

Nové postupy v adjuvantní radioterapii karcinomu prsu

Renata Soumarová

Oddělení radioterapie a onkologie, Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Onkologické oddělení, Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, o.p.s. – pobočka Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Nedílnou součástí parciální mastektomie je adjuvantní radioterapie, což je podpořeno řadou randomizovaných studií. Tento postup zajišťuje srovnatelnou lokální kontrolu i přežití jako radikální mastektomie. Radioterapie snižuje pětileté riziko lokální recidivy přibližně trojnásobně. V případě parciální resekce je indikována pooperační radioterapie vždy a trvá standardně 5–6,5 týdne. V poslední době se objevuje stále více prací o možné akceleraci režimu čili zkrácení celkové doby léčby zářením. Randomizované studie ukazují, že adekvátní může být i třítydenní režim bez zvýšení nežádoucích účinků léčby zářením. Velkým tématem je též samostatné ozáření lůžka nádoru, k čemuž se dají použít různé radioterapeutické metody. V některých případech je též možné použít nové techniky radioterapie. Každá z metod má své výhody a nevýhody, nejdůležitější u všech však zůstává správný výběr pacientek.

Klíčová slova: akcelerovaná radioterapie, hypofrakcionovaná radioterapie, částečné ozáření prsu, technika IMRT, breath holding.

Novel approaches in adjuvant radiotherapy for breast cancer

Adjuvant radiotherapy is an integral part of partial mastectomy, a fact which is supported by a number of randomized studies. This strategy provides local control and survival comparable to radical mastectomy. Radiotherapy reduces the five-year risk of local recurrence approximately by threefold. In the case of partial resection, postoperative radiotherapy is always indicated and the standard duration is 5–6.5 weeks. Recently, an increasing number of papers on a possible *acceleration* of the regimen, i.e. reduction in the total time of irradiation treatment, have emerged. Randomized studies show that even a three-week regimen can be adequate without increasing the adverse effects of irradiation treatment. *Accelerated partial breast irradiation*, for which a variety of radiotherapeutic methods can be used, is a major topic, too. In some cases, it is also possible to utilize novel techniques of radiotherapy. Each of the methods has advantages and disadvantages, with the most important issue still being the right choice of patients.

Key words: accelerated radiotherapy, hypofractionated radiotherapy, partial breast irradiation, IMRT technique, breath holding.

Onkologie 2013; 7(5): 228–230

Úvod

U časných stadií karcinomu prsu po parciální mastektomii adjuvantní radioterapie na oblast celého prsu (whole breast radiotherapy WBI) snižuje relativní riziko stejnostranné recidivy a zlepšuje celkové přežití (1). Ve většině případů se používá normofrakcionace: 1,8–2,0 Gy do 50,0 Gy s nebo bez doozáření lůžka nádoru (boostu) za 5–7 týdnů. Objevují se však nové techniky, frakcionace i pohledy na nutnost ozáření celého prsu.

Hypofrakcionovaná radioterapie

Důvodem pro inicializaci studií s nižším počtem frakcí a zvýšením dávky na frakci byla zejména dlouho trvající adjuvantní léčba a s tím související její cena. Výsledky ukázaly srovnatelnou lokální kontrolu i toxicitu léčby (2). Avšak hypofrakcionovanou RT lze považovat dle ASTRO organizace (American Society for Radiation Oncology) za zcela standardní pouze u určité skupiny pacientek (tabulka 1) (3). Je možné použít dávku 42,5 Gy v 16 frakcích z kanadské studie (4) nebo 40 Gy v 15 frakcích ze studie START B (5).

