

KIFEJEZETT SUGÁRKÁROSODÁS RÉGIÓS EMLŐBESUGÁRZÁS UTÁN – ESETTANULMÁNY

Kiscsatári Laura⁽¹⁾, Dr. Végyváry Zoltán⁽¹⁾, Dr. Nagy Nikolett⁽²⁾, Dr. Széll Márta⁽²⁾, Dr. Haracska Lajos⁽³⁾, Dr. Kahán Zsuzsanna⁽¹⁾

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika

(2) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet

(3) MTA Szegedi Biológiai Kutató Központ, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők hetvenhárom éves emlőrákos nőbetegük adjuváns onkológiai kezelését követő radiogén szöveti károsodás esetét ismertetik. A közepes általános állapotú idős betegnél a nagy rizikójú emlőrák miatt alkalmazott komplex onkológiai kezelés [adjuváns CMF (cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil) kemoterápia, az operált emlő, a nyirokrégiók és a tumorágy besugárzása, és tamoxifenterápia a sugárkezeléssel egy időben] után 3 évvel a besugárzásnak megfelelően progresszív radiogén tüdőfibrosist és légyrész-károsodást figyeltek meg. Utóbbi következményként a jobb felső végtag lymphoedemáját, artériás és vénás keringési zavarát és neurogén károsodását is előidézte. Kombinált fibrosisellenes terápiát (pentoxifillin és E-vitamin) alkalmazva idővel némi javulás következett be. A genetikai vizsgálat az ataxia teleangiectasia mutated (ATM) gén, illetve a BRCA1 és BRCA2 gének mutációját kizárta. Az esetbemutattással arra kívánják felhívni a figyelmet, hogy az adjuváns terápia megtervezésekor a sugárkárosodás rizikótényezőjeként figyelembe kell venni a beteg korát, általános állapotát, társbetegségeit, a szisztémás terápia hatásait és a régiós besugárzás kifejezettebb károsító hatásait. A munkát részben a TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 pályázat támogatásával végezték.

Kulcsszavak: ataxia teleangiectasia (ATM) gén, BRCA gének, emlőrák, sugárérzékenység, sugárkárosodás

Kiscsatári L, Végyváry Z, Nagy N, Széll M, Haracska L, Kahán Zs: SIGNIFICANT RADIATION-INDUCED DAMAGE AFTER REGIONAL BREAST IRRADIATION

This is a case report of a 73-year old patient who after having been treated with adjuvant oncological therapy, developed significant late radiation damage. The patient with high-risk breast cancer in acceptable physical performance status received complex adjuvant oncological therapy (CMF chemotherapy, concomitant tamoxifen treatment with postoperative radiotherapy to the operated breast, lymph node regions and the tumor bed); 3 years later, the progressive damage of the ipsilateral lung and the soft tissues was observed. As a consequence, the obstruction of the lymphatic and blood circulation of the right upper extremity, and its neurogenic defect were observed. Combined anti-fibrosis therapy (with pentoxifyllin and vitamin E) resulted in slight improvement after a while. Genetic tests excluded the mutation of the ataxia teleangiectasia mutated (ATM) or the BRCA1 and BRCA2 genes. The authors conclude that the risk factors of radiation sequelae such as the age, the general performance status and comorbidities of the patient, the effects of systemic therapies and the increased potential of regional radiotherapy to cause radiogenic damage should be considered when treatment decision is to be made. This work was partly supported by the TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 research grant.

Keywords: ataxia teleangiectasia (ATM) gene, BRCA genes, breast cancer, radiation damage, radiosensitivity

Magy Belorv Arch 2015; 68: 184–188.

