

## RADIOTHERAPY IN BREAST CARCINOMA

BERNAT P, GONTOVA B

### RÁDIOTERAPIA KARCINÓMU PRSNÍKA

#### Abstract

**Bernat P, Gontova B:**  
**Radiotherapy in breast carcinoma**  
 Bratisl Lek Listy 2000; 101 (4): 209–212

Radiotherapy plays an important role in the treatment of breast carcinoma. It becomes even more significant in the era of breast-preserving conservative surgical therapy. Similarly, screening and early diagnosis shift the therapy of breast carcinoma into the field of local therapy, which usually is a characteristic feature of radiotherapy. Radiotherapy is applied as primary treatment in primary processes or tumor bed and lymphatic drainage, as a secondary therapy in locoregional recurrences, and as a palliative therapy in metastases. It can be preoperative or postoperative – adjuvant. External radiotherapy is frequently combined with brachytherapy. The main aim is to prevent the origin of locoregional recurrences and to improve the quality of life and survival of patients. In the effort to use the potential of technology and personnel, we have introduced the isocentric half-beam technique, which makes the daily setting of patient more precise, reduces the risk of local recurrences and that of overdose in the site of the connection of irradiation fields. (Tab. 1, Fig. 2, Ref. 4.)

**Key words:** breast carcinoma, radiotherapy, external radiotherapy, brachytherapy, isocentric half-beam technique.

Práca vychádza z dlhoročných poznatkov o zlepšení liečebných výsledkov karcinómu prsníka rádioterapiou, hlavne z hľadiska miery lokálnej kontroly, na základe poznania mechanizmu účinku žiarenia na tumor a zdravé tkanivo, rádiobiologických vlastností žiarenia, podstaty a ciest šírenia uvedenej choroby a vyššej efektivity kombinácie viacerých liečebných modalít.

Cielom práce je podať súhrnný prehľad o indikáciách, spôsobe, druhoch a technikách rádioterapie pri karcinóme prsníka.

Podľa retrospektívneho súboru 356 vôbec neliečených pacientok s karcinómom prsníka v rokoch 1805–1933 udávajú Bloom a spol. 10-ročné prežívanie len v 3,6 %. Naproti tomu Zafrani a spol. na súbore 1984 pacientok liečených akýmkoľvek spôso-

#### Abstrakt

**Bernát P, Gontová B.:**  
**Rádioterapia karcinómu prsníka**  
 Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 4, s. 209–212

Rádioterapia má dôležitú úlohu v liečbe karcinómu prsníka. Jej význam ešte stúpa v ére konzervatívnej prsník zachovávajúcej chirurgickej liečby. Aj skrining a diagnostika včasných štádií posúva liečbu karcinómu prsníka do oblasti lokálnej terapie. Rádioterapia sa aplikuje ako primárna na primárny proces alebo lôžko tumoru a lymfatickú drenáž, ako sekundárna na lokoregionálne recidívy a ako paliatívna na metastázy. Môže byť predoperačná alebo pooperačná — adjuvantná. Často sa kombinuje externá rádioterapia s brachyterapiou. Hlavným cieľom rádioterapie je zabrániť vzniku lokoregionálnej recidívy a skvalitniť a predĺžiť život pacientok. V snahe využiť technický a personálny potenciál sme zaviedli izocentrickú „half-beam“ techniku, ktorá spresňuje denné nastavenie pacienta, znižuje riziko vzniku lokálnych recidív a predávkovania v mieste spájania ožarovacích polí. (Tab. 1, obr. 2, lit. 4.)

**Kľúčové slová:** karcinóm prsníka, rádioterapia, externá rádioterapia, brachyterapia, izocentrická „half-beam“ technika.

bom roku 1989 udávajú mieru 10-ročného prežívania 60–90 % podľa spôsobu liečby.

