

Radioterapija - radiobiološke i fizikalne osnove, primjena u liječenju raka dojke

Zdenko Krajina

Klinička bolnica Osijek

Stručni rad

UDK 618.19-006.6:615.849

Prispjelo: 25. kolovoza 1999.

Radioterapija ima objedinjavajuću ulogu u kurativnom liječenju raka dojke. Nakon poštenog operativnog zahvata intraduktalnog ili invazivnog karcinoma dojke, radioterapija jamačno produžuje razdoblje bez lokoregionalnih znakova bolesti i poboljšava izgleda sačuvanja dojke. Nakon mastektomije pažljivo izabranih bolesnica, lokoregionalna radioterapija će smanjiti mogućnost recidiva i produžiti srednje preživljenje. Budući je danas timski pristup liječenju raka dojke vrlo poželjan, liječnici u timu imaju veliku odgovornost pa osim svoje struke moraju imati uvid i u struke drugih kolega, kao što su principi radioterapije, kriteriji selekcije, tehnike, rezultate i nuspojave zračenja itd.

Cilj ovog rada je upoznavanje čitatelja s temeljnim znanjima o radioterapiji i radiobiologiji, te radioterapijskom liječenju raka dojke, danas najčešće zloćudne bolesti u žena.

S poboljšanim tehnikama planiranja i provođenja zračenja došlo je do značajnih dostignuća u smanjenju lokalnog recidiva, preživljenju bez znakova bolesti, te, možda, i ukupnom preživljenju, bez uzrokovanja većih oštećenja na normalnom tkivu.

Ključne riječi: fizikalne i radiobiološke osnove, radioterapija, rak dojke

1. RADIOBIOLOŠKE OSNOVE RADIOTERAPIJE

Utjecaj zračenja na tkivo bolesnika

X-zrake, gama zrake, elektroni i teške čestice (neutroni, protoni) uzrokuju oštećenje stanica direktno ili indirektno stvarajući lomove DNA lanca. U slučaju ireverzibilnog oštećenja, stanica se više ne može dijeliti i ona umire (reproduktivna smrt).

Mehanizam oštećenja DNA je različit za x-zrake (20 kV-40 MV), gama zrake (γ) ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{198}Au i elektronske snopove od 4 MeV do 40 MeV (zračenja niskog LET, engl. linear energy transfer), za razliku od protona, neutrona i α čestica (zračenja visokog LET). Naime, snopovi zračenja međusobno se razlikuju, ne samo različitim raspodjelama doze, već i razlikom bioloških učinaka koje su prouzročili. Zračenjem niskog LET pošteđuje se tkivo bolesnika. Rijetko se događa da u stanicu uđu dva elektrona istovremeno i uzrokuju kidanje obje DNA uzvojnice. Češće dolazi do kidanja jedne uzvojnice jednim elektronom, što dovodi do subletalnog oštećenja, koje se oporavi u slučaju da se zračenje prekine 2-6 sati (SLDR - engl. sublethal damage repair). Razlika u djelovanju zračenja visokog i niskog LET objašnjava se raspodjelom događaja ionizacija duž puta čestice (ionizacijski trag). Npr., u neutrona je ionizacijski trag deblji od dvostrukog lanca DNA, te pogodi li se DNA, prelomit će se oba lanca i oštećenje je ireverzibilno. Ionizacijski trag fotona je tanak, pa se događaju jednolančani lomovi, koji su popravljivi jer je na nasuprotnom lancu sačuvan kalup pomoću kojega će se prelomljeni lanac enzimatskim putem rekonstruirati (26,31).

Do kidanja DNA može doći i indirektnim načinom: kao posljedica pogotka elektronom dolazi do ioniziranja molekule vode i stvara se hidroksilni radikal, tzv. slobodni radikal. Taj radikal može migrirati na maloj udaljenosti (oko 10 nm) i, ako se DNA nalazi u blizini, uzrokuje kidanje jedne DNA uzvojnice, ali i manje štetne stanične ozljede (2). Hidroksilni radikal ima kratko vrijeme poluživota, nekoliko mikrosekundi, koje se može produžiti kisikom ili tvarima koje imaju afinitet za elektrone i

tvari koje skupljaju slobodne radikale. Nasuprot tome, visoko LET zračenje ostavlja koncentriranu energiju na maloj udaljenosti. Prođe li takvo zračenje kroz DNA molekulu, mogu se dogoditi dva pogotka koja uzrokuju kidanje dvostruke uzvojnice. Posljedično, visoko LET zračenje uzrokuje oštećenje neovisno o koncentraciji kisika. Bez obzira na mehanizam oštećenja DNA, krajnji rezultat je reproduktivna smrt stanice, koja ne nastupa jednako brzo, ovisno da li se radi o malignom ili normalnom tkivu. Naime, tkiva koja se brže dijele brže ispoljavaju posljedice zračenja, uključujući i smrt same stanice, za razliku od sporodijelećih stanica. Tako, npr., mukoza usne šupljine brže pokazuje oštećenje, uzrokovano zračenjem, od živčanog tkiva. Osjetljivost na zračenje također ovisi i o staničnom ciklusu. Stanice u G_2 i M fazi osjetljivije su na ionizirajuće zračenje nego stanice u G_0 , G_1 i S fazi. Brzo dijeleće tumorske stanice (stanice kože, gastrointestinalne mukoze, koštane srži) prolaze puno češće kroz mitozu i posljedice zračenja vide se puno prije nego u sporo dijeljećih stanica (npr. subkutano tkivo, bubreg, mozak) (58).

Promjene u normalnom ili tumorskom tkivu uslijed zračenja

Povećanjem volumena ozračenog zdravog tkiva za istu dozu, rizik kasnih učinaka raste. Kasnim učincima smatraju se oni koji se javljaju nakon više od šest mjeseci nakon završetka radioterapije. Vrijedi i obrat: manji volumeni mogu se ozračiti većom dozom a da kasni učinci zdravog tkiva ostanu isti. Zahvaljujući računalnom planiranju radioterapije, danas se može za konkretni plan prikazati volumno-dozni histogram, te se na osnovi velike količine prikupljenih podataka o bolesnicima može bolje razumjeti ovisnost podnošljivosti neke doze i volumena koji se zrači. Na taj način će u budućnosti biti moguće smanjiti rizik toksičnosti zračenja na zdravo tkivo.

Veličina frakcija doze koja se daje tijekom sjednice zračenja, izravno je povezana sa učinkom zračenja, kako na tumor tako i na normalno tkivo (57). Doza zračenja mjeri se energijom koju snop deponira po jedinici mase tkiva, dakle u (J/kg), koja se zove

Gray (1Gy=100 cGy). Primjerice 70 Gy danih tijekom 7 tjedana u frakcijama od po 2 Gy po sjednici, često je dostatna doza za izlječenje planocelularnog karcinoma supraglotičkog larinksa. Istih 70 Gy danih u istim frakcijama, ali s prekidom od dva tjedna dovest će do smanjenja lokalne kontrole (43). Ukupna doza i ukupno vrijeme međusobno su ovisne u odnosu na tumorsku kontrolu i na kasne učinke na normalnom tkivu.

Osjetljivost na zračenje nekog tkiva povezano je s frakcijom stanica koje su ubijene nakon zračenja danom dozom. Čimbenici koji utječu na osjetljivost na zračenje uključuju: vrstu stanica, oksigenaciju (21), toplinu (28) i neke kemoterapeutike (22).

Pokazalo se da stanice različitih tumorskih vrsta nisu jednako osjetljive na zračenje. Primjerice stanice melanoma, poznato je, izrazito su neosjetljive na zračenje, za razliku od, primjerice, stanica seminoma.

Praksa je pokazala da u mediju bogatom kisikom stanice tumora postaju osjetljivije na zračenje, što su pokazale i stanice dobro prokrvljenih tumorskih masa.