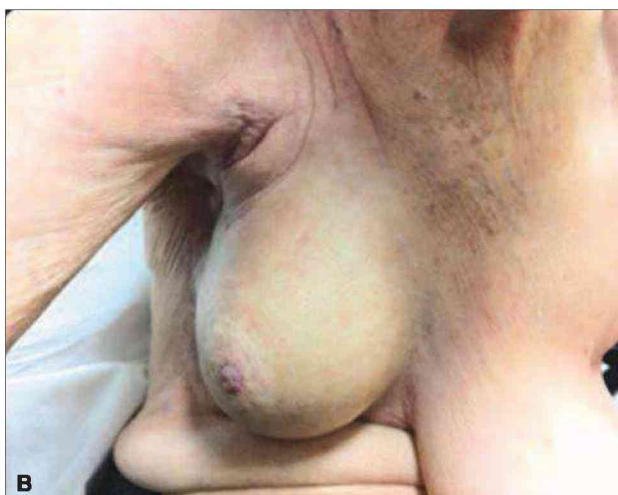
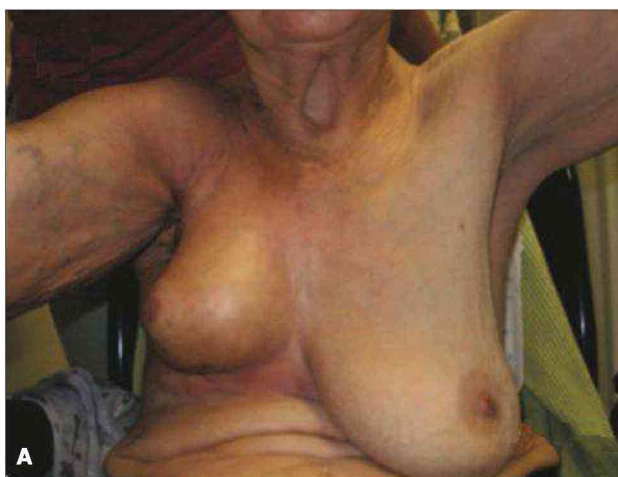
Esetbemutató

A 73 éves nőbeteg 2005-ben vette észre a jobb emlő tumorát. Klinikai vizsgálattal a jobb emlő külső negyedének határán 2 cm-es, mobilis kemény csomó, a jobb axillában körülbelül 2 cm nagyságú nyirokcsomó volt tapintható. Széles excisio történt axillaris block dissectióval. Szövetani eredmény: invazív ductalis carcinoma, grade 3, pT2 (22 mm), érinvázio, pN2 (4/11); ER:

90%, PR: 40%, HER2: 1+, posterior reszekciós szél: 0,1 mm. A műtét után kemoterápiát (6 ciklus CMF), tamoxifenterápiát (20 mg 5 éven át) és azzal egy időben posztoperatív sugárkezelést kapott (operált emlő és nyirokrégiók: 25 x 2 Gy, tumorágy boost: 8 x 2 Gy).

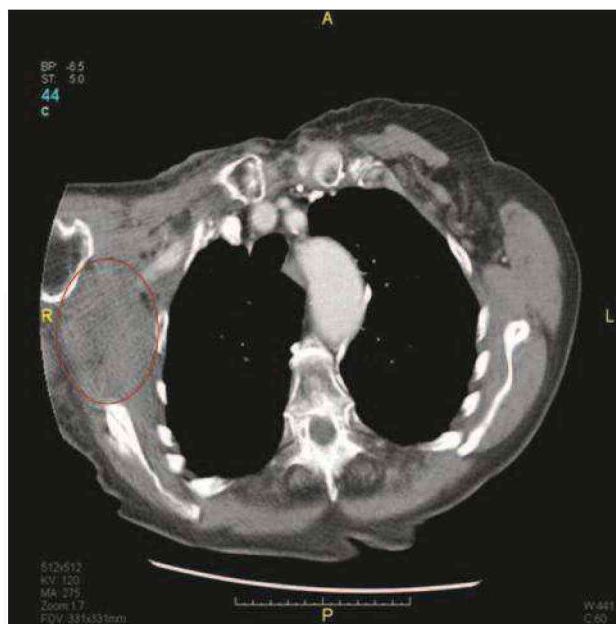
A beteg legközelebb 3 év múlva jelentkezett klinikánkon vizsgálatra, amikor felmerült, hogy a jobb emlő és a jobb felső végtag krónikus duzzanata, fájdalma hátterében vénás thrombosis és/vagy daganatos recidí-

