

Tõenduspõhine rinnavähi kiiritusravi

Kersti Kallak¹, Peeter Padrik¹

Rinnavähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja naistel. Haigestumus on viimase paarikümne aasta jooksul suurenenud, kuid suremus järjekindlalt vähenenud, sest haigus avastatakse üha varem ja ravi on üha tõhusam. Rinnavähi ravis on kombineeritud kirurgiline, kiiritus- ja süsteemne ravi.

Kiiritusravi on lokaalne ravimeetod, mille näidustused sõltuvad teostatavast operatsioonist, kasvaja histoloogiast ja haiguse levikust. Kiiritusravi eesmärk adjuvantravina on nii lokaalse kui ka regionaalse retsidiivi vähendamine, aga ka üldise elulemuse parandamine. Rinda säilitava operatsiooni korral on vajalik kogu allesjäänud rinnakoe kiiritamine. Mastektomia järel sõltub radioterapia vajadus regionaalsete lümfisõlmede haaratusest, neoadjuvantse süsteemse ravi kasutamisel ka ravieelsest kasvaja kliinilisest levikust.

Ülevaateartiklis on esitatud rinnavähi kiiritusravi tõenduspõhised näidustused, tutvustatud uurimisel olevaid uuemaid ravitehnikaid, samas on juhitud tähelepanu ka sellele, millal kiiritusravi mitte rakendada, sest iga ravi põhjustab ka kõrvaltoimeid.

Lokaalse rinnavähi korral piirdub tuumor rinnakoega, lokoregionaalne levik tähendab juba regionaalsete lümfisõlmede kasvajalist haaratust. Rinnavähi regionaalsete lümfisõlmede hulka kuuluvad aksillaarsed, supra- ja infraklavikulaarsed ning intramammaarsed lümfisõlmed. Rinnavähki ravitakse kirurgiliselt kas rinda säästva operatsiooni (kasvaja eemaldatakse tervete kudede piires) või radikaalse mastektomiaga (kogu rinnakude eemaldatakse ühel pool koos aksillaarse lümfadenektoomiaga). Operatsiooni valik sõltub kasvaja suurusest ja levikust ning patsiendi muudest teguritest. Kuna rinnavähk levib esmalt lähimatesse regionaalsetesse lümfisõlmedesse, siis on vajalik määrata lümfisõlmede haaratus – operatsioonil võetakse uurimiseks vahimeeslümfisõlm või eemaldatakse kaenlaalused lümfisõlmed. Vahimeeslümfisõlme uuring võimaldab ühe või väikese arvu lümfisõlmede uurimisega selgitada metastaaside olemasolu ning lümfadenektoomia vajaduse. Operatsioonile järgneb vajaduse korral süsteemne ravi ja kiiritusravi (adjuvantne ravi). Ulatusliku lokoregionaalse leviku või suurema kasvaja korral võib enne operatsiooni olla vajalik süsteemne ravi (neoadjuvantne ravi), et vähendada kasvaja levikut ja suurust.

Röntgenikiired avastati 1895. aastal, teadaolev esimene kiiritusravi rinnavähi

haigele toimus juba enne järgnenud sajandi vahetust (1). Aastatega on oluliselt arenenud kiiritusravi aparatuur, ravitehnikad ja teadmised. Kiiritusravi on lokaalne ravimeetod, mille näidustused sõltuvad teostatavast operatsioonist, kasvaja histoloogiast ja haiguse levikust. Kiiritusravi eesmärk adjuvantravis on vähendada nii lokaalse kui ka regionaalse retsidiivi võimalust, aga ka pikendada üldist elulemust.

Kiiritusravi planeerimine põhineb kompuutertomograafial ja kliinilisel infol. Oluline on kiirgusdoosi võimalikult ühtlane jaotumine ja normaalsete ümbritsevate kudede minimaalne kahjustamine.