Kemoterapeutici se mogu primijeniti prije, poslije ili za vrijeme radioterapije. Oni se mogu koristiti da bi smanjili broj linija tumorskih stanica, koje ionizirajuće zračenje mora ukloniti i time dovodi poboljšanju ubijanja stanica datom dozom. Osjetljivost na zračenje je vidljivi odgovor malignosti na zračenje: kombinacija osjetljivosti na zračenje i gubitak stanica dovodi do promjene u kinetici staničnog sustava. Ukupna smrt stanica također ovisi: o frakcioniranju, postotku ozračenog organa ili o veličini tumora, ukupnoj dozi zračenja, radiosenzitivnosti, sposobnosti popravka subletalnih oštećenja DNA, ulozi potencijalnog letalnog oštećenja, i, u tumora, sposobnosti repopulacije za vrijeme zračenja. Ranija stanična proliferacija normalnog i neoplastičnog tkiva može se nastaviti i za vrijeme zračenja. Međutim, ozračeno tkivo može također inducirati neke stanice da se brže razmnožavaju kako bi zamijenile zračenjem uništene stanice. U normalnom tkivu ta repopulacija događa se kao rani odgovor tkiva, za razliku od kasnog odgovora, kada je repopulacija puno manja. Zbog toga je dugoročno oštećenje u koži i koštanoj srži minimalno. U neoplastičnom tkivu ubrzana repopulacija može početi dok je tumor počeo smanjivati obujam (58). Preživjele linije tumorskih stanica proliferiraju brže nego na početku zračenja. Ta ubrzana regeneracija može biti važna u inflamatornom karcinomu dojke, kao i u drugim malignostima, i, čini se, da postaje važna u izliječenju bolesti.

Oporavak normalnog tkiva nakon zračenja

Neletalna oštećenja stanica (oštećenja DNA lanca) mogu biti popravljena ili mogu rezultirati smrću stanice naknadnim zračenjem. Dva tipa oštećenja stanice, potencijalno letalna i subletalna ne dovode odmah do smrti stanice. Potencijalna smrtna oštećenja zahtijevaju stanični okoliš pogodan popravku stanice. Ako su uvjeti ispunjeni (npr. promjena temperature, oksigenacije), stanica može preživjeti. Popravak subletalnog oštećenja se javlja i ispoljava kad je zračenje frakcionirano (podijeljeno na više manjih doza) i nastupa nekoliko sati iza primijenjene frakcije. Za mnoge kulture stanica subletalni popravak oštećenja se javlja nakon 6-8 sati. Frakcionirano zračenje koristi razliku u sposobnosti popravka oštećenja između normalnog i malignog tkiva. Nakon višetjednog liječenja radioterapijom, šteta je veća u neoplastičnom tkivu (optimalno uzrokujući smrt neoplastičnih stanica) nego u normalnom tkivu, gdje je većina štete uzrokovane zračenjem već uklonjena, ili je u procesu uklanjanja,

omogućujući da se ionizirajuće zračenje koristi kao dobro podnošljiva metoda liječenja neoplazme.

2. FIZIKALNE OSNOVE RADIOTERAPIJE

Ionizirajuće zračenje

Ionizirajuće zračenje može biti u obliku elektromagnetskih valova ili čestično. Spektar elektromagnetskih valova je u rasponu od radiovalova niske frekvencije (dugih valnih duljina), preko elektromagnetskih valova vidljive svjetlosti do elektromagnetskih valova visokih frekvencija, koje nazivamo x i γ zrakama. Kako je frekvencija elektromagnetskih valova proporcionalna njihovoj energiji, x i γ zrake nose veću energiju te dublje prodiru u tkivo što je korisno u radioterapiji. Razlika između te dvije vrste elektromagnetskih valova je samo u načinu i mjestu nastanka. γ -zrake nastaju radioaktivnim raspadom jezgara nestabilnih izotopa, dok x -zrake nastaju izvan jezgre. Najčešći način nastanka x -zraka je pomoću uređaja koji ubrzava elektrone bombardirajući njima metu načinjenu od teških metala prilikom čega elektroni gube energiju u obliku x -zraka i topline.

Čestično zračenje koje se koristi u radioterapiji, uključuje elektrone, protone, neutrone, negativne π -mezone, α čestice i jezgre nekih elemenata. Od ovdje nabrojanih čestica jedino se elektroni koriste u rutinskoj radioterapiji posebno prilikom radioterapije malignih bolesti dojke. Za razliku od x i γ zraka elektroni imaju i naboj i masu, te samim time i manju sposobnost prodiranja u tkivo, što se može iskoristiti u kliničkim situacijama.

Elektromagnetsko x i γ , kao i čestično zračenje nosi energiju koja, kada se absorbira u tkivu, uzrokuje ionizaciju atoma odnosno biološko oštećenje. Radi jednostavnosti, kao jedinica za energiju zračenja u radioterapiji ne koristi se Joul (J) nego elektronvolt (eV). Jedan elektronvolt je energija koju će imati elektron ubrzan naponom od 1 volt.

Postoji nekoliko načina na koje ova zračenja mogu ionizirati atome u tkivu, ovisno o energiji upadnog zračenja.

Najčešći su fotoelektrični efekt, Comptonov efekt i stvaranje parova (30).

Fotoelektrični efekt je način međudjelovanja x -zraka sa tkivom koji se najčešće javlja kod niskih energija (do nekoliko stotina keV), koje se najčešće koriste u dijagnostici x -zrakama. Vjerojatnost tog međudjelovanja, odnosno apsorpcije x -zraka, na taj način raste s kubom atomskog broja. To je vrlo povoljno za razlikovanje gustoća u tkivu.

Moderna radioterapija najčešće se koristi većim energijama (preko 1 MeV) x - zraka. Prilikom međudjelovanja x - zraka tih energija s tkivom prevladava Comptonov efekt. Vjerojatnost apsorpcije x - zrake tim učinkom ne ovisi o atomskom broju apsorbera nego o njegovoj elektronskoj gustoći (broj elektrona po gramu). Kako su elektronske gustoće kosti i mekih tkiva približno iste, tako će i apsorpcija x zraka u tim tkivima biti približno jednaka. To je vrlo korisno u radioterapiji radi jednolikog ozračivanja nekog volumena. Comptonov efekt je najznačajniji za energije koje se koriste u radioterapiji, dok stvaranje parova dolazi do izražaja tek kod većih energija i materijala s velikim atomskim brojem.

Stvaranje parova je efekt koji je moguć jedino ako upadni foton ima energiju veću od 1.02 MeV, odnosno energiju veću od energije mirovanja dva elektrona. Prolaskom uz jezgru atoma, upadni foton doživljava transformaciju u par elektron-pozitron. Dio energije utroši se na stvaranje mase mirovanja para, a ostatak na njihovu energiju gibanja. Nakon oko 10^{-10} sekundi

nastali se pozitron spoji s elektronom iz okoline, te nestaju obje čestice, a pojavljuju se dva fotona suprotnih smjerova.

Značajke moderne radioterapije, linearni akcelerator, princip njegova rada

Moderna radioterapija podrazumijeva korištenje megavoltažne energije. Ona se počela uvoditi u praksu šezdesetih godina. Do onda koristila se ortovoltazna energija (500 do 1000 kV). S takvim niželvoltage uređajima dobivane su brojne neželjene posljedice. Zbog važnosti fotoelektričnog učinka i veće apsorpcije zračenja u kosti nego u mekom tkivu, ortovoltaznim zračenjem se nije moglo dobro prodrijeti do tumora koji se nalazio iza kosti, a i uzrokovane su nepotrebne ozljede kosti. Osim toga, ortovoltazna terapija nije štedila kožu, pa su zbog toga crvenilo i reakcija kože bili ograničavajući čimbenici za postizanje terapijske doze za tumore koji su se nalazili ispod nje.

Megavoltno zračenje proizvodi se u linearnim akceleratorima, uz pomoć kobalt uređaja.

