

Sporné otázky v radioterapii karcinomu prsu

Iveta Kolářová, Jaroslav Vaňásek

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o.

Terapie karcinomu prsu je založena na multidisciplinárním přístupu, který zahrnuje chirurgickou, radiační a systémovou léčbu. Radioterapie představuje jednu z jejích základních součástí. Cílem adjuvantní radioterapie je eradikace nádorových reziduí po chirurgické léčbě jak po prs zachovávajícím výkonu tak i mastektomii. Radioterapie zlepšuje celkové přežití a snižuje riziko lokoregionální recidivy. Práce je zaměřena na současné poznatky radioterapie karcinomu prsu, na kontroverzní otázky, jako je akcelerované parciální ozáření, alternativní frakcionační modely a na nové přístupy v ozařování regionálních uzlinových oblastí.

Klíčová slova: radioterapie, karcinom prsu, akcelerované parciální ozáření, brachyterapie, alternativní frakcionace.

Controversial issues in breast cancer radiotherapy

Treatment of breast cancer consists of a multidisciplinary approach that involves surgery, radiation oncology, and medical oncology. Radiation therapy is a fundamental part of breast cancer treatment. The objective of adjuvant radiation therapy is to eradicate any tumor deposits remaining following surgery for patients treated by either breast-conserving surgery or mastectomy. This therapy improves overall survivals, and also decreases risk of locoregional recurrence. The work is focused on current findings of breast cancer radiotherapy after total mastectomy as well as breast-conserving surgery, and controversial trends such as the accelerated partial breast irradiation and the alternative fractionation models, as well as the new topics of nodal areas radiotherapy.

Key words: radiotherapy, breast cancer, accelerated partial irradiation, brachytherapy, alternative fractionation.

Úvod

Léčba nově diagnostikovaného nemetastatického onemocnění prsu je založena na multidisciplinárním přístupu, který zahrnuje léčbu chirurgickou, radiační a medikamentózní. Cílem adjuvantní radioterapie je eradikovat nádorová rezidua po chirurgické léčbě u pacientek prs zachovávajícím výkonem nebo mastektomií.

U řádně vybraných nemocných zlepšuje radioterapie lokální kontrolu, přežití, ale také redukuje morbiditu, která vzniká léčbou lokálních recidiv. V současnosti došlo k řadě změn v aplikaci léčby zářením s cílem zvýšit klinický benefit a případně snižovat toxicitu této léčby.

Cílem našeho sdělení je ukázat na dosud kontroverzní oblasti v radioterapii (RT) invazivního karcinomu prsu.

Radioterapie po mastektomii

RT po mastektomii má dva potenciální benefity – snížení rizika lokoregionální recidivy a pro určité skupiny nemocných i zvýšení přežití bez známek onemocnění a celkového přežití (1, 2).

Klasické ozařování po mastektomii zahrnuje hrudní stěnu a regionální uzliny, tedy uzliny nadklíčkové a podklíčkové. U pacientek, které nepodstoupily kompletní disekci axily je indikováno i ozáření axily. Často je doporučováno ozáření vnitřních mamárních uzlin, avšak zde je nutno volit individualizovaný přístup.

RT po mastektomii – rizikové faktory

U většiny žen po radikální mastektomii s N0 postižením není adjuvantní radioterapie indi-

kována. Nemocné s pozitivními okraji mají být ozářeny na oblast hrudní stěny. Existují data, která doporučují u nemocných s vysokým rizikem, jako je T4 tumor a neluminální tumor T3, ozáření hrudní stěny a regionálních uzlin (2). Za indikované lze také považovat pacientky s T2 N0 postižením, při přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je vysoký grading, rizikový histologický typ, zvláště triple negativní onemocnění, nízký věk nebo lymfovaskulární invaze.

Dánské studie řešily otázku, zda ozáření po mastektomii, zahrnující axilární, nad i podklíčkové a ipsilaterální vnitřní mamární uzliny, zlepšuje výsledky léčby u pre a postmenopauzálních pacientek (2, 3, 4). Tyto studie zahrnovaly N+ a high risk N- tumory, které byly větší než 5 cm nebo infiltrovaly kůži či fascii. Nemocné,

kteří podstoupily ozáření, měly zlepšené přežití bez relapsu i celkové přežití (OS).

