

25 let razvoja radioterapije raka dojk

Tanja Marinko, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radioterapijo

Povzetek

Izjemen tehnološki napredek na področju radioterapije v zadnjih 25 letih je omogočil, da se je tudi radioterapija raka dojk v tem obdobju zelo spremenila. Največje spremembe so se zgodile na področju načrtovanja in izvedbe radioterapije, ki je prešla iz obdobja dvodimenzionalne (2D) radioterapije v obdobje veliko bolj natančne in nadzorovane tridimenzionalne (3D) radioterapije. Moderni obsevalni aparati, ki jih imamo na voljo, nam omogočajo ne samo 3D radioterapije, ki je trenutno v radioterapiji raka dojk prevladujoča tehnika, ampak tudi vse najbolj napredne tehnike obsevanja: IMRT (intenzitetno modulirana radioterapija), VMAT (volumetrična modulirana ločna terapija) in stereotaktično obsevanje.

V zadnjih 25 letih so se nekoliko spremenile tudi indikacije za obsevanje, vendar bistveno manj kot tehnika obsevanja raka dojk. Glede na rezultate raziskav po letu 2015 obsevamo skoraj vse bolnice, ki imajo prisotne zasevke v pazdušnih bezgavkah. Spremenilo se je tudi obsevano področje. Danes pri lokoregionalnem obsevanju v obsevano področje pogosto vključimo tudi parasternalne bezgavke. Dodatek doze na ležišče tumorja danes s pomočjo modernih načrtovalnih računalniških programov večinoma apliciramo že med samim obsevanjem cele dojke, kar imenujemo SIB (sočasni integrirani boost), medtem, ko smo dodatek doze včasih vedno aplicirali šele po obsevanju cele dojke.

Moderno zdravljenje z obsevanjem je bolnici povsem prilagojeno, tako glede tehnike obsevanja kot glede obsevanega področja ter predpisanega odmerka sevanja.

Tehnika obsevanja raka dojk

Obsevanje je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja raka dojk. To svojo pomembno vlogo ohranja nespremenjeno že vseh 25 let. Raziskave so namreč pokazale, da pri zgodnjem raku dojk s pooperativnim obsevanjem ne glede na vrsto operacije izboljšamo preživetje bolnic, poleg tega pa bistveno zmanjšamo možnost lokalne in regionalne ponovitve bolezni. Pri radioterapiji je zavedanje, da poleg uničenja tumorja lahko poškodujemo tudi zdrava tkiva, bistveno gibalno razvoja. Tako smo bili v zadnjih dveh desetletjih priča izjemnemu napredku na področju obsevalnih aparatov, računalniških programov za izdelavo obsevalnega načrta ter slikovnih načinov preverjanja ustreznosti lege bolnika pred začetkom obsevanja. Konec prejšnjega tisočletja smo bolnice z

rakom dojč večinoma obsevali na kobaltnih obsevalnih aparatih, ki so jih nato postopno zamenjali sodobni linearni pospeševalniki in s tem omogočili modernizacijo celotnega postopka načrtovanja in izvedbe obsevanja. Tako smo leta 2007 na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) postopno prešli iz 2D tehnike obsevanja v 3D tehniko, ki smo jo za obsevanje dojč oziroma prsne stene bolnic z rakom dojč dokončno uvedli leta 2009, za lokoregionalno pooperativno obsevanje pa leta 2012 in je še danes prevladujoča obsevalna tehnika dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojč. Obsevalni načrt, ki ga izdelamo s pomočjo računalniških planirnih programov, nam prikazuje porazdelitev obsevalne doze na vse vrisane strukture, tako na tarčne volumne kot na rizične organe. Pri izdelavi obsevalnega načrta zelo natančno upoštevamo različne dozne omejitve na zdrava tkiva in poiščemo tisto kombinacijo žarkovnih snopov, ki kar v največji meri zagotavlja, da bo nastalo visokodozno območje omejeno samo na tarčo in da se bo izognilo zdravim tkivom in organom v okolici. Sodobni linearni pospeševalniki nam s pomočjo dodatnih slikovnih možnosti, ki jih imajo, danes omogočajo tudi zelo natančno preverjanje ustreznosti položaja bolnika na obsevalnem aparatu pred samo izvedbo obsevanja, kar imenujemo slikovno vodena radioterapija ali IGRT (image guided radiotherapy). Razvoj modernih linearnih pospeševalnikov je poleg 3D radioterapije omogočil še bolj kompleksne obsevalne tehnike, kot sta IMRT (angl. intensity modulated radiotherapy, intenzitetno modulirana radioterapija) in VMAT (angl. volumetric modulated arc therapy, intenzitetno modulirana radioterapija). Danes tehniki IMRT oziroma VMAT uporabljamo pri bolj kompleksnih primerih, predvsem za izvedbo lokoregionalnih dopolnilnih obsevanj pri bolnicah z rakom dojč.

Pri bolnicah, ki obsevajo levo dojko ali prsno steno, smo še posebno pozorni na odmerek sevanja, ki ga prejme srce, saj anatomsko leži blizu obsevanega področja. Že sama 3D tehnika obsevanja nam omogoča veliko boljši nadzor nad sevalnim odmerkom, ki ga prejme srce, kot pa predhodna 2D tehnika. Z namenom, da bi dozo sevanja, ki jo prejme srce, še bolj zmanjšali, smo leta 2016 uvedli tehniko obsevanja v zadržanem globokem vdihu (angl. DIBH - deep inspiration breath hold). Ko bolnica globoko vdihne, se srce odmakne od prsne stene oziroma dojke, ki jo nameravamo obsevati, ter s tem omogoči, da žarkovne snope lažje usmerimo v tarčo mimo srca.