Linearni akcelerator (slika 1) je uređaj za ubrzavanje elektrona. Pomoću elektronskog topa stvaraju se elektroni energija oko 50 keV koji se zatim u akceleratorskoj cijevi ubrzavaju radiofrekventnim valovima (RF) stvorenim u magnetronu. RF valovi služe i za odabir energije elektrona koji se zatim filtriraju pomoću jakog magneta, odnosno elektroni, koji odstupaju od željene energije za više od 3%, uklanjaju se iz snopa. Osim toga, magnet služi za usmjeravanje elektronskog snopa na raspršivačke folije ili na metu za proizvodnju x - zraka. Raspršivačke folije služe za širenje 3 mm širokog primarnog elektronskog snopa tako da jednoliko pokrije polje veličine 25 x 25 cm, na udaljenosti od 100 cm. U slučaju stvaranja x - zraka, potrebno je na put primarnog elektronskog snopa postaviti metu visokog atomskog broja, da bi se što više elektrona zaustavilo na meti. Elektron na taj način izgubi svoju energiju koja se dalje širi kao x zraka. To zračenje naziva se zakoničnim zračenjem. Na taj način elektron ne mora izgubiti svu svoju energiju, pa su x - zrake, proizvedene linearnim akceleratorom svih energija, do najviše energije upadnog snopa elektrona. To je razlog zbog kojega ne govorimo o energiji x zraka u MeV, nego o nominalnom akceleratorskom potencijalu u MV. Što je veća energija upadnih elektrona, to je veća vjerojatnost da će se x - zrake nastaviti gibati u smjeru upadnog snopa, te je slično kao i kod elektronskih snopova potrebno "raširiti" snop. Za to služi konusni filter, homogenizator, koji je najdeblji u sredini, a tanji prema krajevima. Za

različite energije x-zraka koriste se različiti filteri jer se x-zrake većih energija više šire u smjeru upadnog snopa elektrona. Osim homogenizacije snopa, filter služi i za uklanjanje x-zraka malih energija iz snopa.

Terapija zračenjem, dobivenim linearnim akceleratorom, ima brojne prednosti u usporedbi s ortovoltaznom terapijom i telekobalt terapijom.

1. X-zrake većih energija imaju svojstvo manje ionizacije tkiva na ulazu (build up efekt). Na taj način se više šteti koži i postiže veći terapijski učinak u dublje smještenih lezija.

2. Osim snopa x-zraka, iz linearnog akceleratora može se upotrijebiti i snop visoko energijskih elektrona. Elektronima se može precizno odrediti granica njihova djelovanja, tako da se većina njihovih interakcija u tkivu događa na malom razmaku. Granica djelovanja elektrona proporcionalna je energiji elektrona, pa danas najmoderniji akceleratori imaju mogućnost stvaranja snopova elektrona različitih energija koje se mogu prilagođavati svakom bolesniku, posebno ovisno o njegovim individualnim potrebama i anatomiji. Elektroni manje štete površinu kože, tako da se uz neka dodatna pomagala mogu koristiti za liječenje površinskih lezija.

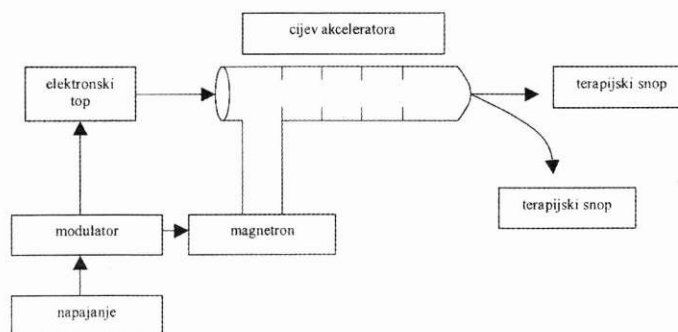
3. S obzirom na male dimenzije izvora, linearni akcelerator stvara snopove relativno oštrog rubova, te se mogu koristiti za zračenje koje iziskuje ostru granicu između zračenog i nezračenog dijela tijela (npr. pozadina vrlo osjetljive leće oka).

4. Pravilnim rukovanjem lin. akceleratorom ne postoji nikakva mogućnost izlaganja osoblja zračenju, i nema potrebe mijenjanja radioaktivnog materijala zbog raspadnja izotopa.

3. RADIOTERAPIJA RAKA DOJKE

Optimalan početak zračenja

Dulji period između operativnog zahvata raka dojke i zračenja, povećava mogućnost lokalnog recidiva. Na taj se način omogućava proliferacija rezidualnih tumorskih stanica. Međutim, nekoliko čimbenika, uključujući rub patohistološkog preparata, aksilarne limfne čvorove i kemoterapiju, mogu promijeniti taj rizik. Porast rizika lokalnog recidiva nakon poštednog kirurškog zahvata i radioterapije (i nakon mastektomije), ustanovljen je u bolesnicima s tumorima, koji su bili estrogen (ER) negativni (1,33,50), visokog nuklearnog gradusa (4,7,34,36,41), limfovaskularne invazije (3,4,12,15), s tumor nekrozom



SLIKA 1.

Shematski prikaz uobičajenog linearnog akceleratora

FIGURE 1.

A block diagram of typical linear accelerator

(4,36,38) ili s upalnim infiltratom (38,40,49). To se javlja češće u bolesnica mlađe dobi (3,12,15).

Nixon (39) i sur. retrospektivno su analizirali 591 postoperativno zračenu bolesnicu, koje su imale negativnu aksilu i nisu primile kemoterapiju. Nije bilo razlike u pojavi recidiva u skupini bolesnica u kojih je radioterapija započela 5-8 tjedana, odnosno 0-4 tjedna nakon kirurškog zahvata. Međutim, drugi radovi (7,53) su pokazali porast recidiva u bolesnica sa sedmotjednim razmakom između kirurškog zahvata i zračenja.

U bolesnica koje su zbog visokog rizika primale kemoterapiju, ovisno o kemoterapijskom protokolu, radioterapija može biti odgođena 4-8 mjeseci. Retrospektivna analiza Rechta pokazuje da naknadna radioterapija, ona nakon završene kemoterapije, rezultira statistički značajnim povećanjem postotka lokalnog recidiva unutar 5 god. (41%), u usporedbi s prvom radioterapijom (4%), "sendvič metodom" radioterapije i kemoterapije (8%) i usporednim davanjem obje (6%), (48). Novijim radom iz 1996. g. Recht potvrđuje da lokalni recidiv raste u bolesnica koje su primale 4 mjeseca kemoterapiju po shemi CMF, a zatim zračenje, za razliku od onih kojima je zračenje bilo primarni adjuvantni način liječenja (47).

Lokalni recidiv bio je češći u bolesnica u kojih je resekirani dio dojke bio zahvaćen tumorskim stanicama ili je taj važan patohistološki podatak bio nepoznat. U tih je bolesnica nakon pet godina, lokalni recidiv bio u 26% ozračenih nakon kemoterapije, odnosno 14% ozračenih prije kemoterapije. Iako su studije Fishera (1990) i Walgreena (1995) pokazale da nema razlike, nekoliko drugih (5,20,27) je pokazalo porast lokalnog recidiva s odgodom zračenja. Tako bi se moglo zaključiti da, ako postoji pozitivan rub preparata ili o tome nema podataka, radioterapija bi trebala biti integrirana u plan liječenja prije kompletiranja kemoterapije.

Istodobna kemo-radioterapija izbjegava odgodu oba načina liječenja i potencijalno minimalizira sustavni ili lokalni neuspjeh. Međutim, neki istraživači tvrde da bolesnice liječene istodobnom (konkomitantnom) kemo-radioterapijom slabije podnose intenzivnu kemoterapiju, jer raste supresija koštane moždine (37). Također se može kompromitirati kozmetički rezultat (37,46). Ako je radioterapija odgođena do kompletiranja kemoterapije, mora biti osiguran rub preparata bez tumorskih stanica.

Smanjenje lokalnog recidiva - radioterapija i kemoterapija

Nakon poštednog operacijskog zahvata i radioterapije kemoterapija podupire smanjenje rizika od lokalnog recidiva (13,24,25). To smanjenje ne kompenzira, međutim, učinak radioterapije. Unatoč kemoterapije, ako se radioterapija odgodi za 4 ili više mjeseci (5,47), ili se ne primijeni, postoji rizik porasta lokalnog recidiva, posebice u bolesnica koje su imale mikroskopski zahvaćene rubove preparata (25,47). Tamoksifen u estrogen pozitivnih bolesnica, može također smanjiti lokalni recidiv nakon poštednog operativnog zahvata i radioterapije.