Nové techniky radioterapie

Radioterapie prodělala obrovský technický pokrok – od používání rentgenových ozařovačů až po lineární urychlovače s trojrozměrným plánováním (3D plánování). Použití trojrozměrného plánování zlepšilo konformitu a dávkovou distribuci – uniformitu v cílovém objemu a snížilo zatížení okolních zdravých tkání. Za standardní adjuvantní léčbu po parciální mastektomii se v současné době považuje **konformní** ozáření celého prsu (obrázek 1) s nebo bez svodné lymfatické oblasti s použitím lineárních urychlovačů a trojrozměrného plánování. V některých klinických situacích je možné též provedení **techniky intenzitně modulované RT** (IMRT). Předběžná data ukazují velmi malou zejména kožní toxicitu (6). Nevýhodou je však větší zatížení kontralaterálního prsu a plic nízkými dávkami záření. Proto je technika IMRT vhodná zejména při ozařování bilaterálního karcinomu prsu. Výsledky studií ukazující na možné zvýšení kardiovaskulární morbidity i mortality zejména při levostranném ozáření vedly k zavedení techniky tzv. respiratory gating

u karcinomu prsu (neboli tzv. **breath – holding**). Podstatou je ozáření pouze v určité fázi dechového cyklu, kdy hrudní stěna a prs jsou co nejdále od srdce (obrázek 2) (7).

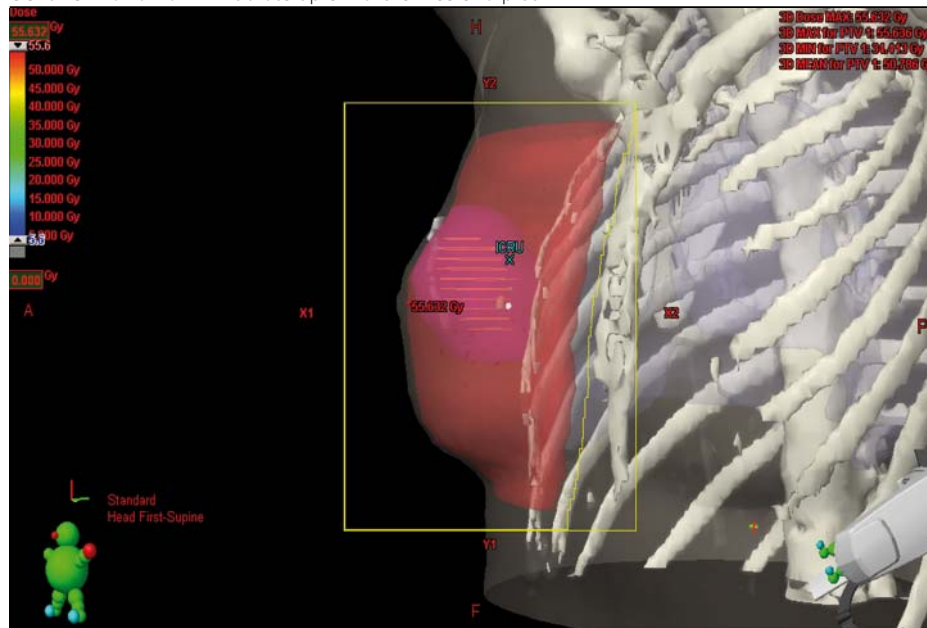
Zrychlené částečné ozáření prsu

Zkrácení celkové doby léčby je také důvodem pro vznik konceptu zrychleného akcelerovaného ozáření lůžka nádoru. Zmenšení ozařovaného objemu dovolí aplikaci vyšší dávky záření na jednotlivou frakci bez nebezpečí zvýšení toxicity léčby. Aplikaci vyšší dávky na frakci podporují také radiobiologické studie, přisuzující časnému karcinomu prsu nižší alfa/beta ratio (cca 3,5 Gy) (8).