MITTEINVASIIVSETE KARTSINOOMIDE KIIRITUSRABI

Mitteinvasiivsed vähid on lobulaarne kartsinoom *in situ* (LCIS) ja duktaalne kartsinoom *in situ* (DCIS), millest võib edasi areneda invasiivne kasvaja. LCISi korral piisab üldjuhul biopsiast või vähist haaratud piirkonna eemaldamisest, kiiritusravi ei ole siin vajalik. Erandjuhuna võib histoloogiliselt agressiivsema pleomorfse alatüübi korral kaaluda radioterapiat (RT), sest sel juhul on suurem invasiivse lobulaarse kartsinoomi tekkerisk (2).

DCISi standardravi on rinda säästev operatsioon ehk lumpektoomia (kasvaja eemaldamine tervete kudede piires) koos

Eesti Arst 2013;
92(10):575–580

Saabunud toimetusse:
07.07.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
20.09.2013
Avaldatud internetis:
29.11.2013

¹ TÜ Kliinikumi
hematoloogia-onkoloogia
kliinik

Kirjavahetajaautor:
Kersti Kallak
kersti.kallak@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
rinnavähk, kiiritusravi, rinda
säilitav ravi

järgneva adjuvantse kogu rinnakoe kiiritusraviga. Ravivalikuks võib olla veel mastektomia ehk kogu rinnakoe eemaldamine. Mastektomiat kasvavajaba löikejoonega peetakse kuratiivseks raviks, RT ei ole vajalik. Lumpektoomia koos adjuvantse kiiritusraviga ning ka mastektomia üksi vähendavad lokaalse retsidiivi (LR) riski, kuid ei oma mõju elulemusele ja kaugmetastaasivabale elulemusele (3–5).

Rinda säilitava ravi (RSR) korral vähendab kiiritusravi LRi riski poole võrra. Et selgitada välja riskirühmi, kes RTst enam kasu saavad, on tehtud retrospektiivne jälgimisuuring rinda säästva operatsiooniga ravitud DCISi-patsientide hulgas. Lokaalse retsidiivi riskirühma määramisel lähtuti Van Nuysi prognostilisest indeksist (VNPI), mille puhul on arvesse võetud järgmisi tegureid: vanus, tuumori suurus, diferentseerumiseaste (G), nekroosi olemasolu, löikejoone marginaal (R). 8 aasta pikkuse jälgimisperioodi vältel tekkis lokaalne retsidiiv 0%-l madala, 21,5%-l mõõduka ja 32,1%-l suure riskiga haigetel. VNPI abil saab eristada patsiente, kellel on suurem risk retsidiiviks, seega neid, kes saaksid potentsiaalset kasu kiiritusravist (6). Metaanalüüs näitab kiiritusravi vajalikkust suure riskiga haigetel ja operatsioonipreparaadi löikejoonel mikrokoopilise residuaaltuumori korral (R1) (7). Ainult lumpektoomiat võib rakendada patsientidel, kelle haiguse retsidiiveerumise risk on hinnatud väikseks (tuumor < 10 mm, histoloogiliselt väga diferentseerunud kasvaja, eakas patsient) (8).

Kasvaja lokaalse retsidiiveerumise vähendamiseks on võimalik rakendada täiendavat kiirgusdoosi (*boost*). Lisadoos antakse tuumori looži pärast kogu rinnakoe kiiritusravi lõppemist. Uuringud näitavad, et kõrgriski haigetel ning R1 korral operatsioonipreparaadis vähendab lisadoos tuumori

lokaalse retsidiiveerumise võimalikkust (9, 10). DCISi puhul lisadoosi kasutamine on veel uurimisel.