Smanjenje lokalnog recidiva - dob i obiteljska anamneza

Mlada dob (obično definirana s manje od 35 do 40 godina), kao što je rečeno, je često udružena s drugim čimbenicima uz koje se očekuje lokalni recidiv, a to su ekstenzivna intraduktalna komponenta, ER negativan tumor, limfovaskularna infiltracija, visoki histološki gradus i upalni infiltrat (40,49). Međutim, postoje radovi koji tu tvrdnju podržavaju i odbijaju (15,18). Recht

iznosi da manja resekcija dojke može doprinijeti do 20% lokalnih recidiva u 5 godina od zahvata (49). Dob bi mogla biti nezavisan čimbenik za ipsilateralni recidiv. S optimalnim operativnim zahvatom i korekcijom dodatnih prognostičkih faktora, Kurtz (33) iznosi da dob manja od 32 godine doprinosi porastu pojavnosti recidiva (34% u 8.5 godina). Fowble i Schultz iznose da žene mlađe od 35 godina imaju značajni porast rizika recidiva dojke i regionalnih limfnih čvorova nakon 5 i 8 godina kada se usporede sa ženama od 36 do 50 godina i ženama starijim od 50 godina. Međutim, bolesnice, koje su primale adjuvantnu kemoterapiju, a mlađe su od 35 godina, nisu imale rizik recidiva u dojci.

Obiteljska anamneza nije bila udružena s porastom lokalnog recidiva (6,34,45). Pozitivna obiteljska anamneza nije kontraindikacija za poštedni kirurški zahvat i zračenje. Naime, još se može naći centara koji sugeriraju da žene s karcinomom dojke u krvnom srodstvu treba podvrći mastektomiji. Veronesi u svom prospektivnom randomiziranom radu iznosi da je starija dob (>55 g), u bolesnica, koje su imale kvadrantektomiju, bila udružena s nižim rizikom od recidiva (54). I Fowble (17,18) iznosi da je pozitivna obiteljska anamneza bila udružena sa statistički značajnim smanjenjem pozitivnih limfnih čvorova aksile. Žene do 35 godina starosti, s pozitivnom obiteljskom anamnezom, nisu imale povišeni rizik recidiva u dojci u pet godina (9%); međutim, žene, u dobi do 35 godina, bez pozitivne obiteljske anamneze, imale su povećanu incidenciju rizika od recidiva (17%).

Smanjenje lokalnog recidiva - tumorska veličina

Fowble i sur. nisu primijetili porast rizika od recidiva s porastom tumora više od 4-5 cm u bolesnica kojima je učinjena ekscizija tumora (19). Kod T2 stadija, u usporedbi s T1 stadijem tumora, učestalost lokalnog recidiva ne raste pod pretpostavkom da je uredan rub patohistološkog preparata (7,13). Citirana Fowble izvješćuje o desetgodišnjoj stopi pojave recidiva T1 tumora od 13% i 10% za tumore T2 stadija ($p = .90$). Zbog toga su bolesnice s tumorom manjim od 4-5 cm kandidati za poštedni kirurški zahvat i zračenje, pod uvjetom da se izvrši adekvatna ekscizija (17). Nekoliko radova iznosi porast rizika recidiva u bolesnica s klinički evidentnim dva i više tumora u jednoj dojci (multifokalna bolest). Zato multifokalnost predstavlja kontraindikaciju za poštedno liječenje raka dojke.

Smanjenje lokalnog recidiva - sijelo tumora

Sijelo tumora ne predskazuje lokalni recidiv (9,16) kada nema drugih faktora rizika. Međutim, tumori na udaljenosti do 2 cm od centralne regije (subareolarna regija) (52) mogu zahvaćati mamilu i areolarni kompleks u preko 50% slučajeva, te imaju veću incidenciju multicentričnosti u odnosu na tumore udaljenije od centralne regije (7). Zbog toga amputiranu dojku ili kvadrant dojke treba pažljivo pregledati. Stopa recidiva u 5 godišnjem periodu iznosila je 8% i petgodišnje preživljavanje 91% u 70 bolesnica sa subareolarnim tumorima nakon poštednog načina liječenja (17). Rezultate liječenja tih bolesnica Fowble je usporedila s onima od 495 bolesnica s tumorom u vanjskom kvadrantu, 202 u unutarnjem kvadrantu i 119 bolesnica s tumorom smještenim centralno. Nije bilo značajne statističke razlike u preživljavanju, incidenciji recidiva i slobodnom periodu bez recidiva. Po ovim rezultatima se može donijeti zaključak da bolesnice s centralno smještenim tumorom su kandidati za poš-

ednu kirurgiju i zračenje (pod uvjetom da se izvrši adekvatna ekscizija). Žrtvovanje areolarnog kompleksa često nije potrebno (17).

Smanjenje lokalnog recidiva - patohistološki tipovi tumora

Invazivni lobularni, medularni, koloidni i tubularni karcinomi mogu biti uspješno liječeni operacijskim zahvatom i radioterapijom (35). Principi mamografsko-patološke korelacije su posebno važni u invazivnog lobularnog karcinoma, koji je često mnogo prošireniji mikroskopski nego mamografski.

Većina rezultata liječenja bolesnica stadija I. i II. karcinoma dojke, liječenih poštudnom metodom kirurškog zahvata i zračenjem, odnosi se na najčešći patohistološki tip tumora, invazivni duktalni karcinom. Poseban histološki entitet je ekstenzivna intraduktalna komponenta (EIC), koja kao in situ duktalna komponenta čini 25% ili više primarnog tumora i prisutna je u okolnom zdravom tkivu dojke. Na University of Pennsylvania, u bolesnica s EIC pozitivnim tumorima, i 5 i 10 godišnja stopa lokalnih recidiva bila je 22%, te u onih s EIC negativnim tumorima 4% i 11% ($p = .03$) (17,18).

Proučavani su i drugi, za recidiv rizični faktori: visoki histološki gradus, nekroza u DCIS, popratno prisustvo fibrocističnih promjena i atipična duktalna hiperplazija. U multivarijantnoj analizi samo umjerena do jako izražena nekroza, udružena sa DCIS, i prisustvo fibrocističnih promjena, bilo je statistički značajno.

Negativan rub PH preparata smanjuje incidenciju recidiva dojke (5% negativan rub, 35% nepoznat, 67% uzak ili pozitivan).

Smanjenje lokalnog recidiva - status aksilarnih limfnih čvorova

Nakon konzervativnog načina liječenja i zračenja nema povećanog rizika recidiva ipsilateralnog karcinoma dojke u bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (13,19,54). Međutim, većina tih bolesnica dobije adjuvantnu kemoterapiju, tamoksifen ili oboje. U najnovijem izvješću Fowle i sur. (25) 10 godišnja stopa recidiva karcinoma dojke bila je 13% u aksilarno negativnih bolesnica i 9% u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile. ($p = .22$). U NSABP studijama, zračenje povećava stupanj lokalne kontrole u bolesnica s nezahvaćenim (12% ozračene prema 32% neozračenih) i zahvaćenim (5% prema 41%) limfnim čvorovima aksile.

Adjuvantna radioterapija regionalno ograničenog karcinoma dojke

Dva klinička podatka imaju značajan utjecaj na izbor načina liječenja ograničenog karcinoma dojke: prognostički čimbenici utemeljeni na kliničkim nalazima bolesti u dojci i u aksili, i činjenica da je unutrašnji mamarni lanac limfnih čvorova primarni put širenja bolesti (35). Te činjenice tjeraju liječnike da razmatraju radioterapiju kao učinkovit način liječenja i moguću zamjenu za kirurški zahvat.

Izbor bolesnica za poštudni način liječenja (kirurški zahvat i radioterapija) intraduktalnog i ranog invazivnog karcinoma

Većina bolesnica s intraduktalnim karcinomom (carcinoma in situ) (DCIS, stadij 0) ili po AJCC klasifikaciji stadij I. ili II. invazivnog karcinoma su kandidati za sačuvanje oboljele dojke.

Međutim, neki čimbenici koji se tiču bolesnice ili tumora, mogu biti protiv poštudnog kirurškog zahvata i zračenja.

