

Obsevanje pri razsejanem raku dojk

Doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med.^{1,2}

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Rak dojk predstavlja eno najpogostejših indikacij za obsevanje v razvitih državah. Izvedba obsevanja je možna z različnimi obsevalnimi tehnikami ter njihovimi kombinacijami. Ko so prisotni oddaljeni zasevki oziroma je rak lokalno in/ali področno napredoval, s paliativnim obsevanjem učinkovito, hitro in z minimalnimi neželenimi učinki zmanjšamo ali odpravimo simptome. Pri skrbno izbranih bolnicah z manjšim obsegom oddaljenih zasevkov in dobrim stanjem zmogljivosti lahko z obsevanjem visoke natančnosti dosežemo dober področni nadzor bolezni.

Uvod

Ob postavitvi diagnoze je večina rakov dojk zgodnjega stadija in le okrog 5 % je primarno razsejanih. Kljub lokalnemu in sistemskemu zdravljenju pa pri približno 20–30 % bolnic z rakom dojk med sledenjem odkrijemo oddaljeno ponovitev bolezni. Srednje preživetje bolnic z razsejanim rakom dojk je odvisno od histopatoloških značilnosti tumorja ter odziva razsejane bolezni na sistemsko zdravljenje in znaša okoli eno leto pri trojno negativnem raku ter 4–5 let pri hormonsko odvisnem in HER2-pozitivnem raku dojk. S paliativnim obsevanjem lahko učinkovito, relativno hitro in z minimalnimi neželenimi učinki zmanjšamo ali odpravimo simptome napredovalega primarnega tumorja ali zasevkov kjerkoli v telesu ter izboljšamo kakovost življenja. Ko se odločamo o višini in številu obsevalnih odmerkov, vedno upoštevamo klinično stanje zmogljivosti bolnice, obsežnost metastatske bolezni, druge pridružene bolezni, sočasno sistemsko zdravljenje in vsa dosedanja morebitna obsevanja.

Kostni zasevki

Rak dojke najpogosteje zaseva v kosti. Pri približno 70 % vseh bolnic z razsejano obliko raka dojke med obravnavo bolezni ugotovimo kostne zasevke. Za potrditev diagnoze kostnih zasevkov raka dojke se priporoča scintigrafijo skeleta in računalniško tomografijo (CT). Kot dodatni preiskavi prihajata v poštev tudi magnetnoresonančna preiskava (MR) in pozitronska emisijska tomografija (PET-CT). Z obsevanjem lahko izboljšamo simptome bolečine (bodisi popolnoma, bodisi bolnica zmanjša odmerek protibolečinskih zdravil). Za nezapletene boleče kostne zasevke (brez patološkega zloma, brez grozečega patološkega zloma ali brez mehkotivne komponente, ki pritiska na živčne strukture ali hrbtenjačo) je metaanaliza dokazala, da je protibolečinski učinek enega obsevalnega odmerka (1×8 Gy) ekvivalenten daljšim predpisanim odmerkom, kot sta 5×4 Gy ali 10×3 Gy. Klinični odgovor lahko pričakujemo pri 60–80 % bolnikov v treh do štirih tednih po zaključku paliativnega obsevanja. Pri približno četrtini bolnikov pa bolečina popolnoma preneha. Ponovitev obsevanja predhodno že obsevanega mesta protibolečinsko deluje pri približno 50–70 % bolnikov. Klinični tarčni volumen je osnovan na podlagi dolgoletnih izkušenj v radioterapiji in običajno zajema prizadeto kostnino z varnostnim robom (**Slika 1**).