INVASIIVSETE KARTSINOOMIDE KIIRITUSRABI

Rinda säilitav ravi (RSR)

Rinda säilitav ravi on tuumori eemaldamine tervete kudede piires ning sellele järgneb adjuvantne kogu allesjäänud rinnakoe kiiritamine haiguse võimaliku lokaalse mikrokoopilise leviku tõkestamiseks. Erinevad juhuslikustatud uuringud näitavad, et RSR on tulemuslikkusest võrdne mastektomia üldise elulemuse ja kaugmetastaaside tekkimise poolest I, II staadiumi rinnavähi korral (11–13). RT näidustused rinda säilitava ravi korral on toodud tabelis 1.

Standarddoos on summaarselt 45–50 Gy, ravi toimub 5 päeva nädalas ühekordse fraktsiooniga 1,8–2,0 Gy. Alternatiiviks on hüpofraktsioneeritud skeem kogudoosiga 42,5 Gy (à 2,66 Gy), mille eeliseks on lühem raviaeg. Mõlemad raviskeemid on hinnatud prospektiivsetes uuringutes võrdseks haigusvaba elulemuse ja üldise elulemuse, samuti kõrvaltoimete poolest.

Hüpofraktsioneeritud skeemi ei ole soovitatav kasutada vähe diferentseerunud G3-kasvajate, nooremate patsientide, mastektomiajärgse ja lümfiregioonide kiirituse korral, sest selliseid haigeid oli uuringutesse kaasatud vähe. Hüpofraktsioneeritud ravi on aktsepteeritav praegu vaid kasvaja varase staadiumiga eakamatel haigetel (14–16).

Kiiritusravi vähendab LRi riski kahel kolmandikul juhtudest, lisadoos (*boost*) vähendab riski veelgi 50% võrra. Uuringutega on tõestatud üldise elulemuse pikenemine adjuvantse kiiritusega (17). Lisadoos antakse tuumori looži pärast kogu rinnakoe kiiritusravi lõppemist, doos on 10–16 Gy (à 2 Gy). Lisadoosi saab anda kas väliskiiritusraviga (footonid, elektronid) või koesisese kiiritusravi ehk brahhüteraapiaga. Täiendavast kiiritusest tulenevat kasu on näidatud haigetele kõikides vanuserühmades, kuid eriti noorematel (< 50aastased), lümfovasculaarse invasiooni (LVI) ja ebapiisava löikejoone korral (18, 19).

Rinda säilitavale operatsioonile järgneb adjuvantne kiiritusravi, seejuures tuleb operatsiooni planeerides arvestada ka kiiritusravi teostamise võimalikkust. Kiiritusravi absoluutne vastunäidustus on rasedus

Tabel 1. Kiiritusravi näidustused rinda säilitava operatsiooni järel

- **N0:** kogu rinnakoe RT + vajaduse korral *boost* tuumori looži.
- * ≥ 70 a, kellel on T1N0 ja ÖR-positiivne, võib kiiritusravi ära jätta ja määrata ainult hormoonravi (42).
- **1–3 N:** kogu rinnakoe RT + vajaduse korral *boost* tuumori looži. Lümfisõlme regioonide RT kõrgriskiga haigetel.
- **≥ 4 N:** kogu rinnakoe RT, aksillaarsete, infra- ja supraklavikulaarsete lümfisõlme regioonide RT + vajaduse korral *boost* tuumori looži.

Boost on näidustatud järgmistel juhtudel: < 50aastased, N+, LVI, kasvajakud löikejoonel.
Kõrgriski patsiendi tunnused: noor iga, LVI, vähe uuritud lümfisõlmi

N – kasvajaliste lümfisõlmede arv; RT – radioterapia; ÖR – östrogeenireseptorpositiivne kasvaja; LVI – lümf- ja veresoonte kasvajaline invasioon

ja eelnev sama piirkonna täismahus kiiritusravi. Rinda säilitav operatsioon ei ole näidustatud, kui lisaks eelnevalt mainitule on tuumor ulatuslikul alal või on difuusete maliigsete kaltsifikatsioonide kahtlus; kui ei saa head kosmeetilist tulemust või piisavas mahus eemaldada tuumorit; kui tuumori infiltratiivse kasvu tõttu ei ole võimalik kasvavaba löikejoon. Suhteline vastunäidustus on piirkonnas nahka haarav haigus (nt luupus, skleroderma), üle 5 cm läbimõõduga kasvavad.