V další studii byl řešen význam radioterapie po adjuvantní chemoterapii. Nemocné po mastektomii s triple negativním onemocněním byly hodnoceny v randomizované studii 681 žen léčených mastektomií (82% N0) a adjuvantní chemoterapií s nebo bez ozáření. Při mediánu sledování 86 měsíců bylo zjištěno u ozářených významně lepší přežití bez relapsu (88 % vs. 75 %) a celkové přežití 90 % vs. 79 % (5).

Význam počtu pozitivních lymfatických uzlin (LU) po mastektomii

U nemocných s více než 3 pozitivními lymfatickými uzlinami je většinou doporučeno ozářovat hrudní stěnu a regionální uzliny, u postižení 1–3 uzlin je možné volit individualizovaný přístup s ohledem na preference nemocné. Tento postup je založen na metaanalýze z roku 2005, která zahrnovala 8 500 nemocných po mastektomii, axilární disekci, N+. Byly srovnávány pacientky ozářené na hrudní stěnu a regionální uzliny se skupinou bez ozáření (1). U žen s N+ vedlo ozáření ke snížení lokálních recidiv v 15 letech z 29 % na 7,8 % a přežití na nádorové onemocnění se zlepšilo z 54,7 % na 60,1 %. Data podporující ozáření u nemocných s 1–3 pozitivními uzlinami jsou podloženy výsledky metaanalýzy z roku 2014. Tato analýza zahrnuje přibližně 1 300 žen s jednou až třemi postiženými uzlinami po mastektomii a axilární disekci. Radioterapie na oblast hrudní stěny a regionálních uzlin redukovala počet lokoregionálních recidiv z 20,3 % na 3,8 %, celkový počet recidiv ze 45,7 % na 34 %, RR 0,68, 95 % CI 0,57–0,82 a mortalitu na karcinom prsu z 50 % na 42 %, RR 0,8, 95 % CI 0,67–0,95. Tato data by však měla být interpretována opatrně, protože se týkají nemocných léčených v letech 1964–1986 (6), a v této době buď nebyla systémová léčba použita vůbec, nebo byly použity méně účinné režimy, než je tomu dnes.

Retrospektivní data naznačují, že mezi nemocnými s 1–3 postiženými LU může být podskupina s menším benefitem po RT. Observační studie z National Cancer Database a SEER programu (Surveillance, Epidemiology, and End Results program of the National Cancer Institute) u 90 000 pacientek po mastektomii pro tumory menší než 5 cm, s 1–3 postiženými LU, ukazuje, že RT zlepšuje mor-

talitu pouze u nemocných se 3 postiženými uzlinami nebo postiženými LU a primárním tumorem větším než 2 cm (7). S ohledem na skutečnost, že tyto údaje nebyly potvrzeny prospektivními studiemi, většina pracovišť ozáří nemocné s N1 postižením bez ohledu na počet pozitivních LU.

Kontroverze u mikrometastatického postižení uzlin

K dispozici není dostatek údajů, které by upřesnily indikaci k léčbě při mikrometastatickém postižení LU. V těchto případech je obvykle rozhodnutí o RT založeno na přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Indikace k RT u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii (NAC) a mastektomii

Na základě retrospektivních dat je zvažována radioterapie u nemocných po NAC u pacientek s reziduálním makroskopickým postižením regionálních LU, příp. s reziduálním postižením prsu (8).

U žen ve stadiu III retrospektivní data ukazují, že pooperační RT může zlepšit lokální kontrolu i v případě kompletní patologické odpovědi po NAC (9).

Existují však také retrospektivní data, která naznačují, že některé pacientky s nízkým rizikem, které dosáhly patologické kompletní remise (pCR) po NAC, mají nízké riziko lokoregionální recidivy i bez pooperačního ozáření (10). Faktory, spojené s vyšším rizikem recidivy, byly klinické postižení LU před chemoterapií, reziduální postižení prsu nebo lymfatických uzlin po chemoterapii a velikost tumoru před léčbou větší než 5 cm. Pro jednoznačnou odpověď na indikaci k RT po NAC musíme vyčkat výsledků studií NSABP B-51/RT0G 1304 a A 011202.