va áll. Elmondta, hogy a sugárkezelés után körülbelül egy évvel egyre fokozódó kéz-, illetve végtagduzzanat jelentkezett, fájdalommal. Fizikális vizsgálattal a jobb felső végtag lymphoedemája, a vállöveknek megfelelően tágult vénás kollaterális hálózat látszott, az emlő kemény tapintatú volt. Doppler-ultrahang-vizsgálat a jobb felső végtag subcutan szöveteinek oedemája és tágult kanyargós vénái mellett a v. subclavia szabályos keringését mutatta, a jobb felső végtag mélyvénás keringése végig megtartott volt, de a v. cephalica és basilica feltehetőleg kompressziójuk miatt nem volt felismerhető. Sem mélyvénás thrombosis, sem daganatkiújulás nem volt igazolható. A panaszok fokozódásával a jobb kar izomereje is csökkent, emiatt önellátásra is képtelenné vált (1. ábra A). A jobb kéz esetenkénti rohamszerű elfehéredéséről is beszámolt. Fizikális vizsgálattal a jobb felső végtag oedemás, mozgása be-



1. ábra. A) Radiogén károsodás tünete a besugárzásnak megfelelően: a jobb emlő zsugorodott, bőre megvastagodott, fényes, a vállnak megfelelően tágult vénás kollaterálisok, végtagoedema; a váll mozgása beszűkült, a jobb felső végtag izomereje csökkent. Diffúz hiperpigmentáció, a mamillának megfelelően hipopigmentáció. **B)** Fibrosisgátló kezelés hatására az eltérések javultak

szűkült és paretikus volt. A vállnak megfelelően tágult vénás kollaterálisok mutatkoztak, a kéz ujjai sápadtak, kontraktúrában rögzültek. Az emlő zsugorodott, az ellenoldalinál lényegesen kisebb és a hónalj felé elhúzott, állománya fibroticus volt, a mellkasfal lágy részei pánccszerűen feszültek. Mellkasi CT-vel a besugárzott régióknak megfelelően kiterjedt lágyrész- és tüdőfibrosis látszott (2. ábra, 3. ábra A).



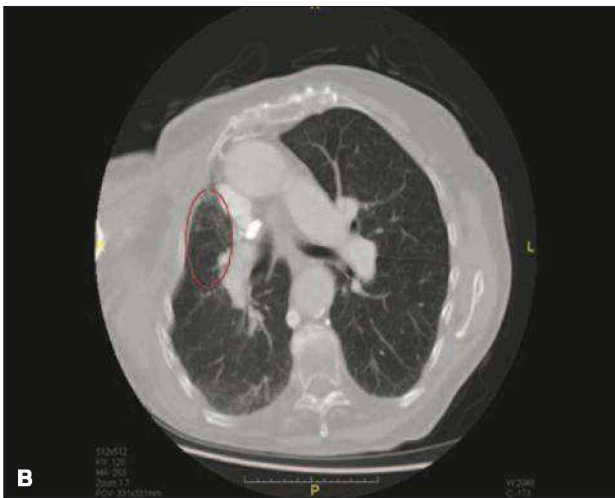
2. ábra. A jobb axillában fibroticus lágyrész-többség látható, amelyen belül az erek komprimáltak

Terápia

A tumor recidívája lokoregionálisan vagy távoli áttétként nem igazolódott. Az eltéréseket kifejezett késői sugárkárosodással magyaráztuk, és felmerült a beteg fokozott egyéni sugárérzékenysége is. Fibrosisgátló terápiaként 2 x 1200 mg pentoxifyllint és 100 mg E-vitamint adtunk, amelyet azóta is, immár 2 éve szed. A rendszeres ellenőrzések során beszámolt panaszainak fokozatos csökkenéséről, fájdalma megszűnt, a korábbiakkal ellentétben fájdalomcsillapítót nem szed. A jobb felső végtag duzzanata csaknem teljesen megszűnt, a vénás kollaterális hálózat eltűnt, izomereje javult (1. ábra B). Mellkasi CT-n az eltérések jelentős javulása látszott (3. ábra B).