Možnosti liečby karcinómu prsníka v súčasnosti sú rozmanité: — chirurgia, ktorá je vo včasnejších štádiách metódou voľby a môžeme ju rozdeliť na výkony zachovávajúce prsník (probatórna excízia, široká lokálna excízia alebo tylektómia, lumpektómia, parciálna mastektómia, segmentálna mastektómia a kvadrantektómia), mastektómie (radikálna, totálna) a lymfadenektómie, — rádioterapia, o ktorej sa v tejto práci hovorí, — chemoterapia, — hormonoterapia,

Department of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Bratislava. [bl@fmed.uniba.sk](mailto:bl@fmed.uniba.sk)

**Address for correspondence:** P. Bernat, MD, Dpt of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Klenova 1, SK-833 10 Bratislava 37, Slovakia. Phone/Fax: +421.7.5477 1789

Rádioterapeutické oddelenie Národného onkologického ústavu v Bratislave

**Adresa:** MUDr. P. Bernát, Rádioterapeutické oddelenie NOÚ, Klenová 1, 833 10 Bratislava 37.

**Tab. 1. Results of randomized trials comparing mastectomy to conservative surgery with radiotherapy in early stages of breast cancer. Tab. 1. Výsledky randomizovaných štúdií porovnávajúce mastektómiu a konzervatívnu chirurgiu s rádioterapiou u včasných štádií karcinómu prsníka.**

Study	No. of pts	Survival	Mastectomy	Conser. therapy +radiotherapy
Štúdia	Počet pac.	Prežívanie	Mastektómia	Konz.chir + RT
Milano	701	10r	76%	79%
WHO	179	10r	80%	70%
NSABP	1219	8r	71%	76%
NCI,US	237	8r	79%	85%
Denmark	859	6r	82%	79%
EORTC	847	?	rovnaké	

- imunoterapia,
- nové postupy (inhibitory neoangiogenézy, monoklonálne protilátky, géňová terapia),
- podporná liečba.

Rádioterapiu, ktorá je druhou najstaršou metódou liečby, môžeme podľa spôsobu a časovania rozdeliť na:

- *primárnu rádioterapiu*, ktorú delíme na:
  - pooperačnú (adjuvantnú) po uvedených chirurgických výkonoch,
  - predoperačnú, často kombinovanú s chemoterapiou pri primárne inoperabilných alebo lokálne pokročilých nádoroch prsníka, — definitívnu, samu alebo v kombinácii s inými liečebnými modalitami pri lokálne pokročilom karcinóme a v prípade interných kontraindikácií operačného výkonu alebo odmietnutia operácie,
- paliatívnu s cieľom odstrániť krvácanie, zápach, ulceráciu v zanedbaných prípadoch;
- *rádioterapiu lokálnych recidív* — sekundárnu;
- *rádioterapiu metastatického, diseminovaného ochorenia* — zriedkavo s kuratívnym zámerom.

*Pooperačná rádioterapia* je najčastejším typom ožarovania pri karcinóme prsníka. Jej prvoradým významom a cieľom je zabránenie alebo zníženie počtu lokálnych a lokoregionálnych recidív, a tým aj zvýšenie kvality života, čo nemožno dosiahnuť systémovou liečbou. Druhým cieľom je predĺženie prežívania. Doterajšie práce uvádzali, že lokálna rádioterapia nepredlžuje prežívanie, hoci novšie práce naznačujú, že to nemusí byť vždy tak (Ragaz a spol., 1999). Incidencia lokoregionálnych recidív závisí od postihnutia lymfatických uzlín (veľkosti, počtu, extrakapsulárneho prerastania), veľkosti a lokalizácie primárneho tumora, stupňa bunkovej diferenciácie, infiltrácie kože a hlbokoj fascie a invázie do lymfatických a krvných ciev. Mechanizmus vzniku lokálnych recidív je rôzny: neadekvátny chirurgický výkon (tesné alebo pozitívne resekčné okraje), retrográdna diseminácia tumoróznych buniek v interkostálnych cievach a hematogénna diseminácia. Po operácii s následnou rádioterapiou je percento lokálnych recidív 2—11 %, kým po samom chirurgickom výkone 14—37 %. Pokiaľ už lokálna recidíva vznikne, je 5-ročné prežívanie 12—50 % podľa rôznych zdrojov a vzdialené metastázy vzniknú u 2/3 pacientov.

*Rádioterapia v liečbe včasných štádií* — T1, T2 — low risk. Metódou voľby je konzervatívny chirurgický výkon s následnou lokálnou rádioterapiou. Výber pacienta ovplyvňujú nasledujúce faktory: — faktory pacienta (gravídita, vek, preferencie pacientky, kolagenózy, hlavne vaskulárne, iné medicínske podmienky), — faktory klinické (veľkosť tumora v pomere k veľkosti prsníka, výtok z bradavky, m. Paget, lokalizácia tumora, mnohopočetné palpovateľné lézie, rádiologický dôkaz difúznej choroby alebo multicentricity, predchádzajúca rádioterapia), — faktory histopatologické (mikroskopicky pozitívne resekčné okraje, extenzívny intraduktálny komponent).

