

A besugárzás okozta szívbetegségnek a korai emlőrákos betegek túlélésére gyakorolt hatása

Gyenes Gábor

University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

A mastectomiát követő adjuváns sugárterápia évtizedeken át része volt a korai emlőrák kezelési protokolljának. A 70-es években több nagy randomizált vizsgálat igazolta, hogy ezzel a terápiás eljárással szignifikáns mértékben csökkenthető a loco-regionális recidívák gyakorisága, azonban a betegek túlélésére gyakorolt hatás sokáig vitatott maradt. Sem az egyes vizsgálatok, sem Cuzick 1987-ben végzett meta-analízise (2) nem mutatott mortalitáscsökkenést post-mastectomiás besugárzás után, ellenkezőleg, a besugárzást nem kapott betegek túlélése látszott jobbnak. A vizsgálatok további analízise azt mutatta, hogy a besugárzott betegek magasabb mortalitása elsősorban kardiális okokra vezethető vissza és minden bizonnyal a besugárzás okozta szívbetegség ellensúlyozza a sugárkezelésnek az emlőrák mortalitására gyakorolt esetleges kedvező hatását (7, 10, 16). Ezek az eredmények meglepőek voltak, mert korábban a szívet viszonylag sugárrezisztens szervnek tartották. Amikor azonban egyre több olyan esetismertetés jelent meg, amely fiatal sugárkezelt Hodgkin-kóros betegek szívinfarktusról és egyéb kardiális szövődményeiről számolt be, akkor az emlőrákos betegek sugárterápiájának esetleges hasonló következményeit is vizsgálni kezdték. Rutqvist és Johansson mintegy 55 ezer emlőrákos beteg adatai alapján megállapította, hogy a bal oldali besugárzásban részesült betegeknek 30%-kal nagyobb volt az esélyük arra, hogy szívinfarktusból haljanak meg, mint a mellkasfal jobb oldalán besugárzott betegeknek (15). Az ekkor felmerült követéses vizsgálatok adatainak hosszútávú elemzése, és a 90-es évek elejére már egyértelműen bizonyítottnak tartották, hogy a bal mellkasfél besugárzása növeli a szívinfarktus veszélyét (18). Később, a 80-as és a 90-es években megkezdett és 1997-ben közölt két nagy randomizált vizsgálat azonban igazolta, hogy ha a post-mastectomiás besugárzást módosított techniká-

val, a szív dózisterhelését csökkentve végzik, a kardiális mortalitás csökken, és az előzetes feltételezéseknek megfelelően a sugárterápia javítja az emlőrákos betegek túlélését is (12, 14).

Időközben a korai emlőrák kezelésének módszere is változott, és a módosított teljes mastectomia szerepét fokozatosan átvette a sugárterápiával kiegészített emlőmegtartó sebészet. A post-mastectomiás kezelés során alkalmazott mellkasfali elektronbesugárzást emlőmegtartó műtétek esetén felváltotta a tangencionális mezőkből leadott fotonbesugárzás, amellyel a maradék emlőt egyenletesebben lehet besugározni, de a korábbi tapasztalatokból kiindulva ennek a technikának a szívre gyakorolt hatását már a 90-es években részletes vizsgálat alá vették. A legtöbb retrospektív tanulmányban nem találtak szignifikánsan gyakrabban előforduló kardiális szövődményeket (11, 17, 19). Az egyetlen az Ontarióban, Kanadában végzett vizsgálat volt, amelyben a bal oldalon besugárzott betegek között gyakoribbnak találták a szívinfarktust okozta halálozást, mint a jobb oldalon besugárzottokban, a gyakoriság azonban itt is nagyon alacsony, 2%, ill. 1% volt (13). Hozzá kell azonban ehhez tenni, hogy a besugárzás okozta szívbetegség kialakulásához általában legalább 10–15 évre van szükség, és ezekben a vizsgálatokban a követés nem minden esetben volt 10 évnél hosszabb. Ezért volt fontos az alkalmazott kezelési eljárások kardiális mellékhatásainak prospektív vizsgálata ahelyett, hogy évtizedes várakozás után állapítanánk meg a szövődmények kialakulását.