Genetikai vizsgálatok

Az egyéni fokozott sugárérzékenység háttérben álló esetleges genetikai hajlamosító eltérés azonosítása céljából vizsgálatokat végeztünk. A beteg előzetes tájékoztatását és írásbeli beleegyezését követően perifériás



3. ábra. A) A jobb felső tüdőlebeny 3. szegmentumában ventrolateralisan 35 x 25 mm dystelectasia, fibrosis és medialisan bronchiectasia látható a hilusig követhetően. Kyphoscoliosis, deformált mellkas, a jobb mellkastél retrahált. A középső mediastinumban nagyobb, meszes azygos nyirokcsomó. A jobb axillában fibroticus lágyrész-többség látható, melyen belül az a. subclavia ábrázolódik. B) A jobb oldalon ventralisan megfigyelhető radiogén tüdőfibrosis kissé javult, a tüdő légtartalma növekedett

vérmentát vettünk, amelyből genomi DNS-t izoláltunk (QIAamp DNA Blood mini kit, Qiagen, BioMarker Kft., Gödöllő). Specifikus primerek alkalmazásával polimeráz láncreakcióval felszaporítottuk az ataxia teleangiectasia mutated (*ATM*) gén azon kódoló szakaszait, amelyek esetében korábban már közöltek olyan mutációt, amely familiáris emlődaganat és/vagy fokozott sugárérzékenység kialakulását eredményezte.²⁰ Az *ATM* gén 11 exonja került felszaporításra (exon 2, 3, 4, 7, 39, 40, 41, 42, 47, 49, 50), majd direkt szekvenálásra. A beteg szekvenálási eredményeinek egészséges vad típusú szekvenciákkal történő összehasonlítása során a vizsgált régiókban összesen egy heterozigóta polimorfizmust (rs659243) azonosítottunk, mutáció-

nak imponáló eltérést nem találtunk. Genetikai vizsgálatunkat a *BRCA1* és *BRCA2* gének összes kódoló szakaszára kiterjesztettük, amelyeket új generációs szekvenálással vizsgáltuk. Eredményeink szerint a talált polimorfizmusok hasonlóan fordulnak elő az egészséges populációban és az örökletes emlő- vagy petefészekrákban szenvedő egyéneknél, a beteg a vizsgált régiókban nem hordoz mutációt.

Vizsgálataink szerint a kifejezett sugárkárosodást nem az általunk vizsgált genetikai tényezők magyarázzák, de természetesen nem zárhatjuk ki annak lehetőségét, hogy egyéb, általunk nem vizsgált génben van a beteg fokozott sugárérzékenységét okozó genetikai variáns. A kialakult klinikai kép hátterében állhatnak nem genetikai tényezők is, mint a beteg nagy volumenű sugárkezelése, idős kora, gyenge fizikai állapota és a sugárkezeléssel együtt alkalmazott szisztémás terápia (megelőző kemoterápia és konkomitáns tamoxifenkezelés).

Megbeszélés

A mellrák komplex kezelésekként alkalmazott sugárterápia javítja a túlélést, de komoly, akár halálos szövődeményeket okozhat.⁷ A sugárterápia abszolút haszna függ a relapszuskockázattól, indikációjától és módszerét a rizikóhoz szükséges illeszteni. A nyirokcsomó-pozitív esetekben a nyirokrégiók besugárzása jelentősen javítja a túlélést, akár 1–3 pozitív nyirokcsomó esetében is.^{14, 16, 22}

A sugárkezelés által kiváltott korai mellékhatások a sugárterápia befejeződése után 6 hónapon belül jelentkeznek radiodermatitis, esetleg radiogén pneumonitis formájában.¹⁰ Később krónikus, akár progresszív fibroticus állapot alakulhat ki a bőr megvastagodásával, pigmentzavarával, az emlő megjelenésbeli eltéréseivel. A tüdőgyulladásos eltérés körülírt fibrosissá alakulhat, amely ritkán okoz funkcionális károsodást. A mintegy 10 évvel később jelentkező radiogén szívkárosodás legtöbbször koszorúér-keringési zavart okoz, és valószínűleg a szívizomsejtek károsodását, bár ennek előfordulása kevésbé tisztázott. A sugárkárosodás mértéke függ a besugárzott volumentől, a teljes dózistól, a frakciódózistól, más struktúrák, szervek károsodásától, az egyéb cardiotoxicus kezelések alkalmazásától, az egyéni sugárérzékenységtől és az életkortól.^{1,9}

A *BRCA* gének és az emlőrák kapcsolata

Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban körülbelül 12 nőtől egyben alakul ki emlőrák, ahol az örökletes tényezők csak az esetek 5%-ában játszhatnak szerepet. A diagnosztizált invazív emlőrákos betegek akár 15%-ában, megelőzőleg, legalább egy első ágú női rokon (anya, testvér vagy lánya) érintett.⁵ A klinikai gyakorlatban a *BRCA1* mutációt hordozók közül a becslések szerint >81% az esélye az emlőrák és ~63% az esélye a petefészekrák kialakulásának a 80 éves