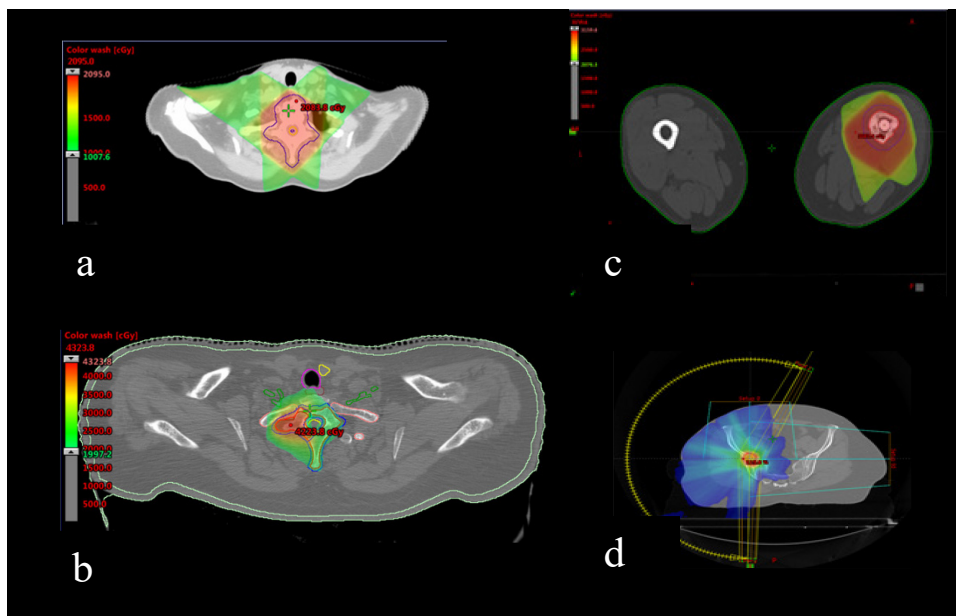
Namen obsevanja in predpisi doz za kostne zasevke so predstavljeni v **Tabeli 1**. Pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti in hudimi bolečinami se velikokrat odločimo za enostavnejše dvo-dimenzionalne obsevalne tehnike, predvsem zato, ker so časovno in stroškovno učinkovite, saj lahko pripravo na obsevanje in izvedbo obsevanja izpeljemo v nekaj urah. Kompleksnejše tehnike obsevanja (tridimenzionalno konformno obsevanje, 3D-CRT, volumetrična ločna radioterapija, VMAT in stereotaktično obsevanje, SBRT) so primerne predvsem za bolnike z dobrim telesnim stanjem zmogljivosti, daljšo pričakovano življenjsko dobo.

Tabela 1: Namen obsevanja in predpisi doz za kostne zasevke.

Kostni zasevki	<ul style="list-style-type: none">- Zapleteni (patološki zlom, pritisk na živčne strukture ali hrbtenjačo).- Nezapleteni (z ali brez bolečine, ni nevarnosti patološkega zloma).
Namen obsevanja	<ul style="list-style-type: none">- Zmanjšanje ali odprava bolečine.- Re-mineralizacija kostnine ob grozečem patološkem zlomu kosti.- Izboljšanje ali preprečitev nastanka nevroloških simptomov.- Zmanjšanje možnosti napredovanja zasevka oziroma izboljšanje področnega nadzora bolezni po kirurški oskrbi (stabilizacija nestabilnih zlomov kosti, vertebroplastika, po dekompresiji hrbtenjače, ...).
Predpis doze	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy 1 x 18–24 Gy**, 3 x 10 Gy**, 5 x 6–7 Gy**

Opomba: *Predpis doze za stereotaktična obsevanja kostnih zasevkov.

Slika 1: Prikaz obsevalnih načrtov paliativnega obsevanja kostnih zasevkov: (a) tridimenzionalno konformno obsevanje spinalnega zasevka, (b) stereotaktično obsevanje zasevka ob vretencu; (c) tridimenzionalno obsevanje kostnih zasevkov dolgih kosti, (d) stereotaktično obsevanje zasevka v področju desne črevnice. Rdeča barva označuje visokodozno območje, modra in zelena pa nizkodozno.



Na obsevanje pomislimo tudi pri zasevkih, ki ne povzročajo simptomov: ko obstaja povečano tveganje za patološki zlom in pri bolnicah z omejenim obsegom bolezni (t. i. oligometastatska bolezen). Če ob kostnih zasevkih pomislimo tudi na utesnitev (kompresijo) hrbtenjače (**Slika 2**), poskušamo diagnostiko in zdravljenje izpeljati v 24 urah, saj gre za urgentno stanje zaradi možnih nepopravljivih nevroloških posledic. Na kompresijo hrbtenjače pomislimo pri vseh bolnicah z rakom dojk, ki imajo naslednje simptome in znake: bolečina, nestabilnost pri hoji, mišična šibkost, odrevenelost, parestezije, izguba občutka za dotik in avtonomna disfunkcija (črevo, sečni mehur). Standardno zdravljenje je kombinacije operativnega posega (dekompresija hrbtenjače, stabilizacija hrbtenice...) in obsevanja, če operacija ni izvedljiva, pa samo obsevanje, ki izboljša ali prepreči nastanek nevroloških simptomov.

Slika 2: Zasevek raka dojk, ki utesnjuje hrbtenjačo.