Tyto radiobiologické důvody jsou podpořeny i faktem, že většina recidiv (60–80%) vzniká

Tabulka 1. Indikační kritéria pro použití hypofrakcionované RT

- Pacientky starší 50 let
- Stp. parciální mastektomii
- Klasifikace pT1-2, pN0
- Bez neo/adjuvantní chemoterapie

Obrázek 1. Konformní radioterapie – ozáření celého prsu**Tabulka 2.** Srovnání technik PBI

	3D CRT	iBRT	MammoSite	Targit Rtg	IORT elektrony
Pokrytí PTV	Nejlepší	Různé	Dobré	Dobré	Dobré
Homogenita	Nejlepší	Slušná	Slušná	Slušná	Slušná
Šetření zdravého prsu	Nejmenší	Dobré	Dobré	Nejlepší	V závislosti na lokalizaci
Dávka na kůži	Malá	Malá	Různá	Malá	Malá
Frakce	Několik	8-10	1	1	1
Cena	Nejvýhodnější				
Hospitalizace	Není nutná	Několik dnů	Krátká	Ne	Ne
Vztah k operaci	Pooperační	Intra nebo pooperační	Intraoperační	Intraoperační	Intraoperační

Tabulka 3. Přehled největších studií fáze III využívajících samostatné ozáření lůžka tumoru (APBI)

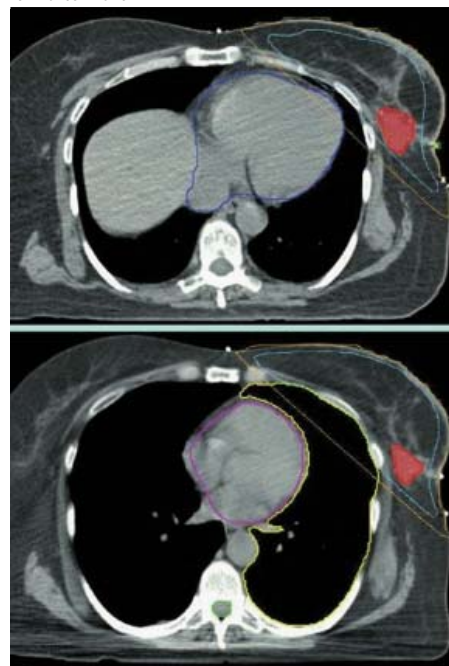
Studie	Počet pac.	Kontrolní rameno	Experimentální rameno	Rok zahájení
NSABP B-39/ RTOG 041314	4300	50,0-50,4 Gy, 1,8-2,0 Gy/fr. + boost 10-16 Gy	Multikátetrová BRT nebo MammoSite 34 Gy v 10 fr (3,4 Gy/fr.) nebo 3D CRT 38,5 Gy v 10 fr. (3,85 Gy/fr.)	2005
RAPID	2128	42,5 Gy v 16 fr. za 22 dnů nebo 50 Gy v 25 fr. za 5 týdnů + boost 10 Gy	3D CRT 38,5 Gy v 10 fr. za 5-8 dnů	2006
GEC-ESTRO15	1170	50 Gy v 25 fr. za 5 týdnů + boost 10 Gy	iBRT 32 Gy v 8 fr. HDR nebo 50 Gy PDR	2004
824 ELIOT16		50 Gy v 25 fr. za 5 týdnů + boost 10 Gy	IORT elektronovým svazkem 9 MeV 21 Gy	2000
1 600 TARGIT17		Dle institucionálních guidelines	20 Gy X záření o energii 50 kV	2000

v lůžku nádoru (9, 10). Ozáření pouze lůžka nádoru s vyšší dávkou na frakci se nazývá **zrychlené částečné ozáření prsu – accelerated partial breast irradiation (APBI)**. Používá se 1–10 frakcí maximálně v 5 dnech.

Cílem všech metod APBI je ozáření lůžka nádoru s určitým bezpečnostním lemem. K dosažení tohoto cíle jsou zvoleny různé techniky.

K ozáření lůžka nádoru můžeme použít různé metody, jejichž srovnání je uvedeno v tabulce 2:

- **Konformní zevní radioterapie** (3D-CRT) nebo **radioterapie s použitím intenzivně modulovaného svazku záření** (IMRT). Nezbytným předpokladem je definice cílového objemu pomocí rtg-kontrastních klipů a velmi dobrá poloha pacientky s perfektním nastavením.

