní komplikace se mohou objevit za 6 a více měsíců po skončení RT, není ani výjimkou jejich výskyt po několika letech. Obvykle jsou ireverzibilní a často postupně progredují. Vyšší výskyt komplikací pozorujeme při užití vyšší dávky na frakci (nad 2,5 Gy).

Naštěstí tyto komplikace RT u karcinomu prsu jsou ve většině případů spíše jen kosmetického rázu. Zahrnují nejčastěji barevné změny na kůži v ozářené oblasti, ve smyslu hyperpigmentace nebo naopak depigmentace. Časté jsou rovněž tzv. teleangiektázie, které jsou patrné zejména po použití elektronových polí. Ozářená kůže má tendenci být sušší a více citlivá. Ozáření potních žláz při RT axily vede k omezení či úplnému zastavení produkce potu v této oblasti.

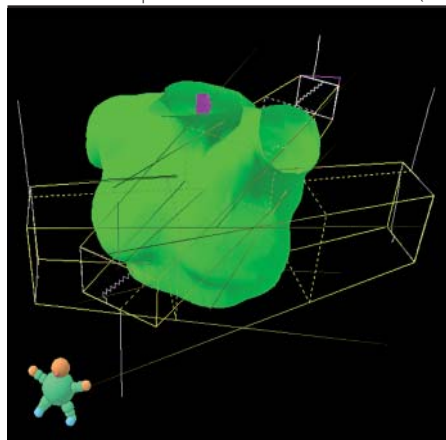
Podkožní a kožní poradiační fibróza se nevyskytuje často, můžeme ji dnes prakticky vidět jen lokalizovanou v oblasti lůžka tumoru po brachyterapii.

Lymfedém horní končetiny se vyskytuje častěji v případě kombinované terapie, tj. po velkém, event. nešetrném zákroku na axile a následné radioterapii, případně při užití vyšší dávky RT na frakci, než je dávka standardní. Léčí se medikamentózně, bandáží a lymfodrenáží.

Poradiační plicní fibróza je také velmi vzácná. Pokud se vyskytne, je nevratná, léčí se medikamentózně včetně kortikoidů.

Rovněž poškození brachiálního plexu a fraktury žeber po RT dnes nevidíme. Můžeme však

Obrázek 6. Ozáření prsu i spádových lymfatických uzlin – složená pole – schematické záznamy (3D)



častěji pozorovat osteoporózu ozářených žeber po dávkách nad 50,0 Gy.

V literatuře se popisuje zvýšená incidence ischemické choroby srdeční u žen za 15–20 let po RT levé strany hrudníku. Zvýšený výskyt této komplikace je pozorován při kombinaci chemoterapie (antracykliny) a RT levé poloviny hrudníku (10, 11).

ICRU doporučená toleranční dávka pro myokard je 30,0 Gy ve 30 cm³.

Vzácně se může vyskytnout hypotyreóza jako pozdní důsledek ozáření části štítné žlázy, která se dostala do ozařovaného objemu (12).

Radikální RT – předoperační – neoadjuvantní

Metoda používaná velmi vzácně u lokálně pokročilých nádorů, kdy pacientky nemohou z nějakého důvodu dostat neoadjuvantní chemoterapii, hormonální receptory mají negativní a nebo je nádor inoperabilní.

Radikální RT – samostatná

U pacientek vysokého věku s absolutní kontraindikací operace z interního hlediska nebo pokud pacientka operaci odmítne je možné nabídnout tuto metodu radikální terapie.

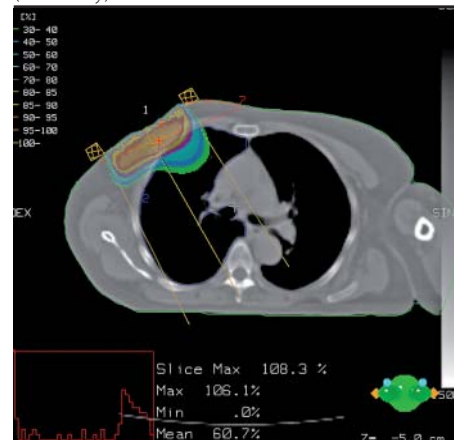
Radikální RT – peroperační

Relativně nová indikace radioterapie, která však vyžaduje speciální technické vybavení včetně prostorového uspořádání a zajištění sterility prostředí i během radioterapie. Její výhodou je přesné cílení svazku záření do oblasti lůžka tumoru. Provádí se zatím velmi vzácně (13).

Paliativní RT

Karcinom prsu, je onemocnění, které velmi často vytváří vzdálené metastázy do kostí i měkkých tkání.