Mastektomiajärgne kiiritusravi

Rindkereseina ja regionaalsete lümfisõlmede mastektomiajärgne kiiritusravi parandab haigusvaba elulemust ja üldist elulemust (20). Kiiritusravi näidustused mastektomia järel on toodud tabelis 2. Kiiritusravi on vajalik patsientidele, kellel on operatsioonil eemaldatud regionaalsetest lümfisõlmedest leitud 4 või enam kasvajat lümfisõlme, üle 5 cm läbimõõduga kasvavad olenemata lümfisõlmede staatusest. 1–3 kasvajat lümfisõlme korral on tõendus põhjus kiiritusraviks vähene, kuid seda võib kaaluda riskitegurite korral – noored patsiendid, kasvaja lümfivaskulaarne invasioon, vähe uuritud lümfisõlmi (13, 20, 21).

Kliiniliselt III staadiumi kasvajaga patsientidele (ulatuslikumalt lokoregionaalselt levinud ja suured kasvavad), kellel on enne operatsiooni tehtud neoadjuvantne süsteemne ravi, peaks rakendama adjuvantset RTd. Retrospektiivsed uuringud on tõestanud, et neil juhtudel on kiiritusravi olnud tõhus, vähendades LRe ja pikendades elulemust. Kiiritusravi näidustust hinnatakse neoadjuvantse ravi eelsete kliiniliste näitajate alusel (22, 23).

Mastektomiajärgne kiiritatav ala haarab ipsilateraalse rindkereseina ning regionaalsed lümfisõlmed. Doosid ja fraktsioneerimine on nagu rinda säilitava ravi korral, lisadoosi ei rakendata.

Regionaalsete lümfisõlmede kiiritusravi

Regionaalsete lümfisõlmede kiiritusravi soovitus on rinda säilitava operatsiooni ja mastektomia järel analoogsed. Kasutusel olevad standarddoosid on 50–50,4 Gy (à 1,8–2 Gy), jaotatuna viiele korrale nädalas. Aksillaarsete-, supra- ja infraklavikulaarsete lümfisõlme regioonide kiiritus on näidustatud 4 või enama kasvajat lümfisõlme korral, väiksem tõendus põhjus on selle rakendamisel 1–3 kasvajat lümfisõlme korral.

Intramammaarsete lümfisõlmede kiiritus teostatakse vaid selle piirkonna lümfisõlmede haaratuse korral. Intramammaarsete lümfisõlmede kiiritus suurendab kardiaalsete kõrvaltoimete riski.

Rinda säästval operatsioonil, kui kliiniliselt kasvajat lümfisõlmi ei ole leitud, kasutatakse regionaalsete lümfisõlmede haaratuse kindlakstegemiseks vahimeeslümfisõlme (VMLS) uuringut. Alla 5 cm kasvajaga patsientidel, kellel operatsioonil leitakse 1–2 positiivset VMLSi ning kes pole saanud eelnevalt neoadjuvantset keemiaravi, ei ole aksillaarsete lümfisõlmede eemaldamine enam vajalik. Näidustatud on kiiritusravi. Juhuslikustatud kliinilised uuringud näitavad, et VMLS-uuringut rakendatud haigete rühmas ei erinenud LRe esinemine, haigusvaba ja üldise elulemus võrreldes haigete rühmaga, kellel tehti lümfadenektoomia. Aksillaarsete lümfisõlmede eemaldamise järel (n = 420) oli lokaalseid retsidiive 4,1%-l ja VMLS-uuringut rakendatud haigetest (n = 436) 2,8%-l, keskmine elulemus mõlemas uuritud rühmas oli 92% (24).