Obrázek 2. Technika breath holding – poloha srdce ve výdechu a nádechu, červeně označeno lůžko tumoru

- **Intraoperační RT** (IORT) s využitím elektronového svazku záření nebo rentgenového ozařovače (obrázek 3) je spojena s nákladnějším technickým vybavením a s možností aplikovat pouze jednu frakci záření během operace.

- **Pooperační intersticiální brachyterapie** (iBRT) je běžně používána k dozáření lůžka nádoru po standardní zevní radioterapii. Samostatná iBRT může být spojena s nepřesností v definici cílového objemu (pooperační implantace). Přesné provedení implantace je možné pouze na podkladě rtg-kontrastních klipů umístěných v lůžku nádoru. Jedná se o další invazivní výkon, který se provádí většinou v celkové anestezii (obrázek 4).

- **Peroperační intersticiální BRT**

- s použitím plastických aplikátorů (vícekanálová),
- s použitím balonových aplikátoru (jednokanálová).

Vzhledem k výsledkům studií fáze II bylo na začátku nového tisíciletí zahájeno několik velkých randomizovaných studií III. fáze (tabulka 3).

Nejdůležitějším předpokladem pro provedení APBI je zvolení správných indikačních kritérií.

Doporučení evropské (GEC-ESTRO) a americké (ASTRO) odborné společnosti pro radiační onkologii připouští léčbu vybraných pacientek (tab. 4) technikou APBI i mimo klinické studie (11, 12). Doporučení Americké brachyterapeutické společnosti z roku 2013 již připouští všechny histologické invazivní subtypy i duktální karcinom in situ (13).

Obrázek 3. Intraoperační radioterapie s použitím nízkovoltážního přístroje INTRABEAM® (poskytnuto Carl Zeiss)



V tabulce 5 jsou uvedeny výsledky studií s použitím intersticiální brachyterapie.

Intraoperační radioterapie (IORT)

Intraoperační radioterapie s použitím nízkovoltážního přístroje se k ozáření lůžka tumoru po parciální mastektomii začala používat ke konci minulého století v rámci studie TARGIT (17). Původně byla tato technika volena pro doozáření lůžka nádoru v kombinaci se zevní RT, později se začala používat i samostatně.

Nedávno byly publikovány již pětileté výsledky s použitím samostatné IORT v dávce 20 Gy, které ukazují velmi nízké procento lokálních recidiv – u 1,73 % pacientek (18). Kvalita života ovlivněná RT s použitím IORT techniky byla lepší než při zevním ozáření (19). Pozdní toxicita léčby (fibróza, edém, retrakce, ulcerace, lymfedém, hyperpigmentace, bolest) byla v rameni s IORT srovnatelná se zevní RT. Signifikantně nižší však byl výskyt teleangiektázií (20). Hlavními výhodami IORT je vyšší biologická účinnost,

šetření kůže a dobrá lokalizace cílového objemu. Je možné ji využít i po operaci recidiv.

APBI ve formě brachyterapie nebo IORT má však i své limity. Největší je neznalost definitivního histopatologického nálezu během intraoperační procedury, neznalost chirurgických okrajů. Tato nevýhoda odpadá při použití technik zevní RT. Další nevýhodou iBRT nebo IORT může být i excentrický cílový objem (21). IORT také prodlužuje operační čas.

I přes již poměrně široké použití APBI stále chybí dlouhodobé výsledky studií fáze III a nelze proto hovořit o důkazech síly A.

Metoda APBI, ať již použijeme jakoukoliv techniku, může mít největší přínos v těchto případech:

- u žen žijících ve větší vzdálenosti od radiotherapeutického pracoviště
- u žen, pro které by byl transport obtížný
- u zaměstnaných žen, pro které by 6týdenní režim zevní radioterapie byl profesní komplikací

Obrázek 4. Intersticiální pooperační brachyterapie



- u žen starších v ne zcela dobrém zdravotním stavu
- u žen s většími pendlujícími prsy, kdy zevní radioterapie by byla zatížena vysokou kožní toxicitou.