*Po každom výkone zachovávajúcom prsník má nasledovať rádioterapia.* Výnimkou môžu byť pacientky postmenopauzálné s tumorom menším ako 1 cm, dobre diferencovaným a negatívnymi axilárnymi uzlinami. Rádioterapia pozostáva z externej rádioterapie na celý prsník a „boostu“ na lôžko tumora alebo jazvu alebo oboje. Externá rádioterapia sa aplikuje vysokoenergetickým fotónovým žiarením alebo gamažiarením lineárneho urýchľovača alebo kobaltu 60 z 2 tangenciálnych polí. Na dosiahnutie homogenity prežiarenia modelujeme izodózy pomocou kompenzátorov, bolusov a klinových filtrov. Celková dávka je 45,0—50,4 Gy za 5—6 týždňov dennou frakciáciou 1,8—2,0 Gy/frakciu 5-krát týždenne. Lymfatickú drenáž ožarujeme podľa neskôr uvedených kritérií. „Boost“ má redukovať počet recidív pri dobrom kozmetickom efekte. Od použitia fotónov sa upustilo a na „boost“ používame buď elektróny v TD 10,0 Gy alebo intersticiálnu brachyterapiu v dávkach 10,0—15,0 Gy v 1—3 frakciách pri HDR brachyterapii alebo 25,0—30,0 Gy v 1 frakcii pri LDR brachyterapii. Od „boostu“ môžeme upustiť pri tumoroch do veľkosti 1 cm, G1 a NO. Výsledky takéhoto postupu sú porovnateľné s výsledkami po samej mastektómii (tab. 1). V prípade rizika lokálnej recidívy alebo diseminácie sa aj po mastektómii indikuje rádioterapia.

*Rádioterapia po mastektómii* sa indikuje v prípade veľkého primárneho tumoru, infiltrácie kože a svaloviny, peritumoróznej invázie do ciev, nízkeho stupňa diferenciácie, tesných alebo pozitívnych resekčných okrajoch a 4 alebo viac pozitívnych lymfatických uzlinách. Homolaterálna hrudná stena sa ožaruje štandardne z dvoch tangenciálnych polí X-lúčmi lineárneho urýchľovača s energiou 4—6 MeV alebo gamažiarením kobaltu. Výnimkou sú anatomické pomery, napr. plochý hrudník, keď aplikujeme 1 priame poľe elektrónmi s energiou 6—9 MeV. Celková dávka 45,0—50,0 Gy za 4,5—5 týždňov je v adjuvantnej intencii dostatočná. V prípade vysokého rizika diseminácie je možná kombinácia s hormonoterapiou alebo chemoterapiou. Nie je dôležité, či sa liečba začne chemoterapiou alebo rádioterapiou, dôležité je začať s rádioterapiou najneskôr 16 týždňov od operácie.

*Rádioterapia lokálne pokročilého karcinómu* (T3, T4, N1—N2, M1 — supraklavikula, mastitis carcinomatosa — inflammatory breast cancer alebo flogoid) sa aplikuje v kombinácii s inými liečebnými modalitami a základný algoritmus znázorňuje obrázok 1.

*Rádioterapiu na spádovú drenáž* (axilárne a supraklavikulárne lymfatické uzliny) aplikujeme v prípade zvýšeného rizika regionálnej recidívy a nie rutinne. Indikácie sú: 4 a viac pozitívnych LU, viac ako 50 % pozitívnych LU, pozitívny apex axily — III. etáž, extrakapsulárne šírenie, intravaskulárna propagácia, neoperované pacientky, inoperabilné pacientky a prípad, keď sa axilárna disekcia nerobila, alebo bola nedostatočná. Ožarujeme 1 priamym alebo 2 protifľahými poľami v dávke 45,0—50,0 Gy, pri ex-

trakapsulárnom šírení s „boostom“ do 50,0—54,0 Gy a pri veľkej reziduálnej chorobe 60,0 Gy.

*Paliatívna rádioterapia* je nedeliteľnou súčasťou komplexnej liečby recidivujúcej alebo diseminovanej choroby a často prináša dobrý efekt a zlepšuje kvalitu života pacientok.