Okamžitá rekonstrukce prsu a RT

Kontroverzní otázkou je ozářování nemocných, které podstoupily okamžitou rekonstrukci prsu a u nichž je indikována RT. Doporučuje se zavedení dočasného tkáňového expandéru při mastektomii, který je ponechán do dokončení adjuvantního ozáření, protože RT může poškodit permanentní implantát. Také s rekonstrukcí prsu autologní tkání je vhodné vyčkat až do období po ukončení RT (11).

Radioterapie po prs zachovávajícím chirurgickém výkonu

U většiny žen léčených prs zachovávajícím výkonem je použita radioterapie celého prsu (whole breast radiotherapy – WBRT). Řada randomizovaných studií prokázala, že prs zachovávající výkon spojený s pooperačním ozářením dosahuje shodného přežití jako radikální mastektomie (12).

Studie NSABP B-06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ukázala, že ipsilaterální recidiva po lumpektomii ve 20 letech byla ve skupině ozářených 14,3 %, u neozářených 39,2 % (13).

Metaanalýza, která zahrnovala 17 studií, soubor 10 801 žen, redukovala jakékoliv recidivy u žen bez postižených uzlin z 31 % na 15,6 %. Riziko úmrtí na karcinom prsu v 15 letech se snížilo z 20,5 % na 17,2 %. RT je pak indikována i u žen po neoadjuvantní léčbě, a to i v případech, kdy bylo dosaženo kompletní odpovědi na léčbu (14).

Vynechání RT

Byla publikována řada studií, snažících se identifikovat nemocné, které mohou podstoupit parciální mastektomii bez následné irradiace. U nemocných bez systémové terapie se však nepodařilo identifikovat skupinu pacientek, u které by nebyla radioterapie přínosná (15).

Protože systémová terapie může mít příznivý vliv na lokoregionální kontrolu, provedla NSABP randomizovanou studii B21, která zařadila 1 009 pacientek s hormonální léčbou tamoxifenem (TMX). Nemocné léčené pouze TMX měly recidivu tumoru v 16,5 %, pacientky léčené pouze ozářením v 9,3 % a nemocné léčené TMX i RT ve 2,8 %. Obdobné výsledky našla kanadská multicentrická studie zaměřená na nemocné s T1–2N0 tumory léčené RT + TMX nebo TMX samotným (16).

Další studie, CALGB 9343, dospěla k opačnému závěru. V souboru 636 žen, starších 75 let, ve stadiu T1 N0 M0, s pozitivními estrogenovými receptory (ER+) a negativními okraji, byl podáván TMX po 5 let. Nemocné byly randomizovány do skupiny s ozářením celého prsu nebo observaci. V rameni s radioterapií bylo v 10 letech 98 % pacientek bez lokoregionální recidivy, 90 % ve skupině bez RT. Výsledky byly interpretovány tak, že vynechání RT je možné u starších žen

s klinickopatologicky příznivými typy tumoru, které jsou léčeny endokrinní terapií (17).

V současnosti je obvykle uváděna možnost vynechat radioterapii pro skupinu starších žen (typicky definovaných ≥ 65 let) ve stadiu I nebo časném stadiu II, s nádorem do 3 cm, bez postižení uzlin a pozitivními hormonálními receptory (HR), léčené endokrinní terapií (18).

BOOST

Použití boostu na lůžko tumoru s cílem snížit počet lokoregionálních recidiv je obecně doporučováno u mladších žen. Výsledky studií s použitím boostu u žen s negativním resekcí okrajem ukázaly signifikantní snížení výskytu lokálních recidiv (13 % vs. 9 %) HR 0,65, 95 % CI 0,52–0,81. Nebyl rozdíl v OS, DFS (disease free survival, přežití bez progresu) a mortalitě v důsledku karcinomu prsu. Velikost této redukce byla nejvýraznější u mladších žen (19). Současně však byl pozorován vyšší počet závažné fibrózy 5,2 % vs. 1,8 %. Není jasný přínos boostu, ani závažnost případné toxicity u žen starších 60 let, ve stadiu 0 nebo I, lumenálního typu s negativními resekcími okraji, a u nemocných, u kterých byly užity hypofrakcionační režimy.