életkorig, míg a BRCA2 mutációt hordozóknál a becslések szerint 83% az esélye a mellrák és 18% az esélye a petefészekrák kialakulásának a 70 éves életkorig. A BRCA2 CAncer génekre az autoszomális domináns öröklődés jellemző, így a hibás gén apai és anyai eredetű egyaránt lehet, és az utódok 50%-os eséllyel öröklik a daganat iránti hajlamot.¹² A BRCA1 nagy penetranciát mutató mutációi a BRCT domén csonkolásának eredményeként alakulnak ki a 17-es kromoszómán, amely nagymértékben rontja a BRCA1 fehérje stabilitását és feladatainak ellátását. A BRCA2 misszensz mutációi elsősorban a DNS-kötő doménnél fordulnak elő a 13-as kromoszóma rövid karján (13q 12-q13).^{6,24}

Az ataxia telangiectasia molekuláris háttere

A klasszikus ataxia telangiectasia (A-T; OMIM 607585) korai életkorban jelentkező, progresszív neurodegeneratív betegség, amelyet az *ATM* gén funkciójának elvesztése okoz.¹ Az érintett betegek már tinédzser korban képtelenek önállóan járni. Ennek a tünetnek a hátterében leggyakrabban az *ATM* gén biállélikus null mutációja szerepel, amely az *ATM* fehérje diszfunkcióját okozza. Az *ATM* fehérje számos más fehérje foszforilációját végzi, mint például a H2AX, MDC1, 53BP1, Nbs1, BRCA1, Chk2 és p53 fehérjék, amelyek feladata, hogy szabályozzák a DNS-javítást, a kromatinátalakítást, a sejtciklus „check point” aktivációkat, géntranszkripciót, proteintranzlációt és az apoptózist. A-T-ban a hibás *ATM* negatívan befolyásolja a sejtes folyamatokat. A klinikumban az A-T igen heterogén módon jelentkezik. Néha a klinikai lefolyás enyhe, mert az *ATM* fehérje expressziója megmarad az *ATM* kináz aktivitással együtt. Előfordulhat, hogy a mitigált klinikai kép miatt az *ATM* gén mutációt felnőttkorban diagnosztizálják. Kimutatták, hogy az egyszerű *ATM* gén hibát hordozóknak kétszeres kockázatuk van emlőrák kialakulására.^{13, 17} A misszensz mutációk jelenléte is megnöveli az emlőrák kialakulásának esélyét.^{3, 18} Annak lehetőségét, hogy betegünk *ATM* gén eltérést hordozhat arra alapoztuk, hogy az irodalomból számos olyan *ATM* gén mutáció ismert, amelyet radiotherápia után észlelt fokozott sugárérzékenységet mutató emlőrákos betegben írtak le.^{4, 19}

A sugárkárosodás megelőzése

A sugárkárosodás kockázata csökkenthető konformális sugárterápia alkalmazásával, amely lehetővé teszi a rizikószervek terhelésének elkerülését, illetve kontrollálását a besugárzás során.²¹ Indokolt esetben különleges besugárzási technika alkalmazása válhat szükségessé, amely lehetővé teszi a védendő szervek sugárterhelésének további csökkentését.¹⁵ Csak az elmúlt években vált egyértelművé, hogy a tamoxifen sugárkezelés alatt történő alkalmazása jelentősen megnöveli a radiogén szövödmények kockázatát, ezért ennek kerülése indokolt.^{2, 8, 11} Idős beteg hasonló esetéről Herr-

mann és munkatársai is beszámoltak, bár a hormonterápia típusát nem adták meg.⁸

A sugárkárosodás kezelése

Számos tanulmány és felmérés foglalkozik sugárvédő szerek alkalmazásával, illetve a késői sugárkárosodás kezelésével. A lokálisan alkalmazható kortikoszteroidok (mometazon furoát, dexpanthenol és 0,1% metilprednizolon aceponát krém) az akut bőrreakciók, a sugárzás okozta dermatitis, bőrpír, hámlás, erózió vagy hiperpigmentáció megelőzésében segíthetnek. A helyileg alkalmazható nem szteroid gyulladásgátló krémek közül az Aloe vera, Biafine krémeket használják a bőrreakciók enyhítésére. Az amifostint szisztémásan alkalmazzák mint sejtvédő szert. A már kialakult fibrosis kezelésére pentoxifyllin és E-vitamin alkalmazásával próbálkozhattunk.²³

A munkát részben a TÁMOP 422A-11/1/KONV-2012-0035 pályázat támogatásával végeztük.

