Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/y6zolb40vm Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

RADIOTERAPIJA RAKA DOJKE U TRUDNOĆI

Katarina Antunac[1], Ivona Odobašić[1], Iva Andrašek[1], Martina Mikulandra[1,2], Lidija Beketić Orešković[1,2]

[1] Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Adjuvantna radioterapija raka dojke smanjuje rizik nastanka lokoregionalnog recidiva, udaljene bolesti te poboljšava preživljenje bolesnica s rakom dojke. Incidencija raka dojke u trudnoći je u stalnom porastu te je za očekivati sve veći broj trudnih bolesnica s rakom dojke kod kojih je potrebno provesti zračenje. Ionizirajuće zračenje može imati štetan učinak na plod koji je ovisan o dozi zračenja te gestacijskoj dobi fetusa u vrijeme izloženosti ionizirajućem zračenju. Trudnoća ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za provođenje radioterapije raka dojke uz pažljivo planiranje zračenja i primjenu odgovarajuće zaštite.

Ključne riječi: rak dojke, radioterapija, rak dojke u trudnoći.

Uvod

Adjuvantna radioterapija raka dojke smanjuje rizik nastanka lokoregionalnog recidiva, pojavnosti metastaza te produljuje ukupno preživljenje bolesnica s rakom dojke. Jasno, navedeni učinak nije jednak za sve podskupine bolesnica. Načelno se provodi uvijek nakon poštednog zahvata te kod postojanja metastaza u limfnim čvorovima pazuha. Provodi se nakon kirurškog zahvata te nakon kemoterapije a paralelno s hormonskom terapijom i anti-HER2 terapijom. Sa zračenjem bi trebalo započeti unutar 12 tjedana od provedenog operacijskog zahvata te unutar 6 tjedana od završetka kemoterapije.

Rak dojke u trudnoći je definiran kao rak koji je dijagnosticiran tijekom trudnoće i unutar godinu dana od poroda te je relativno rijedak. Prema literaturnim podacima rak dojke se javlja u jednoj na 3000 do 10 000 trudnoća. Opaženi porast incidencije raka dojke u trudnoći unatrag nekoliko desetljeća je vjerojatno je kombinacija porasta incidencije raka dojke u mlađoj životnoj dobi te odgađanja trudnoće, odnosno trudnoće u kasnijoj životnoj dobi.

Štetnost ionizirajućeg zračenja na plod

Trudnice bi trebale izbjegavati bilo kakve oblike zračenja, dijagnostičke ili kurativne, zbog štetnog djelovanja samog zračenja na plod. Ionizirajuće zračenje uzrokuje nastanak slobodnih radikala i oštećenja stanice što na koncu dovodi do mutacija u genomu. U nedostatku rezultata prospektivnih studija o učinku zračenja trudnice na plod, oslanjamo se na rezultate ispitivanja na životinjama, retrospektivne analize učinaka zračenja korištenog u svrhu dijagnostike na morbiditet djece te podatke o malformacijama, tumorima i smrtnosti djece koja su radijaciji bila izložena in utero tijekom incidenata kao što su nuklearna katastrofa u Černobilu te detonacije atomskih bombi u Japanu. Međutim, velik broj kongenitalnih malformacija opaženih u studijama na životinjama nije opažen i kod žrtava atomskih bombi u Japanu koje su bile in utero izložene ionizirajućem zračenju.

Učinke zračenja dijelimo na determinističke i stohastičke. Ozbiljnost determinističkih učinaka ovisi o dozi zračenja, a za njihovo pojavljivanje postoji prag ispod kojeg se ne pojavljuju. Primjeri determinističkih učinaka u još nerođenog djeteta su kongenitalne malformacije, mentalna retardacija te smrt ploda. Stohastički učinci su oni za koje ne postoji prag doze jer čak i male doze zračenja mogu izazvati te učinke, iako je vjerojatnost njihovog pojavljivanja manja pri nižim dozama. Ovdje kao primjer možemo uzeti razvoj maligne bolesti više godina nakon izlaganja zračenju. Vjerojatnost pojave zloćudne bolesti povećava se s ukupnom dozom zračenja, ali ne postoji prag ispod kojeg je rizik nula.