Trudnoća ili prethodno zračenje dojke su apsolutna kontraindikacija. Veliki (obično preko 4 cm) ili mamografski evidentan bifokalan, ili multifokalan karcinom (zahvaća više od jednog kvadranta dojke), te difuzni mikrokalifikati, su također važne kontraindikacije za poštudni način liječenja. Odnos veličine tumora i dojke, kolagenoza, sistemski lupus eritematosus, skleroderma, opće stanje bolesnice i druge medicinske kontraindikacije također treba uzeti u obzir pri selekciji bolesnica.

Indikacije za liječenje adjuvantnom radioterapijom nakon modificirane radikalne mastektomija

Zbog prognostičkog značaja broja zahvaćenih limfnih čvorova i različitih tipova zahvaćenosti limfnih čvorova, onkolozi svoju odluku o načinu liječenja temelje na broju zahvaćenih limfnih čvorova, a ne na postotku njihove zahvaćenosti, kako se radilo po preporuci Fletchera (14). Kako se u svim našim onkološkim centrima još uvijek odluka o zračenju, nakon mastektomije, temelji na nekim modificiranim Fletcherovim preporukama (bolesnicama s T1. tumorima smještenim u medijalnom kvadrantu ili u centralnoj regiji, a s negativnom aksilom, zračiti parasternalne limfne čvorove i torakalnu stijenku), odnosno zračiti se torakalna stijenka i limfna drenaža ako je samo jedan aksilarni čvor zahvaćen, bez obzira na veličinu tumora, veličinu čvora, sa ili bez rupture kapsule, ovdje je potrebno raspraviti indikacije za zračenjem ovih područja.

Zadnjih godina postoji neslaganje oko zračenja unutrašnjeg mamarnog lanca limfnih čvorova (UMČ). Incidencija njihove zahvaćenosti ovisi o veličini tumora i statusu aksile. U bolesnika koji su podvrgnuti proširenoj radikalnoj mastektomiji sa disekcijom UMČ u Veronesijevoj prospektivnoj randomiziranoj studiji, u kojoj se uspoređuje radikalna s proširenom radikalnom mastektomijom (55), manje od 10% njih s negativnom aksilom i stadijem T1 ili T2 imali su tumorom zahvaćene unutarnje mamarne čvorove, bez obzira da li je tumor bio lociran u medijalnom ili lateralnom dijelu dojke. Zbog toga, zračenje unutarnjih mamarnih čvorova nije uobičajeno, osim ako postoji proširena zahvaćenost limfnog i vaskularnog prostora, ili je histološki tumor agresivan s visokim histološkim gradusom ili velikim brojem mitoz. Međutim, kod bolesnika s T3 tumorom ili pozitivnom aksilom, prevalencija zahvaćenosti UMČ je između 20% (aksila negativna; sijelo tumora medijalno i lateralno) i 60% (aksila pozitivna). S obzirom na te rezultate radikalne proširene mastektomije, nakon radikalne modificirane mastektomije očekuje se recidiv u području unutrašnjih mamarnih čvorova u 20% slučajeva. Međutim, klinički se recidiv dokaže u samo 4% bolesnika. Taj nesrazmjer između očekivanih i dokazanih recidiva tumači se na nekoliko načina, od toga da je klinički način dokazivanja recidiva ograničen, do toga da su te patološki dokazane subkliničke promjene mamarnih limfnih čvorova klinički nebitne. S tim u vezi, neki će preporučiti radioterapiju kod takvih bolesnika (stadij T3 ili T1 i T2 sa zahvaćenim limfnim čvorovima) kako bi se smanjila pojava tih subkliničkih promjena mamarnih limfnih čvorova. Oni koji smatraju da je cilj zračenja smanjenje pojave klinički dokazanih recidiva u ovim slučajevima neće preporučiti RT.

Postoji i neslaganje u zračenju UMČ i perifernih limfnih čvorova samih ili zajedno s prsnom stijenkom. Ne zna se pouzdano da li zračenje torakalne stijenke donosi određenu korist u postizanju lokoregionalne kontrole i suzbijanju udaljenih metastaza, ali

se zna da u bolesnika s malo zahvaćenih limfnih čvorova ne treba biti provedeno.

U Floridi se zračenje prsne stijenke provodi kod svih bolesnika s T3 i T4 tumorima, kod uskih ili pozitivnih kirurških rubova, s prognostički lošim simptomima (eritem, edem, ulceracija ili fiksacija tumora za kožu, pektoralnu fasciju ili prsnu stijenku) i kod tumorske zahvaćenosti 4 ili više limfnih čvorova aksile (tablica 1).

Periferni limfni čvorovi (unutarnji mamarni, supraklavikularni i aksilarni apikalni) tretiraju se kod bolesnika s T3 i T4 tumorom, ili kod bilo kojeg pozitivnog aksilarnog limfnog čvora.

Za zračenje perifernih limfnih čvorova ili prsne stijenke u obzir dolaze bolesnici s mikrometastazama ili s malim tumorima s prognostički lošim histološkim nalazom (slabo diferenciran tumor, invazija limfnog, vaskularnog ili perineuralnog prostora, multicentričan tumor).

Cijela aksila zrači se kod bolesnika sa opsežno zahvaćenom aksilom (klinički fiksirani i srasli limfni čvorovi), široka ekstrakapsularna bolest ili čvorovi veći od 2.5 cm u promjeru.

Većina autora danas vjeruje da bolesnici koji imaju T3 ili T4 stadij tumora i četiri ili više zahvaćenih limfnih čvorova, trebaju zračenje i to, ne samo torakalne stijenke, nego i supraklavikularnih limfnih čvorova. Rizik recidiva na torakalnoj stijenci i supraklavikularnoj regiji s primarnim tumorom većim od 5 cm i s 4 i više zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova raste s 10% na 40%. Primjenom moderne tehnike, ovaj način liječenja je općenito prihvaćen s prihvatljivim nuspojavama. Zbog toga što su aksilarni recidivi rijetki, nakon adekvatne disekcije aksile, i zbog rizika limfoedema nakon zračenja disecirane aksile, zračenje aksile je općenito rezervirano za bolesnice koje imaju opsežnu rezidualnu bolest u aksili ili je aksila inoperabilna.

Koliko je danas moguće primijeniti vrlo sofisticirane tehnike u zračenju modernim uređajima (simulator i linearni akcelerator uz pomagala za imobilizaciju bolesnika, CT i ultrazvuk) prikazuje slika 2.

Shematski je prikazano zračenja lijeve torakalne stijenke nakon mastektomije, preko dva nasuprotna tangencijalna polja x-zraka i jednog direktnog elektronskog snopa. Obično se torakalna stijenka i parasternalni limfni čvorovi zrače tangencijalnim snopovima, međutim, na taj način srce i pluća primaju preveliku dozu zračenja. Da bi se postigla adekvatna doza za cijeli ciljni volumen, neophodno je postaviti granicu lateralnog polja 1 cm dublje od medijalnog polja, što znači da bi se izlazni dio lateralnog snopa preklapao s elektronskim snopom za limfne čvorove mamarije interne i na taj način ispravilo subdoziranje tkiva koje se nalazi između ulaznog snopa elektrona i tangencijskog polja x-zraka. Danoff i sur. objavili su da je 9% srca bilo u ciljnom volumenu tangencijskih polja zračenja lijeve strane torakalne stijenke, u usporedbi s 53% pri zračenju fotonskim tangencijskim snopovima, kada su u ciljnom volumenu bili i unutrašnji mamarni čvorovi (8). Zračenje elektronima parasternalnog područja, kada je indicirano, smanjuje zračenja srca tangencijalnim fotonskim poljima. Unutrašnje mamarne limfne čvorove ne treba zračiti rutinski.

Rezultati liječenja zračenjem nakon mastektomije

Cilj adjuvantne radioterapije nakon mastektomije je smanjenje rizika od lokalne i regionalne bolesti. Smatra se da eradikacija lokoregionalne bolesti doprinosi izgledima za bolje preživljenje. Stoga se uspješnost adjuvantne radioterapije promatra u okvirima odsustva bolesti, preživljenja u odnosu na tu bolest i ukupnog preživljenja.