Irodalom

1. **Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR:** Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011; **100**: 160–166.
2. **Bentzen SM, Skocnylas JZ, Overgaard M, Overgaard J:** Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 918–922.
3. **Bernstein JL, Teraoka S, Southey MC, Jenkins MA, Andrusis IL, Knight JA, John EM, Lapinski R, Wolitzer AL, Whittemore AS, West D, Seminara D, Olson ER, Spurdle AB, Chenevix-Trench G, Giles GG, Hopper JL, Concannon P:** Population based estimates of breast cancer risks associated with *ATM* gene variants c.7271T4G and c.1066-6T4G (IVS10-6T4G) from the Breast Cancer Family Registry. *Hum Mutat* 2006; **27**: 1122–1128.
4. **Byard PJ, Srinivasan V, Last JJ, Smith A, Biggs P, Carney EF, Exley A, Abson C, Stewart GS, Izatt L, Taylor AM:** Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. *Br J Cancer* 2011; **106**: 262–268.
5. **Couch FJ, Nathanson KL, Offit K:** Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014; **343**: 1466–1470.
6. **Davies K:** Breast cancer genes. Further enigmatic variations. *Nature* 1995; **378**: 762–763.
7. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:** Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; **355**: 1757–1771.
8. **Herrmann T, Günther C, Csere P:** Localized morphea—a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Case report and review of the literature on radiation reaction among patients with scleroderma/morphea. *Strahlenther Onkol* 2009; **185**: 603–607.

9. **Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhádi A, Balogh A, Gyulai Z, Mándi Y, Boda K, Thurzó L:** The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; **68**: 673-681.
10. **Kahan Z, Hideghety K, Varga Z:** The risks of breast radiotherapy, and how to avoid them. In: Kahan Z, Tot T (szerk.): *Breast cancer, a heterogeneous disease entity. The very early stages.* Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2011. pp. 241-268.
11. **Koc M, Polat P, Suma S:** Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2002; **64**: 171-175.
12. **Oláh E:** A BRCA1 és BRCA2 gének. *Magyar Tudomány* 2005; **8**: 989.
13. **Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, Brondum-Nielsen K, Tretli S, Yuen J, Boice JD Jr, Tucker M:** Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 121-127.
14. **Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J:** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; **82**: 247-253.
15. **Polgár Cs, Major T, Fodor J:** Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. *Orv Hetil* 2012; **153**: 45-55.
16. **Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M:** 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**: 116-126.
17. **Renvick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, North B, Jayatilake H, Brafoot R, Spanova K, McGuffog L, Evans DG, Eccles D, Easton DF, Stratton MR, Rahmann N:** ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006; **38**: 873-875.
18. **Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, Bedenham T, Bradwell AR, Easton DF, Lennox GG, Haites N, Byrd PJ, Taylor AM:** ATM mutations and phenotypes in ataxia telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998; **62**: 334-345.
19. **Taylor AMR, Byrd PJ:** Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 1009-1015.
20. **Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, Jenkins MA, Yu KM, Bachrich T, Muhr D, Wayne TL, Chu G, Davis RW, Wagner TMU, Oefner PJ:** Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. *Cancer Res* 2003; **63**: 3325-3333.
21. **Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G, Boda K, Thurzó L, Kahán Z:** Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; **80**: 1109-1116.
22. **Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Craighead P, Nolan MC, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Levine MN, Parulekar W:** NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2011; **29 (18 Suppl)**: LBA 1003.
23. **Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME:** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 2933-2948.
24. **Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G:** Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; **373**: 789-792.

Levelezési cím: Dr. Kahán Zsuzsanna
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 12.
 Tel: 62/545404; fax: 62/545922
 e-mail: kahan.zsuzsanna@med.u-szeged.hu