Među najvažnije efekte zračenja kod još nerođene djece spadaju razne fizičke malformacije poput zaostajanja u rastu, malformacije organa, mentalna retardacija, mutacija zametnih stanica te smrt. Važno je spomenuti da zračenje in utero može inducirati razvoj maligne bolesti kasnije u djetinjstvu, primjerice leukemije.

Učinak zračenja na plod, osim o dozi zračenja, ovisi o fazi trudnoće u kojoj je zračenje provedeno. Ako je izloženost bila u najranijim fazama razvoja (do 2. tjedna), može doći do nemogućnosti implantacije fetusa te do letalnog ishoda. U fazi organogeneze (2.-8. tjedan) najveća je osjetljivost fetusa na zračenje. Već pri dozama od 0,2 Gy postoji mogućnost nastanka malformacija organa u razvoju te zaostatka u rastu. U razdoblju od 8. do 25. tjedna po začeću središnji živčani sustav je osobito osjetljiv na učinke zračenja te doza od 0,1 Gy može uzrokovati smanjenje kvocijenta inteligencije. Uz izloženost dozi većoj od 1 Gy rizik nastanka teške mentalne retardacije je oko 40%.

Donji prag potencijalno «sigurne» doze nije jasno određen a plod je osjetljiviji na učinke zračenja u ranijim fazama trudnoće/ embrionalnog razvoja. Smatra se da je doza uz koju se može očekivati nastanak učinka zračenja na razvoj ploda između 0,1 Gy i 0,5 Gy tijekom prvih 14 tjedana trudnoće te barem 0,5 Gy nakon 14. tjedna trudnoće.

Nakon 25. tjedna trudnoće nije zabilježen tako značajan utjecaj zračenja na razvoj, međutim izloženost i dalje nije preporučena zbog rizika od preuranjenog poroda i mrtvorođenosti.

Uz navedene učinke zračenja koji se očituju vrlo rano, valja spomenuti i učinke koji se očituju godinama kasnije. Zbog direktnog i indirektnog oštećenja DNK u stanicama te posljedično nastanka mutacija, kod djece koja su izložena zračenju in utero postoji veća vjerojatnost razvitka maligne bolesti u djetinjstvu nego što je to zabilježeno kod neizložene djece. Tu spadaju leukemije, limfomi i tumori središnjeg živčanog sustava. Incidencija iznosi 2-3 slučaja na 1000; doza zračenja na plod od 0,01 Gy povećava rizik nastanka tumora za oko 40%. Povećan rizik nastanka tumora dječje dobi je opažen i kod korištenja dijagnostičkih pretraga u trudnoći; rizik raste 6% po Gray-u. Rizik nastanka smrtonosnog tumora tijekom života uzrokovanog zračenjem dozom od 0,01 Gy je otprilike 1 na 1700. Bez zračenja, rizik nastanka smrtonosnog tumora tijekom života je oko 1 na 5.

Naposljetku, zračenje može dovesti do već spomenute mutacije zametnih stanica koja se može manifestirati u sljedećem naraštaju.

Zračenje raka dojke u trudnoći

Kod žena fertilne dobi radioterapija se najčešće koristi u radikalnom liječenju tumora dojke, tumora vrata maternice te limfoma.

Osjetljivost fetalnih tkiva na zračenje te rizik nastanka navedenih posljedica zračenja ovisi o dozi zračenja koju primi fetus, njenom intenzitetu i distribuciji ali i stadiju trudnoće/gestacijskoj dobi fetusa.