Obrázek 7. Boost na oblast lůžka tumoru (elektrony)



Obrázek 8. Boost – intersticiální brachyterapie



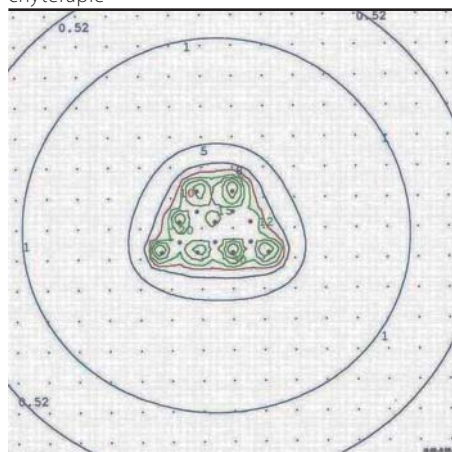
Kostní metastázy jsou bolestivé a ohrožují pacientku kostní příhodou (frakturou, míšní lézí s následnou parézou až plegií). Paliativní radioterapie pomáhá odstranit symptomy, zejména bolest a podílí se na zpevnění kostí a tak na snížení počtu kostních příhod a zpomalení progresu nádoru.

K radioterapii lze použít kromě lineárních urychlovačů (X záření) i např. kobaltové ozařovače.

Dávka záření se pohybuje nejčastěji kolem 20–40 Gy. Opatrnost vyžaduje oblast míchy, kde riziko poškození stoupá s použitou dávkou záření. Udává se, že u standardní frakcionace (2,0 Gy/den) je riziko poškození míchy u dávky 40 Gy 1%, u dávky 45,0 Gy 5% a u 60,0 Gy 50%. Toto platí pouze v případě ozáření části míchy, nikoliv celé. Poškození nastává v důsledku nevratného intramedulárního cévního poškození, které vede k nekróze míchy a projevuje se s latencí 9 a více měsíců parestéziemi s následnou progresí transverzální léze míšní vedoucí k imobilitě pacientky.

Metastázy či recidivy v oblasti měkkých tkání jsou rovněž dobře ovlivnitelné paliativní radioterapií. Většinou používáme teleterapii, v některých případech také brachyterapii. Např. u lokálních inoperabilních recidiv na stěně hrudní lze podle rozsahu a hloubky invaze nádoru léčit pacientku pomocí povrchové brachyterapie, tzv. muláže nebo intersticiální brachyterapie.

Obrázek 9. Izodózový plán intersticiální brachyterapie



Obrázek 10. Akutní poradiační reakce – vlhká deskvamace (ošetřená genciánovou violetí)



V těchto případech se může jednat i o terapii s radikálním záměrem.

Radioterapie je rychlým a účinným prostředkem při metastatickém poškození mediastinálních uzlin, které mohou vyvolat tzv. syndrom horní duté žíly, kdy hrozí pacientce smrt v důsledku respirační insuficience.

Paliativní radioterapie dovede zastavit krvácení z metastáz, zmenšit jejich velikost a významně ovlivnit bolest.

Mozkové metastázy jsou rovněž velmi významnou indikací pro paliativní radioterapii krania. Používá se zejména při vícečetném postižení. Solitární metastázu CNS je možné ovlivnit radioterapií na gama-noži event. stereotaktickou RT nebo chirurgicky.

Ozařovací techniky a frakcionační schémata u paliativní RT volíme co nejjednodušší, aby pacientku příliš nezatížily.

Oblíbená frakcionační schémata: $10 \times 3,0$ Gy, $5 \times 4,0$ Gy, $1 \times 8,0$ Gy aj.

Radiační kastrace, neboli potlačení činnosti vaječníků radioterapií je další možností využití záření v terapii hormonálně dependentního karcinomu prsu. Dříve se používalo hojně. Dnes dáváme přednost buď dočasné chemické kastraci u mladých patientek, nebo radikální chirurgické kastraci, kdy se odstraňuje kromě vaječníků i děloha, která je jinak rizikovým faktorem při podávání následné hormonální terapie.

Radiační kastraci dnes volíme zejména u patientek s pokročilým metastatickým procesem, pro které by operace byla velkou zátěží.

RT se provádí na vysokoenergetických ozařovačích, nejčastěji ze 2 AP/PA polí s centrálním vykrytím dělohy, nejčastěji dávkou $8 \times 2,0$ Gy.

Závěr

Radioterapie karcinomu prsu je terapií lokoregionální, snižuje výskyt lokoregionálních recidiv a má vliv i na celkové přežití. V algoritmu léčby karcinomu prsu má své nezastupitelné místo.

Literatura

1. Overgard M, Hansen PS, Overgard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949.

2. Van de Steene J, Soete G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263.

3. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin. Onol* 2000; 18: 1220.

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: 1539.

5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233.

6. Šlampa P, et al. Radiační onkologie v praxi; Masarykův onkol. Ústav, Brno, 2004: 87–91.

7. Timothy J, Whelan BM, Do-Hoon K, et al. Clinical experience Using Hypofractionated Radiation Schedules in Breast Cancer. *Seminars in Rad Oncol* 2008; 18: 257–264.

8. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963.

9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378.

10. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2008; 72(2): 501–507.

11. Correa CR, Das JJ, Litt HI, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2008; 72(2): 508–516.

12. Dolečková M, Šlampa P, Králová D. Karcinomy prsu. In: Šlampa P, Petera J, a kol. Radiační onkologie, Praha: Galén 2007; 215–225.

13. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 447.

MUDr. Martina Kubecová

Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha
kubecova@fnkv.cz