Uspješnost postoperativnog zračenja bez systemske terapije pokazuju mnoge prospektivne i retrospektivne studije bolesnica s mastektomijom praćenom adjuvantnom radioterapijom. One pokazuju smanjenje pojave lokoregionalnog recidiva u usporedbi s nezračenim bolesnicama. Samo bolesnice sa značajnim (>10%) rizikom lokoregionalnog recidiva nakon mastektomije trebale bi biti podvrgnute radioterapijskom liječenju. U većini provedenih studija, sa ili bez kemoterapije, radioterapija sman-

TABLICA 1.

Ciljni volumeni zračenja nakon radikalne modificirane mastektomije po preporuci University of Florida (51)

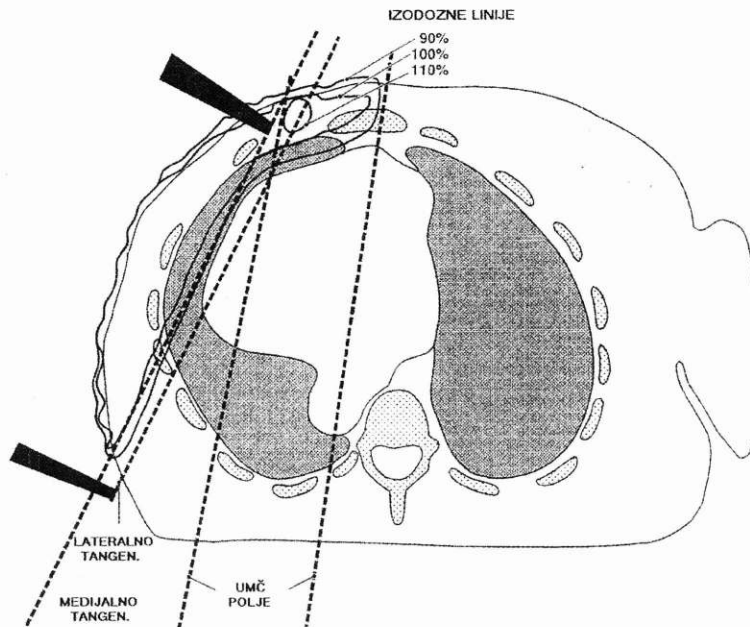
| Prim T | Aksilarni status | | | | |
|---|------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------------|
| | Negat | Mikrometast. | 1-3 pozit. N | 4 i >pozit N | Uznapred. bol. aks ¹ |
| T1 | - | - | PN, možda TZ | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| T2 | - | možda TZ+PN | PN, možda TZ | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| T1/T2 s lošom histološkom slikom ² | možda TZ+PN | možda TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| Uzak/pozitivan rub | TZ | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| T3 | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| T4 | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN | TZ+PN+Ax |
| Prognost. loši simp. ³ | TZ+PN+Ax | TZ+PN+Ax | TZ+PN+Ax | TZ+PN+Ax | TZ+PN+Ax |

TZ-torakalni zid; PN-periferni l. č. (supraklavikularni i vrh aksile i unutarnji mamarni l. č.); Ax-zračenje cijele aksile s posteriornim boostom.

1 Ruptura kapsule limfnog čvora, fiksirani čvorovi, čvorovi>2.5 cm

2 Slabo diferenciran karcinom, ekstenzivna vaskularna, limfatična ili perineuralna invazija, multifokalan tumor

3 Edem, eritem, ulceracija ili fiksacija kože; fiksacija za pektoralnu fasciju ili torakalni zid



SLIKA 2.

Zračenje nakon mastektomije; ciljni volumen: torakalna stijenka i unutrašnji mamarni limfni čvorovi

FIGURE 2.

Irradiation after mastectomy; target volume: chest wall and internal mammary nodes

juje rizik lokoregionalnog recidiva s 20-30% na manje od 10% (17,54).

Mnoge citirane studije provedene 50. i 60. godinama ovog stoljeća, moraju se gledati kroz novu perspektivu budući da su napravljene prije razvoja modernih radioterapijskih uređaja, linearnog akceleratora posebice, terapije elektronskim snopovima i sadašnjeg razumijevanja veze između doze zračenja i odgovora tumora.

Vrlo teško pitanje je da li nakon mastektomije radioterapija utječe na preživljenje bolesnica. Zsigurno da bolesnice s povećanim rizikom distalnih metastaza (7 i više zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova) ili s manjim rizikom od 10% lokoregionalnih recidiva (nezahvaćeni aksilarni limfni čvorovi i tumor manji od 5 cm) ne bi trebali očekivati poboljšanje preživljenja. Klinička iskustva to potvrđuju. Analiza rezultata studije iz Stockholma (56) i Osla pokazuje korist u preživljenju bez znakova bolesti nakon 10 godina bolesnica u II stadiju bolesti. Novije studije, sa selekcioniranim bolesnicama s mastektomijom i radioterapijom imaju statistički značajno produljenje preživljenja bez znakova bolesti (42,44).

Poštedni kirurški zahvat i radioterapija (PKZ-RT) u liječenju stadija I. i II. karcinoma dojke

Cilj poštednog liječenja karcinoma dojke je postizanje jednako dobre lokalne kontrole bolesti i preživljenja, kao nakon mastektomije, s vrlo dobrim kozmetskim rezultatom. Tu ideju, začetu početkom pedesetih godina u Institutu Curie u Parizu (Baclesse), 1968. g. u Milan Cancer Institutu su razvili i utemeljili glavne principe Veronesi i suradnici. Razvili su kiruršku metodu koja se bazira na kirurškoj eksciziji koju su nazvali kvadrantektomija. Glavna njena značajka je radijalna usmjerenost incizije tako da se obuhvati cijelo duktalno stablo od retroareolarne regije do periferije. Razlog tome je uvjerenje da je intraduktalno širenje jedan od načina širenja karcinoma, i sve duktalne grane, koje su

povezane sa zahvaćenom, treba odstraniti. Nakon kvadrantektomije, provodi se radioterapija, a aksilarna disekcija također je dio ove procedure.

Mišljenje da je kemoterapija, bez zračenja, dovoljna nakon PKZ-RT raka dojke, dovodi 30-40% bolesnica s lokalnim recidivom ponovo kirurgu zbog mastektomije. Zračenje se u načelu sastoji od 50 Gy preko dva tangencijalna nasuprotna snopa x ili γ zraka, te dodatnog zračenja ("boost") od 10 Gy na ležište tumora, odnosno ožiljak s elektronskim snopom, brahiterapijom ili telekobaltom, ako nema druge mogućnosti.

Fisher i sur. su analizirali svoje desetgodišnje rezultate poštednog liječenja 556 bolesnica s intraoperativno postavljenim klipsama u području ležišta tumora i 808 bolesnica bez klipsi, koje su primile postoperativno zračenje, uključujući i tzv. boost dozu (11). Nakon 10 godina, recidiv u dojci pojavio se je u 5% bolesnica bez klipsi i u 11% bolesnica s klipsama. Ova razlika u recidivu javlja se zbog razlika u kirurškim tehnikama. Bolesnice koje su imale poštednu eksciziju i nepoznate rubove disektata, bez obzira što su imale klipse, imale su veći postotak neuspjeha. Kirurško postavljanje klipsa u području ležišta tumora važno je zbog točnog pozicioniranja polja zračenja (boost), odnosno smanjenja polja zračenja i određivanja energije pri zračenju elektronima (dubina). Međutim, vrlo precizno zračenje regije ne može kompenzirati neadekvatnu kiruršku eksciziju.