Kod adjuvantnog zračenja raka dojke ciljni volumen zračenja predstavlja dojka/torakalna stijenka sa ili bez limfne drenaže - supraklavikularna jama, aksila, čvorovi uz unutarnju mamarnu arteriju. Uobičajena propisana doza na dojku je 46 - 60 Gy uz konvencionalno frakcioniranje dnevnom dozom od 2 Gy na dan ili ekvivalent korištenjem dnevnih doza većih od 2 Gy. S obzirom da intenzitet zračenja opada s kvadratom udaljenosti od izvora treba imati u vidu i da se plod tijekom trudnoće, radi rasta, pomiče bliže dijafragmi, odnosno ciljnom volumenu zračenja - dojci. U prvom tromjesečju trudnoće procjena je da uz zračenje dojke dozom od 50 Gy plod primi 0,04 Gy do 0,15 Gy. Ukoliko se zračenje provodi u trećem tromjesečju trudnoće, ukupna doza na fetus može dostići i 2 Gy, uz napomenu da je mali rizik nastanka kongenitalnih defekata kao posljedice zračenja u ovoj gestacijskoj dobi.

Rizik zračenja za plod određen je, dakle, parametrima zračenja te stadijem trudnoće. Doza zračenja koju primi plod ovisi o udaljenosti ploda od ciljnog volumena te veličini i lokaciji ciljnog volumena zračenja. Doza koju primi plod je posljedica unutarnjeg raspršenog zračenja, raspršenog zračenja kolimatora i blokova te curenja zračenja iz glave akceleratora. Unutarnje raspršeno zračenje ovisi o izvoru zračenja,

veličini polja zračenja te udaljenosti polja zračenja od ploda. Točna procjena doze na fetus kod lokoregionalne radioterapije moguća je korištenjem parametara zračenja i gestacijske dobi ali ovisi i o konstituciji bolesnice. Tako će doza zračenja na plod biti najniža kod visokih i vitkih bolesnica a najviša kod pretilih i niskih bolesnica. Načelno, fetalna doze ne bi trebala biti viša od 0,1 Gy što se smatra prihvatljivim tijekom prve polovine trudnoće. Tu je dozu još moguće smanjiti korištenjem dodatnih zaštita područja zdjelice/abdomena te se može smanjiti na polovinu ili čak četvrtinu korištenjem zaštite, npr 4- 5 HVL olova oko trbuha bolesnice.

Učinci zračenja kao što su mentalna retardacija te malformacije organa javljaju se kod doza na plod viših od 0,1 – 0,2 Gy a koje se uglavnom ne postižu kod zračenja tijekom trudnoće ukoliko je ciljni volumen zračenja udaljen od ploda te su poduzete mjere zaštite od zračenja koje „curi" iz glave kolimatora te raspršenog zračenja. Te mjere zaštite smanjuju i rizik nastanka tumora dječje dobi.

Vrijednu opciju predstavlja ultra hipofrakcionirano zračenje dozom od 36 Gy u 5 frakcija apliciranoj tijekom tjedan dana. Ukupna doza zračenja je manja u odnosu na konvencionalno frakcioniranje te se aplicira unutar tjedan dana što omogućuje sigurniju isporuku zračenja s obzirom na gestacijsku dob u odnosu na zračenje koje bi trajalo 3 ili 5 tjedana.

Postoje literaturni podaci o normalnom ishodu trudnoća po provedenoj radioterapiji. Kod jedne bolesnice provedeno je zračenje dojke u trećem tromjesečju trudnoće korištenjem tangencijskih polja s klinovima, energije fotona 6MeV-a, doza 50 Gy uz olovnu zaštitu od 9 mm na abdomen i olovni blok ispod dojke. Procijenjena doza na plod iznosila je 0,14 - 0,18 Gy. Druga bolesnica je zračena u prvom tromjesečju trudnoće fotonima energije 6 MeV-a tangencijskim poljima bez klinova dozom od 46 Gy. Kumulativna doza na plod procijenjena je na 0,039 Gy. Kod treće bolesnice je provedeno zračenje raka dojke u drugom tromjesečju dozom od 50 Gy. Korištena je olovna zaštita debljine 4 cm a izmjerena doza na fetus iznosila je 0,16 Gy. Bez korištenja zaštite iznosila bi 0,28 Gy.

Načelno, kod trudnica se može provesti zračenje većine tumora koji su udaljeni od zdjelice/abdomena kao što su tumori dojke, mozga, glave i vrata te supradijafragmalna Hodgkinova bolest, uz pažljivo planiranje zračenja te korištenje zaštite od zračenja. Ne preporučuje se korištenje klinova ili olovnih blokova ispod polja zračenja radi moguće raspršene doze.