Zasevki v visceralnih organih in mehkih tkivih

Zasevki lahko praktično kjerkoli v telesu povzročajo simptome zaradi njihove velikosti ali pritiska na bližnje organe/velike žile: bolečina, kašelj in dispneja, disfagija, krvavitev, dvojni vid, obstrukcija žolčevodov in zlatenica, redkeje tudi sindrom zgornje vene kave. Za krajši način obsevanja se lahko odločimo pri bolnicah s slabo prognozo in slabšim stanjem zmogljivosti. Ko je prognoza boljša, običajno izberemo daljši način obsevanja (**Tabela 2**). Krvavitev je pogosta pri kožnih zasevkih in primarnih, neoperiranih tumorjih z razjedo (ulceracijo) kože. Če operacija (t. i. higienska ablacija) tehnično ni izvedljiva, oziroma obstajajo drugi razlogi proti, je možno obsevanje lokalno in regionalno napredovalega tumorja (**Slika 3a**).

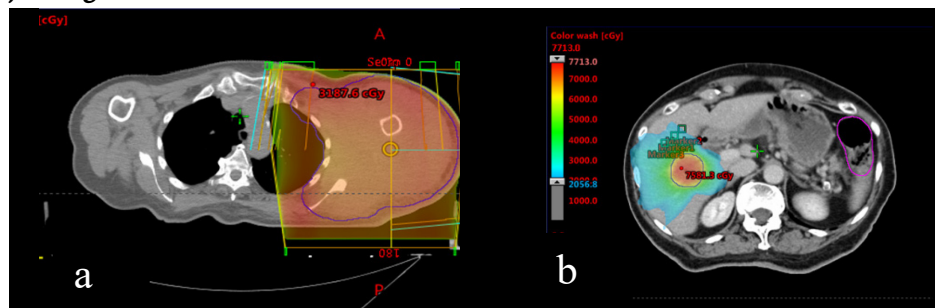
Tabela 2: Namen obsevanja in predpisi doz za zasevke v visceralnih organih in mehkih tkivih.

Zasevki ali primarni tumor	- Kožni zasevki, bezgavke, visceralni zasevki. - Primarni tumor dojke.
Namen obsevanja	- Zmanjšanje ali odprava bolečine. - Zaustavitev krvavitve. - Zmanjšanje možnosti napredovanja zasevka oziroma izboljšanje področnega nadzora bolezni z ali brez kirurške oskrbe (vstavitev stenta, ...).
Predpis doze (zasevki)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 14–15 x 2,5 Gy 3 x 15–18 Gy**, 5 x 6–11 Gy**
Predpis doze (primarni tumor)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 5–6 x 4–6 Gy* 15–20 x 2,67 Gy

Opombe: *vsak dan, enkrat ali dvakrat tedensko – odvisno od stanja zmogljivosti bolnice; **običajen predpis doze za SBRT jetrnih ali pljučnih zasevkov.

Pri nekaterih bolnicah z oligometastatsko boleznijo obsevamo pljučne in jetrne zasevke z obsevanjem visoke natančnosti (SBRT) z namenom dobrega področnega nadzora (**Slika 3b**).

Slika 3: Prikaz obsevalnih načrtov paliativnega obsevanja: a) primarnega, lokoregionalno napredovalega tumorja in b) stereotraktično obsevanje jetrnega zasevka.



Možganski zasevki in zasevki na možganskih ovojnicah

Ocenjeno je, da se zasevki v centralnem živčnem sistemu (CŽS) pri bolnicah z rakom dojke pojavijo v 20–40 %, tudi pozno po zaključenem prvem zdravljenju. Pomembno vplivajo na kakovost življenja (bolečine, slabost, bruhanje, slabše stanje zmogljivosti, pareza ali plegija, epileptični napadi, nesamostojnost, govor, kognitivne funkcije), vedênje ter preživetje bolnikov. Možna zdravljenja so naslednja: operacija, stereotaktična radiokirurgija (SRS) v enem ali več odmerkih, obsevanje celotne glave/CŽS z ali brez ščitjenja hipokampusa, sistemsko zdravljenje, kortikosteroidi za zmanjševanje obtumorskega edema (običajno deksametazon) in kombinacije teh metod.