A stockholmi munkacsoport egy 1994-ben megkezdett prospektív tanulmányban igazolta, hogy a besugárzás után egy éven belül a betegek egy részénél már kimutathatók tünetmentes perifúziós defektusok a szívizomban (8). Koronarográfiás és szövettani vizsgálatok hiányában csak valószínűsíteni lehetett, hogy ezek az eltérések nem a nagy epicardialis koszorúerek, hanem a szívizom kisereinek a károsodása következtében alakulhattak ki. Gagliardi egy biológiai modell alkalmazásával, két korábbi vizsgálat (9, 16) adataira támaszkodva próbálta meghatározni, hogy a modern technikákkal besugárzott korai emlőrákos betegek mekkora hányadában alakulhat majd ki később szívkárosodás (5). Azt találta,

Közlésre érkezett: 2005. 08. 10.
Elfogadva: 2005. 08. 15.

Levelezési cím: Gabor Gyenes, MD, PhD
@C2 Walter Mackenzie Health Sciences Centre,
8440 -112 St, Edmonton, AB, T6G 2B7, Canada. Tel: (780)
407-7929, Fax: (780) 407-6918, E-mail: ggyenes@cha.ab.ca

hogy a kardiális szövődmények kialakulásának átlagos kockázata kb. 2%-ra tehető tangencionális mezőkből alkalmazott 6 MV-os fotonbesugárzás esetén. A Gagliardi vizsgálatai alapjául szolgáló egyik tanulmányban (9) azt találtuk, hogy a betegek mintegy 6%-ának szívét még ma is jelentős mennyiségű sugárterhelés éri, ami azt jelenti, hogy ha a nagy többség nem is veszélyeztetett, néhány beteg esetében a mai modern sugárkezelési eljárások mellett is kialakulhat még besugárzás okozta szívbetege. Említésre méltó továbbá, hogy nem találtunk egyetlen olyan rizikótényezőt sem (testtömeg-index, szívnagyobbodás, stb.), amely segítene a veszélyeztetett betegek felismerésében, ezért ez csak CT-vezérelt besugárzástervezéssel és szimulátor segítségével jósolható meg. Ilyen esetekben a besugárzási terv megváltoztatásával csökkenthető a veszély, és az utóbbi években számtalan, ezt célzó módosítási javaslat jelent meg az irodalomban.

Újabb tanulmányok és meta-analízisek igazolták azt a várakozást, hogy a modern sugárterápiával kezelt korai emlőrákos betegek kardiális halálása csökkenő tendenciát mutatott, és ezzel párhuzamosan a besugárzott betegek emlőrákos túlélése is javult (3, 4, 6). A tudományos eredményeknek a gyakorlatban való alkalmazásával elérhető sikereket jól példázza a START vizsgálat (20). Azonban a sugárterápiás technikák is folyamatosan fejlődnek, és vannak olyan újabb eljárások, amelyek nagyobb dózis adásával tovább javították a túlélést (1). Kulcsfontosságú lenne tehát az új eljárások széleskörű elterjedése előtt a kardiális mellékhatások valószínűségének előzetes felbecsülése abból a szempontból, hogy az esetleges szívkárosodás okozta fokozott mortalitás később ne tegye semmissé a sugárterápia kedvező hatásait.

Irodalom

- Bartelink H. Radiotherapy to the conserved breast, chest wall, and the regional nodes: is there a standard? *Breast* 12:475-482, 2003
- Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 71:15-29, 1989
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist LE, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12:447-453, 1994
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355:1757-1770, 2000
- Gagliardi G, Lax I, Söderström S, et al. Prediction of long-term cardiac mortality after radiotherapy in Stage I breast cancer patients. *Radiother Oncol* 46:63-71, 1998
- Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:419-424, 2005
- Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:1235-1241, 1994
- Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:899-905, 1996
- Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, et al. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 15:1348-1353, 1997
- Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer – long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:727-732, 1986
- Nixon AJ, Manola J, Gelman R. No long-term increase in cardiac related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 16:1374-1379, 1998
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997
- Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:755-762, 1999
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956-962, 1997
- Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 61:866-868, 1990
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:887-896, 1992
- Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, et al. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:359-363, 1998
- Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1205-1211, 1995
- Vallis KA, Pintilie M, Chong N, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 20:1036-1042, 2002
- Venables K, Miles EA, Deighton A, et al. Irradiation of the heart during tangential breast treatment: a study within the START trial. *Br J Radiol* 77:137-142, 2004