Kaenlaaluste lümfisõlmede eemaldamise järel võib tekkida lümfödeem, mis väljendub käsivarre, labakäe tursena, ning sel juhul on tegemist olulise elukvaliteeti mõjutava kõrvaltoimega. 2013. aastal avaldati pikaajase III faasi juhuslikustatud uuringu võrdlevad tulemused: aksillaarne lümfadenektoomia või aksillaarne kiiritusravi kasvajat lümfisõlme korral. Uuring tõestas nii lümfadenektoomia kui ka kiiritusravi järgset head ja võrreldavat tulemust, üldise ja haigusvaba elulemuse vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud. Märgatavalt vähem esineb aga lümfödeemi aksillaarse kiiritusravi korral. Lümfödeemi oli esimesel aastal pärast lümfisõlmede eemaldamist 40%-l, samas kiiritusravi järel 22%-l juhtudest; viiendal aastal vastavalt 28%-l ning 14%-l juhtudest (25).

Kaenlaaluste lümfisõlmede eemaldamise järel võib tekkida lümfödeem, mis väljendub käsivarre, labakäe tursena, ning sel juhul on tegemist olulise elukvaliteeti mõjutava kõrvaltoimega. 2013. aastal avaldati pikaajase III faasi juhuslikustatud uuringu võrdlevad tulemused: aksillaarne lümfadenektoomia või aksillaarne kiiritusravi kasvajat lümfisõlme korral. Uuring tõestas nii lümfadenektoomia kui ka kiiritusravi järgset head ja võrreldavat tulemust, üldise ja haigusvaba elulemuse vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud. Märgatavalt vähem esineb aga lümfödeemi aksillaarse kiiritusravi korral. Lümfödeemi oli esimesel aastal pärast lümfisõlmede eemaldamist 40%-l, samas kiiritusravi järel 22%-l juhtudest; viiendal aastal vastavalt 28%-l ning 14%-l juhtudest (25).

Tabel 2. Kiiritusravi näidustused mastektomia järel

• N0, tuumor ≤ 5 cm: RT ei ole vajalik. Löikejoone < 1 mm korral soovituslik RT.
• N0, tuumor ≥ 5 cm või löikejoon kasvajaline: RT rindkere seinale.
• 1–3 N: kõrgriski haigetel kaaluda RTd rindkere seinale, aksillaarsetele, supra- ja infraklavikulaarsetele lümfisõlme regioonidele.
• ≥ 4 N: RT rindkereseinale, aksillaarsetele, supra- ja infraklavikulaarsetele lümfisõlme regioonidele.

Kõrgriski patsiendi tunnused: noor iga, LVI, vähe uuritud lümfisõlmi.

N – kasvajat lümfisõlmede arv; RT – radioterapia, LVI – lümf- ja veresoonte kasvajat lümfisõlme invasioon

Kiiritusravi ajastus

Optimaalne kiiritusravi ajastus on 6–8 nädalat pärast eelnenud ravi. Kui adjuvantne (ravi, mis järgneb mingile teisele ravile) keemiaravi ei ole näidustatud, siis kiiritusega võiks alustada varakult. Adjuvantse RT edasilükkumine üle 8–12 nädala seostub lokaalse retsidiivi suurema riskiga. Standardina rakendatakse vajaduse korral RTd pärast keemiaravi. Soovitus põhineb pikaajalisel juhuslikustatud prospektiivsel uuringul, kus patsiendid jagati pärast rinda säästvat operatsiooni kaheks rühmaks. I rühm sai esmalt keemiaravi, seejärel kiirituse; II rühm kõigepealt kiirituse, seejärel keemiaravi. LRi ja kaugmetastaaside tekkes ei olnud kahe rühma vahel statistiliselt olulist erinevust. Seega ei ole põhjendatud seisukoht, et RTd peaks rakendama enne keemiaravi (26–28).

Juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi samaaegse keemia- ja kiiritusravi (kemoaradiatsioon) ning järjestikuse adjuvantravi tulemusi varase staadiumiga rinnavähi haigetel (n = 716, jälgimisperioodil 60 kuud). Tulemustes ei olnud statistiliselt olulist vahet LRi esinemises ning haigusvabas ja üldises elulemuses. Kasvajaliste lümfisõlmedega haigetel oli lokaalne retsidiivivaba elulemus parem samaaegse ravi korral, nendel vähenes LR 39% võrra (29).

2011. aastal Inglismaal tehtud uuringu järgi vähendas samaaegne kemoradiatsioon 35% LRi riski. 5 aasta pikkusel jälgimisperioodil oli haigusvaba elulemus 79% samaaegset ravi ja 78% järjestikust ravi saanutel, üldises elulemuses ei olnud vahet (83% ja 82% vastavalt). Selles uuringus ei suurendanud samaaegne ravi oluliselt ka mõõdukaid ega raskeid nahareaktsioone (24% ja 15% vastavalt), nahanähud paranesid üldjuhul 4–6 nädalaga pärast ravi lõppemist. Uuringu tulemustel võib olla tulevikus suur mõju kogu rinnavähi käsitlusele, täiendavalt on vajalikud uuringud hiliste kõrvaltoimete ja kasu-riski suhte hindamiseks (30). Samaaegne kiiritus- ja keemiaravi kasutamine rinnavähi ravis ei ole praegu standard, olles seni vaid kliiniliste uuringute tasemel.

UUED METOODIKAD RINNAVÄHI KIIRITUSRAVIS

Aktseleereeritud osaline rinna kiiritusravi (AORT)

AORT on meetod, kus rinda säilitava löikuse järel kasutatakse osalist rinnakoe kiiritust

kogu rinnanäärme RT asemel, tuumori operatsioonilooži kiiritus tehakse sealjuures kiirendatud meetodil. AORT võib teha ka enne keemiaravi. Praeguseks kasutatakse AORTd vaid selekteeritud patsientidel: vanus > 60 a, I staadiumi haigus, ei ole teada BRCA1/2 mutatsiooni, östrogeenireseptorid positiivsed, löikejoon kasvavajava. Aktseleereeritud osalise kiirituse korral kasutatakse skeeme: 34 Gy, jaotatud 10 fraktsiooniks 2 korda päevas koos brahhüteraapiaga; 38,5 Gy, jaotatud 10 fraktsiooniks 2 korda päevas koos väliskiiritusravi footonitega. AORT kliinilised uuringud alles käivad, uuringute arv on piiratud ja jälgimisaeg lühike, retsidiivi tekkimise hindamine prediktiivselt ei ole adekvaatne. Ameerika radiatsioonionkoloogia ühingu (*American Society for Radiation Oncology*, ASTRO) konsensusliku seisukoha järgi on soovitatud kasutada AORTd selekteeritud patsientidel (31–33).

Intraoperatiivne kiiritusravi (IORT)

IORT on meetod, kus rinda säilitava operatsiooni ajal rakendatakse tuumori operatsioonilooži kiiritusravi lisadoosi 20 Gy. Edaspidi järgneb adjuvantne kogu rinnanäärme kiiritus. Juhuslikustatud uuringud näitavad IORT efektiivsust ja ohutust ning raviaja lühenemist, kuid ägeda toksilisuse profiilis ei ole erinevusi võrreldes tavapärase kiiritusraviga. Käimas on uuringud IORT eelistest võrreldes standardse kiiritusravi lisadoosiga (34–36).