Za kirurško odstranitev zasevkov se odločimo skoraj vedno takrat, ko ima bolnica življenjsko ogrožujoče simptome (npr. hidrocefalus), ko gre za večji zasevek (pritisk tumorske mase, na primer pri zasevkih, večjih od 4 cm) in ko je pomembna histopatološka diagnoza zasevka. Ko je zasevkov v CŽS manj, bolnica je v dobrem statusu zmogljivosti in ima tudi manjši obseg bolezni zunaj CŽS, postopamo nekoliko drugače. Ob manjšem številu zasevkov je možna kirurška odstranitev, po kateri se priporoča dodatno zdravljenje ležišča zasevka s stereotaktično radiokirurgijo (boljši področni nadzor). Dodatno obsevanje celotne glave (po stereotaktični radiokirurgiji ali metastazektomiji) sicer zmanjša stopnjo lokalne ponovitve bolezni (potencialno deluje na mikrozasevke v CŽS), manj je tudi nevroloških vzrokov smrti, vendar vpliva na nevrokognitivni upad, ne izboljša funkcionalne neodvisnosti bolnic in ne podaljša celotnega preživetja.

Na preživetje bolnic z možgnaskimi zasevki vpliva število in obsežnost možganskih zasevkov, zasevki na možganskih ovojnicah (karcinoza mening), vrsta tumorja, obseg bolezni izven CŽS, dostopnost sistemskega zdravljenja, ki ima aktivnost tudi v CŽS, ter starost in stanje zmogljivosti bolnice, kar je vse pomembno tudi pri izbiri zaporedja in obsega zdravljenja. Z obsevanjem predvidevamo dober intrakranialen nadzor bolezni, izboljšanje nevroloških simptomov in kakovosti življenja (**Tabela 3**).

Tabela 3: Namen obsevanja in predpisi doz za zasevke v centralnem živčnem sistemu.

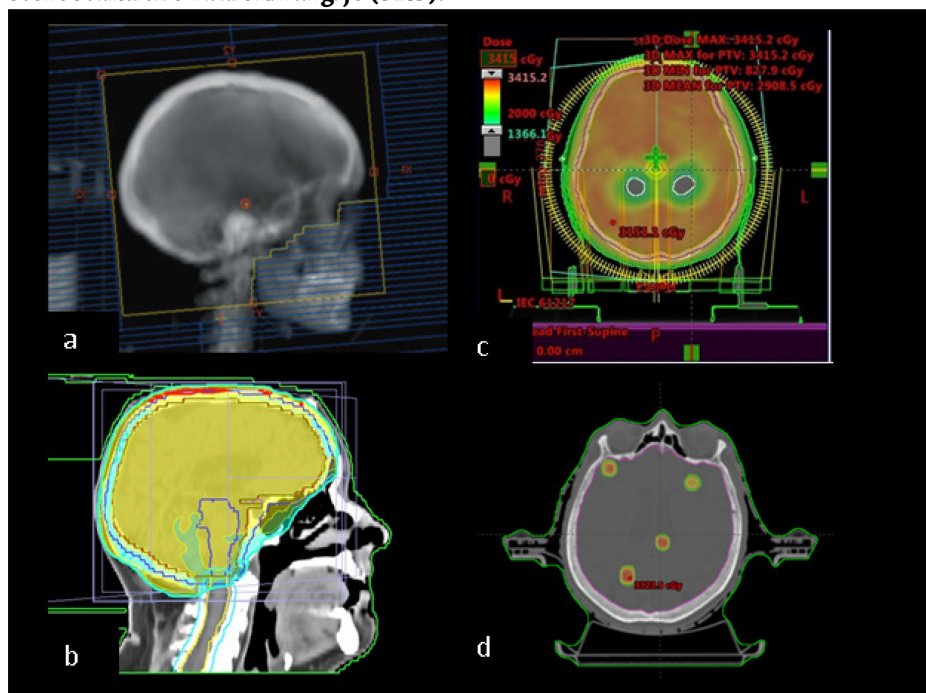
Možganski zasevki	- Možganski zasevki - Zasevki na možganskih ovojnicah
Namen obsevanja	- Izboljšanje intrakranialnega nadzora bolezni (izboljšanje ali preprečitev nastanka nevroloških simptomov). - Po operaciji možganskih zasevkov se z obsevanjem dodatno zmanjša možnost napredovanja zasevka in s tem poveča verjetnost področnega nadzora bolezni. - Izboljšanje kakovosti življenja.
Obsevanje celotne glave	5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy
Obsevanje celotne glave z zaščito hipokampusa	10 x 3 Gy
SRS*	< 2 cm: 1 x 20–24 Gy 2–2,9 cm: 1 x 20–24 Gy ali 3 x 9 Gy ali 5 x 6 Gy ≥ 3–4 cm: 3 x 9 Gy ali 5 x 6 Gy

Opombe: SRS = stereotaktična radiokirurgija; * stereotaktična radiokirurgija je izjemoma priporočena pri zasevkih, ki so večji od 6 cm.