Aplikuje sa buď na prsník alebo hrudnú stenu pri lokálnej recidíve (fotóny, elektróny, brachyterapia) alebo na orgánové metastázy (mozog, pľúca, pečeň a iné), prípadne na skeletové metastázy, kde sa dosahuje dobrý antalgický efekt. Štandardnou dávkou paliatívnej rádioterapie je hypofrakcionálny režim 10—13 frakcií á 3,0 Gy, ale jednotlivá dávka je 3,0—10,0 Gy/frakciu.

V súčasnosti sa možnosti a výsledky liečby karcinómu prsníka stále zlepšujú, a to zavádzaním nových techník ožarovania, nových liečebných postupov, nových frakcionálnych režimov (hyperfrakcionácia, akcelerovaná rádioterapia, kontinuálna hyperfrakcionovaná akcelerovaná rádioterapia, hypofrakcionácia), nových kombinácií viacerých liečebných modalít (sekvenčná, konkomitantná, alternujúca rádiokemoterapia) a v poslednom čase konformálnej rádioterapie.

#### Izocentrická „half-beam“ technika ožarovania

Rádioterapia za posledné roky prešla výraznými zmenami, ktoré sa týkajú hlavne nových poznatkov, najnovších liečebných postupov, nových frakcionálnych režimov, kombinácie externej terapie s brachyterapiou a v neposlednom rade aj prístrojovou inováciou, ktorá umožňuje zavedenie nových precíznych techník do klinickej praxe. Izocentrická „half-beam“ technika ožarovania patrí medzi tieto najmodernejšie techniky.

„Half-beam“ metóda sa používa pri kompletnom ožarení hrudnej steny a spádových LU. Cieľom zavedenia tejto metódy do klinickej praxe na našom oddelení bolo znížiť riziko lokálnych recidív, postradiačných reakcií a využiť naše prístrojové vybavenie. Metóda využíva:

1. nezávislé asymetrické clony lineárneho urýchľovača: ich výhodou je bezproblémové spájanie poľa ožarujúceho nadkľučku a dvoch tangenciálnych polí ožarujúcich hrudnú stenu bez toho, aby v oblasti spojenia došlo k predávkovaniu alebo poddávkovaniu ožarovanej oblasti;

2. izocentrické nastavenie: jeho výhodou je to, že počas celého ožarovania viacerými poľami centrálny lúč mieri do jedného bodu —

izocentra, pacient nemení svoju polohu, čo má významný vplyv na presnosť ožarovania cieľového objemu a jeho reproducibilitu (obr. 2A).

Spojením použitia asymetrických clón s izocentrickým nastavením dostávame veľmi sofistikovanú liečebnú techniku, ktorá vyžaduje náročnú prípravu, zvýšené nároky na erudovanosť personálu a prístrojové vybavenie. Na druhej strane jej pozitívami sú presná dávková distribúcia, rýchle nastavenie a ožarovanie pacienta a následne jeho presná denná reproducibilita, presné spájanie jednotlivých polí a znížené riziko vzniku lokálnej recidívy a postradiačnej reakcie.

Aplikácia tejto metódy je limitovaná použitím simulátora, plánovaním ožarovania prostredníctvom CT rezov pacienta a plánovacieho systému s 3D plánovaním a lineárneho urýchľovača s asymetrickými clonami (obr. 2B,C). Z uvedeného je zjavné, že tento liečebný postup možno použiť len na dobre technicky a personálne vybavených rádioterapeutických pracoviskách.

#### Diskusia

Niektoré špeciálne druhy karcinómov prsníka si vyžadujú osobitný prístup a často aj osobitné techniky rádioterapie.

*Duktálny karcinóm in situ — DCIS*. Ide väčšinou o multifokálne ochorenie s kalcifikátmi. Vzhľadom na časté lokálne recidívy a prechod do invazívneho karcinómu, ako aj multicentricitu v 27—80 % podľa histologického typu (solídny 27 %, komedokarcinóm 37 %, papilárny 40 %, mikropapilárny až 80 %) sa po limitovanom chirurgickom výkone prikláňame k externej rádioterapii na prsník v dávke 45,0—50,0 Gy. Tento postup podporujú aj viaceré práce, kde sa percento lokálnych recidív po lumpektómii výrazne znižuje pridaním rádioterapie (7 %, oproti 16,4—43 % len po lumpektómii a 15—75 % po biopsii alebo excízii). „Boost“ netreba aplikovať v priaznivých prípadoch — papilárny, „no high-grade“ a malý tumor <1 cm. V štandardných prípadoch sa možno pridržať indikácií podľa klasického skóre Van Nuysa.