Souhrn a doporučení pro praxi

- Výsledkem konformní normofrakcionované radioterapie je excelentní lokální kontrola s nízkou toxicitou. Alternativní režimy potřebují odpovídající délku sledování a vyhodnocení, abychom nedělali zbytečné kompromisy.
- Hypofrakcionace v dávce 42,56 v 16 frakcích nebo 40 Gy v 15 frakcích je efektivní a dobře tolerovatelná u určité skupiny pacientek, kde může zkrátit celkovou dobu léčby.
- Hypofrakcionace by se neměla používat u vysoce rizikových pacientek.
- Role boostu u hypofrakcionace je nejasná.
- Akcelerované částečné ozáření prsu má akceptovatelnou toxicitu a dobré výsledky u vybraných nízké rizikových pacientek.
- Před použitím této techniky v rutinní praxi jsou však nutná dlouhodobější data.
- Technika intenzitně modulované radioterapie zvyšuje cenu léčby, zlepšuje však homogenitu ozáření a snižuje kožní toxicitu u vybraných pacientek.
- Techniky šetřící srdce jako je breath holding u levostranného karcinomu prsu mohou pomoci redukovat riziko kardiotoxicity.

Literatura

1. 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: 2087–2106.
2. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
3. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 59–68.

Tabulka 4. Indikační kritéria pro použití samostatné ozáření lůžka tumoru – APBI

Faktory	ASTRO	ESTRO	ABS
Věk	> 60	> 50 let	≥50 let
Velikost tumoru	<2 cm	< 3 cm	≤ 3 cm
Resekční okraje	≥2 mm	≥2 mm	Negativní
Histologie	Invazivní duktální	Invazivní duktální	Invazivní duktální, Invazivní lobulární
Grade	Není důležitý	Není důležitý	-
Lymfangoinvaze	Nepřítomna	Nepřítomna	Nepřítomna
ER receptory	Pozitivní	Pozitivní	-
Multicentricita	Ne	Ne	-
Multifokalita	Ne	Ne	-
DCIS	Ne	Ne	Ano
EIC	Ne	Ne	-
Uzliny	pN0 (SNB nebo disekce)	pN0 (SNB nebo disekce)	pN0
Neoadjuvantní CHT	Ne	Ne	-

4. 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: 1143–1150.
5. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
6. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, Burnet NG, Coles CE. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(10): 662–673.
7. Qi XS, Hu A, Wang K, Newman F, Crosby M, Hu B, White J, Li XA. Respiration induced heart motion and indications of gated delivery for left-sided breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(5): 1605–1611.
8. Kurtz JM. The clinical radiobiology of breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005; 75(1): 6–8.
9. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. *Cancer* 1999; 86: 429–438.
10. Holli K, Saarto R, Idoly J, et al. Lumpectomy with or without postoperative for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84: 164–169.
11. Polgár C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiat Oncol* 2010; 94: 264–273.
12. 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.
13. Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy*. 2013; 12(4): 267–277.
14. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *JNCCN* 2005; 3: 301–307.
15. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 116–122.
16. Orecchia R, Ciocca M, Tosi G, Franzetti S, Luini A, Gatti G, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (ELIOT) to the breast: a need for a quality assurance programme. *Breast* 2005; 14: 541–546.
17. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1075–1080.
18. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, Hilaris B, Saunders C, Williams NR, Brew-Graves C, Corica T, Roncadin M, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Bulsara M, Joseph D Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(4): 1091–1097.
19. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Suetterlin M, Wenz F. 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; 7; 8(1): 9.
20. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sütterlin M, Wenz F. 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(1): 253–260.
21. Bartelink H, Bourcier C, Elkhuzien P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol*. 2012; 104(2): 139–142.

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2013

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
Oddělení radioterapie a onkologie
Komplexního onkologického centra
Purkyňova 2138/16, 741 01 Nový Jičín
renata.soumarova@radioterapie.cz