Zasevki na možganskih ovojnicah pomenijo slabo prognozo in zmanjšano kakovost življenja. Tumorske celice se nahajajo praktično vzdolž celotne možgansko-hrbtenjačne tekočine (livorja). Obsevanje v teh primerih izboljša simptome. V klinični tarčni volumen poleg velikih in malih možgan ter možganskega debla zajamemo še kribrozno lamino in subarahnoidne cisterne. Spodnji rob obsevalnega polja tipično sega do spodnjega roba drugega vratnega vretenca (**slika 4a**). Za obsevanje celotne cerebro-spinalne osi se ne odločamo zaradi možnih neželenih učinkov na kostni mozeg.

Za obsevanje celotne glave se odločimo le še izjemoma – ko so znani številni in obsežni možganski zasevki in je bolnica v slabšem stanju zmogljivosti, saj želimo predvsem ublažiti simptome (**Slika 4b**). Če je možno, obsevanje celotne glave izvedemo z zaščito hipokampusa (**Slika 4c**) in dodatkom memantina pri bolnicah, ki so brez karcinoze mening, ki niso primerne za stereotaktično radiokirurgijo in je najbližji zasevek oddaljen več kot 5 mm od hipokampusa ter imajo predvideno prognozo ≥ 4 mesece. Z uporabo moderne tehnologije in linearnih pospeševalnikov, ki to omogočajo, število možganskih zasevkov ni več omejitev za izvedbo stereotaktične radiokirurgije (**Slika 4d**).

Slika 4: Prikaz dozne razporeditve pri paliativnem obsevanju možgan zaradi a) difuzne karcinoze mening, b) številnih možganskih zasevkov, c) obsevanje celotne glave s ščitjenjem hipokampusa in d) primer obsevalnega načrta stereotaktične radiokirurgije (SRS).



Izbor asimptomatskih bolnic za primarno tarčno zdravljenje, ki deluje na zasevke v CŽS (in s tem odložitev lokalnega zdravljenja), vključuje skrbno

pretehtanje več dejavnikov, med njimi so pomembni predvsem velikost, lokacija in število možganskih zasevkov, pričakovan odziv zasevkov na sistemsko zdravljenje, obseg ekstrakranialne bolezni, dostopnost skrbnega spremljanja z intervalnim MRsl-ikanjem glave.

Oligometastatska bolezen

Oligometastatski rak dojk je heterogena skupina bolezni z intrinzično biološko raznolikostjo in je podobno kot oligometastatska bolezen drugih primarnih rakov definirana kot vmesno stanje (metastatska bolezen z majhnim bremenom) med omejenim in razširjenim rakom. Z izrazom "oligometastatski" najpogosteje označimo manjši obseg razsejane bolezni (obstaja več različnih definicij), ko je bolezen omejena na en ali dva organa in število zasevkov je nizko (≤ 5), kar velja skoraj za vsako peto bolnico z metastatskim rakom dojk (17 %). Bolnice z oligometastatsko boleznijo imajo večinoma dobro prognozo v primerjavi z bolnicami, pri katerih so zasevki številni in obsežni, opazovano preživetje je veliko daljše, znaša 10–15 let ali več, kar nakazuje na biološko raznolikost oligometastatske bolezni v primerjavi s polimetastatsko boleznijo.

Na podlagi klasifikacije Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) oligometastatsko bolezen razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano oligometastatsko bolezen. V klinični praksi nekatere bolnice z rakom dojk in oligometastatsko boleznijo zdravimo s tako imenovanim radikalnim pristopom, ki vključuje kombinacijo sistemskega zdravljenja in lokalno zdravljenje vseh aktivnih oziroma makroskopsko vidnih zasevkov, kakor tudi primarnega tumorja. Multimodalni pristop vključuje vse vrste lokalnega ablativnega zdravljenja (na primer stereotaktično velikodozno obsevanje telesa – SBRT, radiofrekvenčno ablacijo, operativno odstranitev zasevkov) s ciljem uničenja ali odstranitve vseh vidnih zasevkov (metastatskih klonov) in pa sistemsko zdravljenje. Rezultati raziskav so mešani, vendar posamezne retrospektivne raziskave ugotavljajo daljša preživetja brez bolezni z dodatnim lokalnim zdravljenjem zasevkov. Lokalno zdravljenje naj bi predvsem

preprečilo možnost napredovanja bolezni in nastanek novih zasevkov iz že obstoječih (angl. *re-seeding*).