Indikacije za zračenje aksilarnih čvorova u bolesnica s ranim stadijem invazivnog karcinoma dojke obuhvaćaju neoperiranu klinički negativnu aksilu, neadekvatnu disekciju aksile (uklonjeno manje od 10 čvorova) ili zahvaćeno 4 i više aksilarnih limfnih čvorova, odnosno ruptura jednog aksilarnog čvora. Od početne preporuke o najmanje 15 pregledanih limfnih čvorova aksile, sada se pod nedovoljno evakuiranom aksilom drži ona iz koje je odstranjeno manje od 5 limfnih čvorova. Kako su velike razlike među onkološkim centrima, kompromis bi bila 3 zahvaćena čvora. Naime, ako su zahvaćena 2 čvora, bez rupture kapsule, a pregledano je preko 10 evakuiranih čvorova, nije

potrebna radioterapija aksile. U slučaju malog broja pregledanih čvorova (manje od deset) treba zračiti aksilarnu regiju. Važan je također podatak broja zahvaćenih čvorova po razini aksile. U 50-60% bolesnica je zahvaćena I. razina, a III. razina rijetko i općenito joj prethodi zahvaćenost nižih razina. Pri tome ne smije se zaboraviti da zahvaćenost III. razine pazuha rezultira s jednim preživljenjem a da radikalno zračenje iste regije može uzrokovati više štete (oštećenje živaca), nego što će promijeniti prognozu bolesnice (32).

Rutinsko zračenje unutrašnjih mamarnih čvorova nije indicirano kod negativnih aksilarnih čvorova ili pozitivnih čvorova u stadiju I. i II. karcinoma dojke. Učestalost recidiva unutrašnjih mamarnih čvorova je jako niska i taj neuspjeh u principu nije signifikantan da bi se zračilo tu regiju (19). U bolesnica s negativnom aksilom zračenje područja limfne drenaže nije indicirano.

Zahvaćenost supraklavikularnih limfnih čvorova općenito prati zahvaćenost aksile. Indikacije za supraklavikularno zračenje obuhvaćaju 4 i više zahvaćenih aksilarnih čvorova, te 1-3 pozitivnih čvorova u žena do 35 godina. Ove indikacije pokazuju povećani rizik za recidiv kod supraklavikularnih čvorova (10). Kontroverze se nastavljaju bez obzira na pravilo u zračenju supraklavikularnih čvorova u bolesnica s 1-3 pozitivnih aksilarnih čvorova.

Rezultati liječenja bolesnica nakon PKZ-RT

Randomizirane prospektivne studije daju jednako preživljenje nakon PKZ-RT i mastektomije. Najpoznatije su studije Guy's Hospital, Milanska studija, NSABP, NCI, EORTC, DBCG, G. Roussy i dr. (44). U svim nabrojenim radovima tumorska kontrola, preživljenje bez znakova bolesti i ukupno preživljenje, je bilo podjednako, bez statistički značajnije razlike između dvaju načina liječenja. Tim radovima poštena metoda liječenja više nije bila alternativa, već metoda izbora u liječenju I. i II. stadija raka dojke.

I drugi najnoviji radovi pokazuju slične rezultate. Fowble i sur. objavili su 1991. g. desetogodišnje rezultate liječenja PKZ-RT bolesnica u stadiju I. i II. karcinoma dojke (17). Liječili su 697 žena u periodu od 1977. do 1985.g. Reeksciziji je podvrgnuto 47% bolesnica, granice resekcije određene su u 50%, sve su podvrgnute aksilarnoj disekciji i 77%, s pozitivnim limfnim čvorovima primilo je adjuvantnu KT, uglavnom po shemi CMF. Ukupno desetogodišnje preživljenje bilo je za sve bolesnice 83%, 87% za klinički stadij I. i 77% za stadij II. Desetogodišnje preživljenje bilo je 86% za bolesnice s negativnom aksilom i 74% za one s pozitivnim čvorovima pazuha. Ukupna vjerojatnost pojave recidiva bila je 6% nakon pet godina i 16% u desetogodišnjem periodu.

Bolesnice bez disekcije pazuha, a imale su klinički negativne čvorove, te su bile podvrgnute nodalnom zračenju, imale su 0.8% aksilarnih recidiva i 0.3% recidiva u supraklavikularnom području. Te bolesnice, koje nisu imale aksilarnu disekciju, iz bilo kojeg razloga, trebalo bi podvrgnuti nodalnoj radioterapiji zbog podizanja lokalne kontrole.

Fowble i sur. su našli da se je samo u 27 od 914 bolesnica (3%) razvio regionalni recidiv; aksilarni recidiv je bio najčešći. Samo u 2.9% bolesnica s negativnom aksilom, te pošteno operiranih i zračenih, razvio se nodalni recidiv, a među bolesnicama s pozitivnom aksilom, također samo 2.4% lokalnog nodalnog recidiva (44).

Nodalni recidiv je korelirao samo s brojem uklonjenih aksilarnih čvorova i dobi bolesnica, te nije ovisio o veličini, sijelu i histologiji tumora, aksilarnom nodalnom statusu i regionalnoj nodalnoj iradijaciji. Fowble i drugi vjeruju da bi se nodalna radioterapija mogla izbjeći u N0 bolesnica. Međutim, oni su još uvijek pristalice regionalne radioterapije u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima. Kao što je već rečeno, ima dosta autora za i protiv regionalnog zračenja, koje je još uvijek predmet za raspravu (32).

Združeno kemo-radioterapijsko liječenje

Nekoliko prospektivnih randomiziranih radova pokazuje da je istodobno davanje kemo i radioterapije u bolesnica s visokim rizikom od sustavne bolesti opravdano i da daje bolje rezultate.

Na Mayo Clinici 293 bolesnice s pozitivnom aksilom, ili s drugim rizičnim čimbenicima, podijeljene su u tri skupine: melphalan; CFP-ciklofosfamid, fluorouracil i prednison; CFP i zračenje. Incidencija lokalnog recidiva je bila značajno manja u skupini zračenih bolesnica (54:12%), (44).

U studiji Harvard Joint Center fir Radiation Therapy bolesnice s 1-3 pozitivna aksilarna čvora i s tumorom većim od 5 cm (srednji rizik), su liječene po CMF ili MF kemoterapijskom protokolu. Bolesnice s 4 i više pozitivnih čvorova (visoki rizik) primale su 15 do 30 tjedana ciklofosfamid i doksorubicin. Nakon kemoterapije, polovici je bolesnica primijenjena i radioterapija. Bolesnice koje su primile kemoterapiju, imale su značajno više (17%) lokalnog recidiva u usporedbi sa samo 5% u skupini zračenih bolesnica (44).

Deset-godišnji rezultati ovakvog pristupa liječenju objavljeni su 1992. g. (42). Dvije stotine i devet bolesnica primilo je istodobnu kemo i radioterapiju (11% bolesnica s negativnom aksilom, 65% s 1-3 pozitivnih čvorova i 24% s 4 ili više zahvaćenih limfnih čvorova). Za vrijeme zračenja bolesnice su primale dva ciklusa u razmaku od 28 dana ciklofosfamida i 5-fluorouracila sa ili bez tamoksifena; nakon zračenja slijedećih šest ciklusa dodavan je metotreksat ili doksorubicin. Ukupno preživljenje i preživljenje bez distalnih metastaza, nakon 10 godina, bilo je 79%, 82% i 66%, ovisno o statusu aksile (N0, 1-3 N+, 4 i više N+).

Fowble i sur. iznose da se nakon 10 godina recidiv dojke pojavio u 9% bolesnica (443) koje su primile, uz radioterapiju, i kemoterapiju, za razliku od 13% recidiva u bolesnica (1126) bez kemoterapije (17).

Uloga tamoksifena u smanjenju istostranog recidiva karcinoma dojke objavljena je u nekoliko studija. Nedavno je procijenjen utjecaj adjuvantne terapije tamoksifena na pojavu recidiva i kozmetskog rezultata i nuspojave u 154 bolesnica s ER pozitivnim receptorima, koje su primale tamoksifen. Nakon 5 godina, recidiv se pojavio u 4% bolesnica s tamoksifenom i u 7% bolesnica koje nisu primile tamoksifen ($p = .21$). Tamoksifen je rezultirao većim smanjenjem recidiva u bolesnica s pozitivnim aksilarnim čvorovima, nego u bolesnica s negativnom aksilom. Nije bilo razlike u kozmetskom učinku skupine bolesnica s tamoksifenom ili bez, dok se edem dojke i hiperemija češće opažala u bolesnica koje su uzimale tamoksifen (23).

LITRATURA

1. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al. Local failure and margin status in early stage breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation therapy, *Ann Surg* 1993; 218:22-8.