Hingamisega kohaldatud kiiritusravi (*gaiting*)

Rinnavähi kiiritusravi põhjustab kõrvaltoimena kopsude kahjustust ja vasaku rinnanäärme kiiritusravi ka südame kahjustust. Südame kiirguskoormuse ja südamehaiguste esinemise vahel on uuringutega tõestatud seos. Õige hingamistehnikaga saab kiiritusest tulenevat kardiopulmonaalset koormust vähendada. Selleks on kasutusel erinevate hingamistehnikatega kohaldatud kiiritusravi meetodid, mida vajaksid eelkõige vasakpoolse rinnavähiga haiged. 2005. aastal avaldatud esimeses selleteemalises uuringus on näidatud, et sügaval sissehingamisel hinge kinnihoidmise tehnikaga (DIBH – *deep inspiration breath-hold*) saab vähendada keskmist südame kiirgusmahtu 19,2%-lt 1,9%-ni, koronaarterite kiirgusmahtu 88,9%-lt

3,6%-ni, ipsilateraalse kopsu kiirgust saab vähendada 45,6%-lt 27,7%-ni (37).

Tehtud uuringute tulemused on statistiliselt olulised, kuid uuritud patsientide arv on olnud väike, puuduvad juhuslikustatud pikaajalised uuringud ja uuringute tõendus põhiseaste on veel madal. Hingamisega kohaldatud kiiritusravi on võrreldes tavapärase raviga ajamahukam ja vajab ka lisaaparatuuri.

Moduleeritud intensiivsusega kiiritusravi (IMRT)

IMRT abil saab täpsemini doseerida kiirgust tuumori ja seda ümbritsevate kudede piirkonda. Meetod võimaldab vasempoolse rinnavähi kiiritusravis vähendada südamele langevat kiirguskoormust.

KIIRITUSRAVI KÕRVALTOIMED

Kiiritusravi kõrvaltoimeid võib jagada järgmiselt: ägedad, vahetult ravijärgsed ja hilised.

Ravi ajal võivad tekkida ägedad reaktsioonid: kiiritatava piirkonna naha punetus ja valulikkus, naha pigmenteerumine, rinnas ebamugavustunne ja turse, naha deskvamatsioon.

Vahetult pärast ravi võib esineda pakitsustunne ja turse rinnas, naha pigmentatsioon.

Kõrvaltoimed, mis tekivad pärast 90 päeva möödumist ravist, arvatakse hilisüstusteks. Nendeks on kiirituspneumoniit, südamekahjustus, lümfödeem käel, brahhiaalne pleksopaatia, teleangiiektaasid, harvem sekundaarse kasvaja riski suurenemine.

Kiiritusravist tingitud südamekahjustus võib avalduda ka 10–15 ja enam aasta möödudes, siiski tekib see harva. Kardiotoksilisuse avaldusena võib tekkida müokardiit, perikardiit, kardiomüopaatia, südamepuudulikkus, koronaarhaigus, südameelihaseinfarkt, südameklappide kahjustus ja rütmihäired (38–40). Kiiritusravist tingitud kardiotoksilisus sõltub kiiritusvälja jäänud südamemahust ja kiirgusdoosist: mida suurem maht ja doos, seda suurem on potentsiaalne kahjustus. Vanemates uuringutes on radioteraapiast tingitud kardiotoksilisust kirjeldatud kuni 30%-l haigetel (41). Vasakpoolse rinnavähi kiiritus seostub suurema südamekahjustusega, modernsete kiiritustehnikate kasutamisega on need kõrvaltoimed oluliselt vähenenud. Kasutades

moduleeritud intensiivsusega kiiritusravi (IMRT) meetodit, on kardiotoksilisuse risk ainult 2–2,5%. Kardiotoksilisust suurendab ka eelnev, samaaegne või järgnev süsteemse vähiravi kasutamine.

KOKKUVÕTTEKS

Võib öelda, et kiiritusravil on rinnavähi adjuvantravis oluline osa kombineerituna kirurgilise ja süsteemse raviga, vähendades lokoregionaalse retsidiivi riski ning parandades üldist elulemust. Metastaatilise rinnavähi ravi põhineb traditsiooniliselt medikamentoosel ravil, kuid rinnavähi metastaatilistele kolletele luudes ja ajus saab rakendada palliatiivset kiiritusravi.