SBRT, imenovano tudi visokodozno ablativno obsevanje ali obsevanje visoke natančnosti (angl. *stereotactic ablative radiotherapy, SABR*), je oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katerim tumorsko tkivo obsevamo z enim ali več zaporednimi visokodoznimi obsevalnimi odmerki (tipično 1–5). Obsevalna doza je dva- do desetkrat višja v primerjavi s standardnim obsevanjem. SBRT je slikovno vodena tehnika obsevanja, kar omogoča, da jo na linearnem pospeševalniku izvedemo varno in zelo natančno. Poleg delovanja na DNK (deoksiribonukleinsko kislino), SBRT v primerjavi s standardnim obsevanjem najverjetneje bolj učinkovito deluje na endotelij žil in mikrožilje tumorja ter aktivira imunske mehanizme. Katere bolnice so najbolj primerne za obsevanje zasevkov s SABR tehniko, še ni popolnoma jasno, podatki iz prospektivnih randomiziranih raziskav še niso na voljo. Nujno je vedno pretehtati dobrobit in morebitne neželene učinke ter navsezadnje tudi ceno zdravljenja s SBRT.

Neželeni učinki obsevanja

Neželenih učinkov praviloma skoraj ni ali pa so blagi. Odvisni so od področja telesa, ki ga obsevamo, prejetega odmerka in sočasnega sistemskega zdravljenja. Podatki o varnosti sočasnega sistemskega citostatskega zdravljenja metastatske bolezni in paliativnega obsevanja so skopi. Med obsevanjem se večinoma odločimo za prekinitev sistemskega zdravljenja s citostatiki, saj lahko sicer pričakujemo večjo akutno kožno reakcijo, vnetje sluznice prebavil ali poslabšanje krvne slike (odvisno od področja in velikosti predela telesa, ki ga obsevamo).

Možni akutni neželeni učinki obsevanja ČŽS so predvsem slabost, glavobol, utrujenost, izpadanje las in lokalna reakcija na koži. Pri nekaterih bolnicah se nekaj tednov po končanem obsevanju pojavi slabši apetit, zaspanost, izguba energije ali pa poslabšanje težav, ki so bile sicer prisotne že pred obsevanjem glave. Po nekaj mesecih ali letih je možno poslabšanje kognitivnih funkcij (predvsem z višjim dnevним obsevalnim odmerkom), sprememba osebnosti, zmedenost in težje opravljanje vsakdanjih del.

Raziskovalci ugotavljajo, da je večja verjetnost nevrokognitivnega upada takrat, ko doza na hipokampus preseže 7,3 Gy v ekvivalentnih odmerkih po 2 Gy. S ščitenjem hipokampusa lahko, ob enakem področnem nadzoru bolezni, dosežemo manj težav s spominom in boljšo kakovost življenja. Razvija se tudi farmakološki pristop zaščite kognitivnih funkcij z nevroprotektorji, npr. z memantinom.

LITERATURA

1. Lacaze JL, Aziza R, Chira C, De Maio E, Izar F, Jouve E, et al. Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast*. 2021; 59:144-156.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1475-1495.
3. Piroth MD, Krug D, Feyer P, Baumann R, Combs S, Duma MN, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(7):601-611.
4. Nicosia L, Figlia V, Ricottone N, Cuccia F, Mazzola R, Gaj-Levra N, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and concomitant systemic therapy in oligoprogressive breast cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39(4):581-588.
5. Sharma S, Hertan L, Jones J. Palliative radiotherapy: current status and future directions. *Semin Oncol* 2014; 41: 751-63.
6. Souchon R, Feyer P, Thomssen C, Fehm T, Diel I, Nitz U, Janni W, Bischoff J, Sauer R. Clinical Recommendations of DEGRO and AGO on Preferred Standard Palliative Radiotherapy of Bone and Cerebral Metastases, Metastatic Spinal Cord Compression, and Leptomeningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. *Breast Care* 2010; 5: 401-7.
7. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, Brundage MD, Nabid A, Tissing-Tan CJA, Oei B, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Meyer RM, Chen BE, Wong RKS. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 164-71.
8. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; e8-15. Dosegljivo 28. 10. 2016 s spletne strani <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993242>
9. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12(4): 265-282.