2. Boag JW: The time scale in radiobiology. U: Radiation Research. Proceedings of the Fifth International Congress of Radiation Research. New York, Academic Press, 1975;9-29.
3. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:647-9.
4. Boyages J, Recht A, Connolly J, et al. Early breast cancer: Predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990; 19:29-41.
5. Bucholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE et al. Effect in delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993;26:23-35.
6. Chen LM, Mundt AJ, Powers C: Significance of family history in breast cancer treated with breast conservation therapy. *Breast J* 1996;2:238-25.
7. Clarke DN, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of local regional relapse in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy; Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J radiat Oncol Biol Phys*, 1985;11:137-145.
8. Danoff BF, Galvin JM, Cheng E, Broocland RK, Powlis WD, Goodman RL: The clinical application of CT scening in the treatment primary breast cancer. In Ames FC, Blumenschein GR, Montague ED (eds): *Current Controversies in Breast Cancer*, Austin, University of Texas, 1984;391-7.
9. Donegan W, Perez-Mesa CM, Watson FR: A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:529-40.
10. Fein D., Fowble B., Hanlon A., Goldstein L., Foffman J., Sigurdson E., Eisenberg B.: Race influences patterns of failure and cause - specific survival in women with Stage I-II breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:98.
11. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456.
12. Fisher ER, Sass B, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6). II Relationship of local recurrence to multicentricity. *Cancer*, 1986;57:1717-24.
13. Fisher B, Redmond C, Poisson R: Eight Year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8.
14. Fletcher GH: *Textbook of Radiotherapy*. 3rd ed. Philadelphia, Lea&Febiger, 1980.
15. Fourquet A, Ampana F, Zafani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25 year follow-up. *Int J Radiat Biol Phys*, 1989;17:719-725.
16. Fowble B, Solin LJ, Schultz D: Breast recurrence related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1992;23:933-939.
17. Fowble B., Rosser C., Hanlon A.: Conservative surgery and radiation for stages I and II breast cancer. In: Blandik, Copeland EM (ed.): *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* (2nd ed.) W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998;1172-1178.
18. Fowble B, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH: The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:23-33.
19. Fowble B., Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL: Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:703-10.
20. Glick JH, Fowble BL, Haller DG, et al. Integration of full dose adjuvant chemotherapy with definitive radiotherapy for primary breast cancer: A four year update. Interaction of radiation therapy and chemotherapy. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988; 6: 297-301.
21. Gray LH, Conger AD, Elbert M: The concentration of oxygendissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-648.
22. Greco FA, Brereton HD, Kent H, et al. Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med* 1976;85:294-8.
23. Hagan MP, Mendehall NP: Adjuvant radiotherapy after modified radical mastectomy. In: Bland KI, Copeland EM (ed): *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. (2nd ed.), WB Saunders Co, Philadelphia, 1998;1160-1171.
24. Haffy B, Fisher D, Rose M, et al. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: A cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9: 997-1003.
25. Haffy BG, Wilmarth L, Wilson L, et al. Adjuvant systemic chemotherapy and hormonal therapy effect on local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Cancer* 1994; 73:2543-8.
26. Hall EJ: *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia, JB Lippincott, 1994;16-24.
27. Hartsell WF, Racine DC, Griem KL et al. Delaying the initiation of intact breast irradiation for lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995; 26: 2497-503.
28. Haveman J: Enhancement of radiation effect by hyperthermia. In: Anghileri JD, Rober JJ, eds. *Hyperthermia in Cancer Treatment*. Boca Raton, Fla, CRC Press, 1986;169-82.
29. Host H, Braenhovd IO, Loeb M: Postoperative radiotherapy in breast cancer: Long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986;12:727-32.
30. Khan FM: *The Physics of Radiation Therapy*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1994; 78-90.
31. Krajina Z, Bistrovic M, Purišic A, Viculin T. Osnove radioterapije. U: M.Turić, Kolarić K., Eljuga D.: *Klinička onkologija*, Nakladni zavod Globus, Zagreb, 1996;197-209.
32. Krajina Z., Mihelčić Z., Budišić Z., Podolski P., Živković M.: Uloga zračenja u poštednom liječenju raka dojke. *Libri Oncol*, 1993;Vol 22, No 3, Suppl. 1:291-7.
33. Kurtz JM, Spitalier JM, Brandone H, et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *INT J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988;15:271-6.
34. Kurtz JM, Jacquemier J, Amarlic R, et al. Risk factors of breast recurrence in pre- and postmenopausal patients with ductal cancers, *Cancer*, 1990;65:1867-78.
35. Levitt SH, Fletcher GH: Adjuvant radiation therapy for primary management of apparently regionally confined breast cancer. U: K.I. Bland, E.M. Copeland: *The Breast*. Second Edition 1998;Vol 2:1153-71.
36. Lindley R, Bulman A, Parsons P, et al. Histologic featured predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989; 105:13-20.
37. Lippman ME, Lichter AS, Edwards BK, et al. The impact of primary irradiation treatment of localized breast cancer on the ability to administer systemic adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2:1-27.
38. Mate TP, Carter D, Fisher DB, et al. A Clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and stage II breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1995-2002.
39. Nixon A, Recht A, Neuberger D et al.: The relationship between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:17-21.
40. Nixon A, Neuberger D, Hayes D, et al.: The relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
41. Nixon AJ, Gage I, Connolly JL, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome for patients with early stage breast cancer treated with breast conservative therapy (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 210.
42. Overmoyer B., Fowble B., Solin L., Goldstein L., Glick J: The long term results of conservative surgery and radiation with concurrent chemotherapy for early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* 1992;11:90.
43. Parsons JT, Bova FJ, Million RR: A reevaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1645-52.
44. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Lewitt SH: Breast: Stage I. i II. Tumors. In: Perez CA, Brady LW (Ed.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2nd Ed., JB Lippincott Co, Philadelphia, 1992;877-947.
45. Peterson M, Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ: Family history status as a prognostic factor for women with early stage breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *Breast J* 1995;1:202-9.
46. Recht A, Come SE, Harris JR. Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for patients with early stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 1992;2:107-15.

47. Recht A, Come SE, Hendreson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer, *N Engl J Med*, 1996;334:1346-61.
48. Recht A, Come SE, Gelman RS, et al: Inegration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early stage, node positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991;9:1662-7.
49. Recht A, Connolly JL, Schmitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:3-10.
50. Romestaing P, Carrie C, Ardiat JM, et al. Conservative treatment of small breast cancer. Relevance of boost after 50 Gy on the whole breast. Preliminary results of a randomized trial. In *Proceedings of the 17th International Congress of Radiation Oncology, Paris 1989*;55.
51. Salter MM, Jennelle R: *Radiotherapeutic Management of Breast Cancer*. U: R.E.Blackwell, J.C.Grotting: *Diagnosis and Management of Breast Disease*. Blackwell Science, Massachusetts, USA, 1996;275-304.
52. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R: The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.
53. Slotman B, Meyer O, Njo K et al: Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radioth Oncol* 1994;30:206-12.
54. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
55. Veronesi U, Valagussa P: Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981;47:170-5.
56. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J: Radiation therapy in in operable breast cancer: Results from the Stockholms trial on adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:533-7.
57. Withers HR, Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985;55:2086-95.
58. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*, 1988;27:131-46.

RADIOTHERAPY - RADIOBIOLOGICAL AND FISCAL BASES, THERAPY OF BREAST CANCER

Zdenko Krajina
Osijek Clinical Hospital

ABSTRACT

Radiation therapy has an integral role in the curative treatment of breast cancer. After conservative surgery for ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma, radiation therapy of the breast improves the likelihood of locoregional freedom from disease and thereby anchors the long-term possibility of breast preservation. After mastectomy, in carefully selected patients, locoregional radiation therapy will reduce the risk of recurrence and possibly prolong survival. Therefore, clinicians caring for patients who have breast cancer require a clear understanding of the pertinent principles of radiation therapy: selection criteria, techniques of treatment, beneficial results, and side effects.

Key words: breast cancer, radiotherapy, radiobiological and fiscal bases