Kiiritusravi võimalused on viimase paari kümne aastaga oluliselt arenenud seoses aparatuuri pideva täiustamisega, täpsema sihtmahu planeerimise ja modernsete kiiritusravitehnikate kasutusele võtmisega.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Evidence-based radiotherapy for the treatment of breast cancer

Kersti Kallak¹, Peeter Padrik¹

Breast cancer is the most common malignant tumour in women. Case rates have increased in the past couple of decades, while death rates have been consistently decreasing as a result of the earlier detection and more effective treatment of the disease. The treatment of breast cancer combines surgery, radiotherapy and systemic therapy.

Radiotherapy is a local treatment with various indications, depending on surgery, histology and spread of the disease. The goal of radiotherapy in adjuvant therapy is to reduce local and regional recurrence and to improve overall survival. In breast cancer conservative therapy, the entire surviving breast tissue needs to be irradiated after the resection of the tumour. In mastectomy, the need for radiotherapy depends on the involvement of regional lymph nodes, as well as on the pre-treatment clinical spread of the tumour in case neoadjuvant systemic therapy is used.

¹Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Keywords: breast cancer, radiotherapy, breast cancer conservative therapy

Correspondence to: Kersti Kallak
kersti.kallak@kliinikum.ee

The aim of this literature review is to present evidence-based indications for breast cancer radiotherapy, to describe recent treatments under investigation, as well as to point out cases where radiotherapy should not be applied as all treatments have side effects. Evidence-based radiotherapy for the treatment of breast cancer radiotherapy, to describe recent treatments under investigation, as well as to point out cases where radiotherapy should not be applied as all treatments have side effects.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Ohkawa T. The history of radiotherapy of breast cancer. *Rinsho Hoshasen* 1989;34:455–61.
2. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:511–22.
3. Kowalchik KV, Vallow LA, McDonough M, et al. The role of preoperative bilateral breast magnetic resonance imaging in patient selection for partial breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:206342.
4. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381–7.
5. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119–28.
6. Gilleard O, Goodman A, Cooper R, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008;6:61.
7. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28.
8. Lee RJ, Vallow LA, McLaughlin SA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:123549.
9. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, et al. Ductal carcinoma in situ—the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e153–8.
10. Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: recent advances and future prospects. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:347385.
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani N, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32.
13. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
14. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143–50.
15. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–20.
16. Raza S, Lymberis SC, Cierwida R, et al. Comparison of acute and late toxicity of two regimens of 3- and 5-week concomitant boost prone IMRT to standard 6-week breast radiotherapy. *Front Oncol* 2012;2:44.
17. Aebi S, Davidson T, Castiglione M, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v9–1.
18. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1029–34.

19. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265–71.
20. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539–69.
21. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116–26.
22. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691–9.
23. McGuire SE, Gonzalez-Anguilo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004–9.
24. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–75.
25. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31:LB1001.
26. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934–40.
27. Abbas H, Elyamany A, Salem M, et al. The optimal sequence of radiotherapy and chemotherapy in adjuvant treatment of breast cancer. *Int Arch Med* 2011;4:35.
28. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356–61.
29. Toledano A, Azria D, Garaud P, et al. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol* 2007;25:405–10.
30. Fernando I. Synchronous chemoradiation cuts breast cancer relapse. <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ECCO-ESMO/28724>.
31. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:301–7.
32. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987–1001.
33. Stull TS, Catherine Goodwin M, Gracely EJ, et al. A single-institution review of accelerated partial breast irradiation in patients considered “cautionary” by the American Society for Radiation Oncology. *Ann Surg Oncol* 2012;19:553–9.
34. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1091–7.
35. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9.
36. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:253–60.
37. Korreman SS, Pedersen AN, Notttrup TJ, et al. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76:311–8.
38. McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011;100:167–75.
39. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75.
40. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3031–7.
41. Martin RG. Radiation-related pericarditis. *Am J Cardiol* 1975;35:216–20.
42. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 2007;43:2264–9.