Kod negravidnih bolesnica kod kojih je provedeno radikalno zračenje, preporučuje se odgoda trudnoće od godinu dana.

Ukoliko je rak dojke dijagnosticiran u zadnjem tromjesečju trudnoće, moguće je odgoditi zračenje za razdoblje nakon poroda bez značajnog ugrožavanja kontrole bolesti. Potrebno je napomenuti da zračenje izaziva i promjene bradavice i mliječnih kanalića što može bitno otežati laktaciju. Ispitivanje na 2582 bolesnice pokazalo je da je bilateralna laktacija moguća u svake četvrte bolesnice po provedenom zračenju.

Palijativno zračenje

Prilikom donošenja odluke za palijativno zračenje bolesnica s rakom dojke treba uzeti u obzir sijelo presadnice. Tako su presadnice područja zdjelici ili donjeg abdomena preblizu fetusa. Međutim, primjenom jedne doze od 8 Gy moguće je provesti sigurno zračenje koštanih sekundarizama, uključujući i lumbalne kralješke u ranoj fazi trudnoće. U kasnijim fazama trudnoće moguće je zračenje presadnica udaljenih od ploda, npr. zračenje mozga.

Stereotaksijska radioterapija

Posebno skupinu predstavljaju bolesnice s oligometastatskom bolesti kod kojih bi se mogla provesti radioterapija usmjerena ka presadnicama (metastases-directed radiation therapy). U ranoj trudnoći može se provesti stereotaksijsko zračenje sekundarizama jetre.

Zaključak

Radioterapija raka dojke tijekom trudnoće ipak nije apsolutno kontraindicirana. U slučaju da liječnik smatra da je u najboljem interesu bolesnice potrebno provesti zračenje raka dojke tijekom trudnoće, nužno je s bolesnicom raspraviti moguće rizike i štetnost i po bolesnicu i po plod u razvoju. Ukoliko se rak dojke dijagnosticira u trećem tromjesečju trudnoće, preporučuje se odgoditi zračenje za poslije poroda.

Korištenje dodatnih zaštita može znatno smanjiti izloženost ploda ionizirajućem zračenju. Prije početka zračenja potrebno je točno izračunati dozu zračenja uzimajući u obzir i anatomiju bolesnice ali i učinak dodatnih zaštita kako bi se mogle predvidjeti moguće nuspojave te dati informacije roditeljima. Doza na fetus bi trebala biti niža od praga doze za nastanak deterministčkih učinaka. Uz optimizaciju tehnike zračenja nužna je bliska suradnja s medicinskim fizičarima te timom za zaštitu od zračenja.

Literatura

1 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-333. doi:10.1016/S1470-2045(05)70169-8
2. Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*. 2000;27(6):633-645.
3. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(1):1-7. doi:10.1053/ctrv.2000.0193
4. www.uptodate.com. Pristupljeno 18. kolovoza 2024.
5. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138(1):91-99. doi:10.1001/archsurg.138.1.91
6. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(2):301-321. doi:10.1016/s0889-8545(05)70006-1

7. Antypas C, Sandilos P, Kauvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40: 995–999.
8. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Austral Radiol.* 1992;36:321–32
9. Bradley B, Fleck A, Osei EK. Normalized data for the estimation of fetal radiation dose from radiotherapy of the breast. *Br J Radiol*. 2006;79(946):818-827. doi:10.1259/bjr/16416346
10. Boere I, Lok C, Poortmans P, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;82:46-59. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001
11. Saada M, Sanchez-Jimenez E, Roguin A. Risk of ionizing radiation in pregnancy: just a myth or a real concern?. *Europace.* 2023;25(2):270-276. doi:10.1093/europace/euac158
12. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*. 1997;70:130-139. doi:10.1259/bjr.70.830.9135438
13. National Research Council (US) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V). *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: Beir V.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
14. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol*.1995;18:40–43.
15. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol*. 1997;42(3):257-264. doi:10.1016/s0167-8140(96)01884-1