Kým v súčasnosti je kombinácia externej rádioterapie a intersticiálnej brachyterapie pri konzervatívnych výkonoch zachovávajúcich prsník už štandardným postupom na rozdiel od čistej externej rádioterapie v minulosti, druhým extrémom je použitie len intersticiálnej brachyterapie na lôžko tumoru v adjuvantnej intencii. Niektoré nové práce referujú o veľmi dobrých výsledkoch z hľadiska lokálnej, regionálnej alebo vzdialenej recidívy pri dobrom koz-

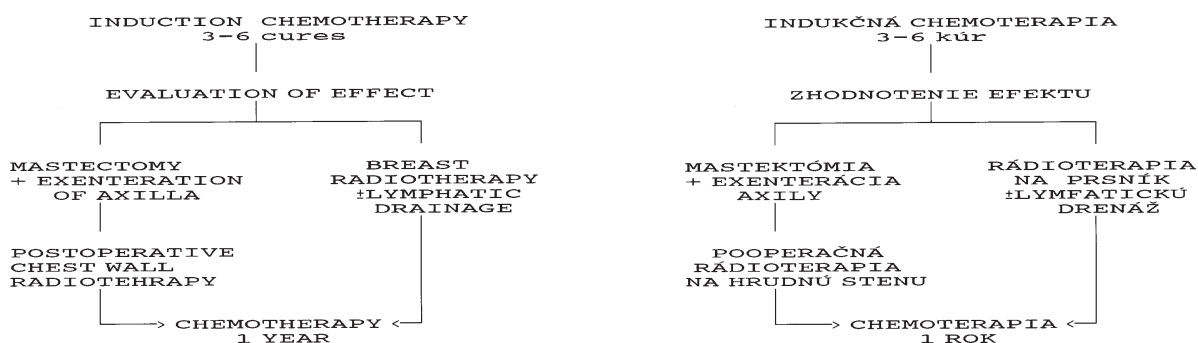


Fig. 1. Basic algorithm of advanced breast cancer management.

Obr. 1. Základný algoritmus liečby lokálne pokročilého karcinómu prsníka.