Spremenila se je tudi tehnika obsevanja ležišča tumorja, ki ga moramo pri nekaterih bolnicah obsevati z višjo dozo, kot pa jo prejme preostali del operirane dojke. Sodobni planirni sistemi in aparati nam omogočajo, da lahko na posamezni del obsevanega področja istočasno usmerimo višjo dozo kot na preostali del, kar imenujemo SIB (simultani integrirani boost). To za bolnico pomeni krajši cikel vseh obsevanj, saj smo pred to tehniko ležišče tumorja vedno obsevali po zaključenem obsevanju dojke.

Tudi na področju paliativnega obsevanja bolnic z rakom dojč so se tehnike obsevanja v zadnjih dveh desetletjih spremenile oziroma posodobile. Pred

dvajsetimi leti smo na OI za bolnike z možganskimi tumorji oziroma zasevki v možganih uvedli stereotaktično obsevanje (angl. SRS - stereotactic radio-surgery, stereotaktična radiokirurgija), zelo natančno, visokodozno, ablativno vrsto radioterapije. Moderni aparati danes omogočajo stereotaktično obsevanje več zasevkov hkrati, kar za bolnico pomeni bistveno krajši čas obsevanja. Leta 2016 smo na OI uvedli še stereotaktično obsevanje (angl. SBRT – stereotactic body radiotherapy, stereotaktična radioterapija telesa) tumorjev v pljučih, danes pa izvajamo SBRT tudi na hrbtenici, jetrih in kosteh.

Indikacije za obsevanje

V zadnjih dveh desetletjih so se nekoliko spremenile tudi indikacije za obsevanje bolnic z rakom dojke, a ne tako pomembno, kot sama tehnika obsevanja. Tako še vedno obsevamo večino bolnic po ohranitveni operaciji dojke. Po mastektomiji obsevamo vse bolnice, ki imajo več kot štiri pozitivne bezgavke v ipsilateralni pazduhi, kar velja že dve desetletji. Leta 2014 objavljena metaanaliza je pokazala, da imajo dobrobit v preživetju tudi bolnice z 1–3 pozitivnimi bezgavkami v pazduhi, še posebej mlajše bolnice in tiste s slabimi prognozičnimi dejavniki, tako od leta 2014 obsevamo tudi te bolnice.

Tako kot pri drugih rakih se je tudi pri metastatskem raku dojke v zadnjih letih pojavila nova kategorija, tako imenovana oligometastatska bolezen. Pri oligometastatski bolezni gre za majhen obseg razsejane bolezni, ki ima glede na trenutne rezultate raziskav s pomočjo lokalne ablativne terapije lahko boljši izhod zdravljenja. Če velikost in anatomska lega zasevkov to dopuščata, jih torej zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem. Na področju obsevanja oligometastatske bolezni pri bolnicah z rakom dojke je še veliko odprtih vprašanj, na katere bodo dali odgovore rezultati raziskav, ki trenutno potekajo.

Obsevano področje in odmerek sevanja

V zadnjih dveh desetletjih so se pojavile tudi novosti v obsegu obsevanega področja. Izkazalo se je da je pri nekaterih bolnicah po ohranitveni operaciji treba v obsevalno polje zajeti tudi parasternalne bezgavke, saj to pomembno izboljša preživetje. Po drugi strani se je izkazalo, da lahko pri nekaterih bolnicah po ohranitveni operaciji varno in enako učinkovito obsevamo samo del dojke, kar imenujemo delno obsevanje dojke.

Na področju obsevalnih odmerkov, ki jih danes uporabljamo v dopolnilnem obsevanju bolnic z rakom dojke, pa se na nek način vračamo v preteklost. Če je še pred dobrimi desetimi leti prevladovala obsevalna shema 25 x 2 Gy, smo v prejšnjem desetletju na podlagi rezultatov raziskav vse bolj uporabljali tako imenovane hipofrakcionirane obsevalne sheme. V zadnjih letih objavljeni rezultati raziskav kažejo, da je hipofrakcionirana radioterapija enako učinkovita in varna kot radioterapija s standardno frakcionacijo, tako pri obsevanju

dojke ali prsne stene kot pri lokoregionalnem obsevanju. Še več, rezultati raziskav kažejo, da lahko pri nekaterih bolnicah za dopolnilno obsevanje enako učinkovito uporabimo tudi zelo kratek režim obsevanja, kot na primer 5 x 5,2 Gy v petih zaporednih dneh. Glede na to, da se je hipofrakcionirane režime uporabljalo konec prejšnjega stoletja, takrat še v kombinaciji s kobaltnimi obsevalnimi aparati, smo se na tem področju s pomočjo modernih linearnih pospeševalnikov, ki višje doze sevanja kopičijo globlje pod kožo kot kobalt, ter s pomočjo deeskalacije skupnega sevalnega odmerka na moderniziran in z raziskavami preverjen način vrnili v preteklost.

Zaključek

Tehnološki razvoj je omogočil, da je moderna radioterapija v primerjavi z načinom zdravljenja pred 25 leti izjemno natančno načrtovana in vodena. To omogoča natančnejše in veliko bolj nadzorovano ščitenje zdravih tkiv pred sevanjem, dobro pokritost tarče ter zelo natančen nadzor velikosti sevalnega odmerka in področja, ki ga obsevamo.

Literatura

1. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Dostopno na : https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-1220.
3. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16.
4. Gradishar W J, Moran M S, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 691-722.
5. Palma D A, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2830-2838.