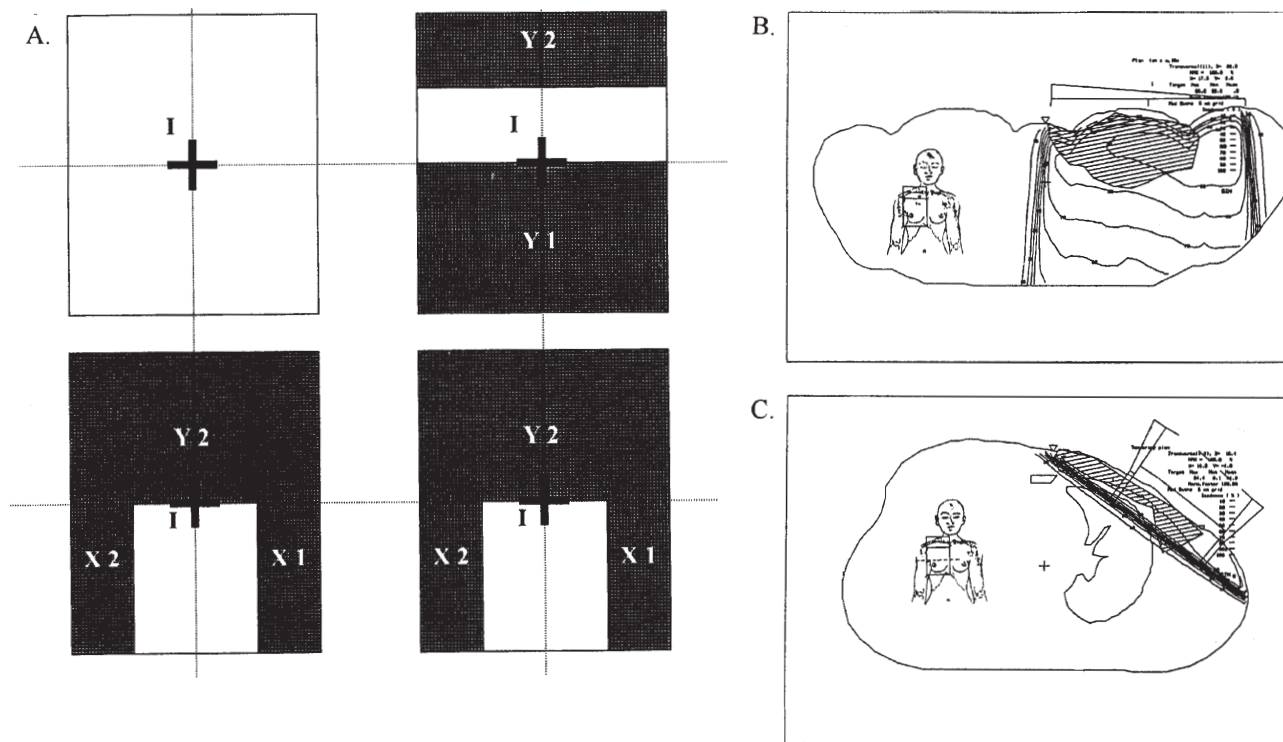


Fig. 2. A. Scheme of isocentric half-beam technique: Y1,2 — vertical jaws, X1,2 — horizontal jaws, I — isocentre, B. Isodoses of centre of supraclavicular field, the plane is marked with dotted line, C. Isodoses of tangential fields of the breast or chest wall, the plane is marked with dotted line. Obr. 2. A. Schéma izocentrickej „half-beam“ techniky: Y1,2 — vertikálne clony, X1,2 — horizontálne clony, I — izocentrum, B. Izodózový plán stredom supraklavikuly, rovina je vyznačená čiarkovane na schematickom obrázku, C. Izodózový plán stredom tangenciálnych polí na prsník alebo hrudnú stenu, rovina je vyznačená čiarkovane.

metickom efekte (Vicini a spol., 1998). Pri tejto technike treba veľkú pozornosť venovať výberu pacientov (najvhodnejší sú pacienti s tumorom <20 mm, dobre alebo stredne diferencovaným, s negatívnymi lymfatickými uzlinami a veľkosťou negatívnych okrajov >10 mm), definovaniu objemu implantátu a dózimetrickým kritériám.

Záverom možno povedať, že rádioterapia má v súčasnosti pevné postavenie v multidisciplinárnom prístupe k liečbe karcinómu prsníka a na rozdiel od doterajších tvrdení, že sice znižuje riziko výskytu lokálnych recidív, ale bez vplyvu na prežívanie, novšie randomizované štúdie potvrdili pozitívny význam rádioterapie na bezpríznakové aj celkové prežívanie pacientok (Pazdur a spol., 1999).

#### Literatúra

**Bolješiková E.:** Nové trendy v rádioterapii. Bratisl. lek. Listy, 96, 1995, č. 5, s. 452.

**DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.:** Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1993, 2747 s.

**Fletcher G.H.:** Textbook of Radiotherapy. London, Lea and Febiger 1980, 959 s.

**Lichter A.S.:** Breast Cancer. S. 1013–1045. In: Leibel S.A., Phillips T.L. (Eds.): Textbook of Radiation Oncology. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1998, 1369 s.

**Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J., Wagman L.D.:** Cancer management: A multidisciplinary approach. Medical, surgical and radiation oncology. Melville, PRR, Inc., 1999, 987 s.

**PDQ (Physician Data Query) Treatment Summaries for Physicians.** Breast Cancer. NCI, <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/pdghy.menu.html>, december 1999.

**Perez C.A., Brady L.W.:** Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1998, 2341 s.

**Ragaz J., Jackson S., Le N., Manji M., Wilson K., Olivetto I., Coldman A., Spinelli J.:** Postmastectomy radiation (rt) outcome in node (N) positive breast cancer patients among N 1-3 versus N 4 + subsets: impact of extracapsular spread (ES). Update of the British Columbia Randomized Trial. Atlanta, ASCO 1999.

**Vicini F., Kini V.R., Chen P., Gustafson G., Edmundson G., Martinez A.:** Brachytherapy alone in the treatment of selected patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. S. 299–311. In: Speiser B.L., Mould R.F. (Eds.): Brachytherapy for the 21st Century. Venendaal, Nucletron B.V. 1998, 334 s.

Received April 4, 1999.  
Accepted March 10, 2000.