IMRT (Intensity modulated radiotherapy)

Zavedením 3D technik a dostupností lineárních urychlovačů s vícelistovým kolimátorem je možné eliminovat horké body (hotspots) v ozáření objemu. Dalším pokrokem bylo zavedení techniky IMRT, které se podařilo snížit výskyt postradiční dermatitidy a edému ve srovnání s 2D plánováním (20). Další studie prokázaly zlepšení výsledků ve smyslu snížení stupně akutní deskvamace a dlouhodobých nežádoucích kosmetických efektů (21). V současné době je studován význam radioterapie řízené obrazem (IGRT) u nemocných s levostranným tumorem pro snížení rizika kardiotoxicity (22).

Hypofrakcionace při ozáření prsu

Radiobiologické studie ukazují, že nádory prsu mají relativně nízký poměr alfa/beta (12), což ukazuje na možnost dosáhnout při kratších hypofrakcionačních režimech stejnou efektivitu i toxicitu, jako při konvenční frakcionaci. Byla provedena řada studií zaměřených na použití hypofrakcionačních režimů na oblast celého prsu. Kanadská studie zahrnuje 1 234 žen a testovala

ve 2 ramenech dávku 42,5 Gy /16 frakcí /22 dní se standardním ozářením celého prsu dávkou 50 Gy/25 frakcí/35 dní. Nebyl zjištěn rozdíl v akutní kožní toxicitě ani v četnosti dalších komplikací. Dlouhodobé hodnocení výsledků ukázalo srovnatelnou efektivitu v obou ramenech (23).

Efektivitu hypofrakcionačních schémat hodnotila metaanalýza 4 randomizovaných studií u 7 095 žen (24). V 5 letech nebyl nalezen rozdíl v riziku ipsilaterální lokální recidivy, v celkovém přežití, ani ve vzhledu prsu. Bylo sníženo riziko akutní a/nebo pozdní toxicity (RR 0,21, 95 % CI 0,07–0,64).

Výsledky studií START-A a START-B, hodnocené s follow up 10 let, nenalezly signifikantní rozdíl mezi konvenčně dávkovanou radioterapií a hypofrakcionačními režimy (25). Přes tyto příznivé výsledky existuje řada nejistot (24).

Dosud není jasně stanovena efektivita a toxicita této léčby u vybraných podskupin, především žen s pokročilejšími tumory a pozitivními uzlinami. Nejsou dostatečná data pro hodnocení toxicity hypofrakcionačních režimů v kombinaci s dalšími terapeutickými modalitami jako chemoterapií nebo léčbou monoklonálními protilátkami.

ASTRO (American Society for Radiation Oncology) uvádí tato kritéria pro použití hypofrakcionační radioterapie: věk 50 let a vyšší, tumor pT1pN0, s pozitivitou hormonálních receptorů, léčené adjuvantní hormonální terapií (26).

Radioterapie na oblast regionálních uzlin

Nemocné **po prs zachovávajícím výkonu s makroskopicky postiženými uzlinami** jsou indikovány k ozáření nadklíčkových, podklíčkových, pokud není provedena disekce, i axilárních uzlin. U nemocných **po prs šetřícím výkonu s metastázou v sentinelové uzlině (SLU)** je třeba rozhodnout, zda provést axilární disekci nebo radioterapii axilárních uzlin.

Regionální ozáření uzlin (infra, supraklavikulární, vnitřní mamární) snižuje riziko lokoregionální recidivy, avšak je spojeno s potenciálními nežádoucími účinky. Je proto třeba zvažovat poměr benefitu a rizika. U žen, které podstoupily kompletní axilární disekci, způsobuje ozáření axily lymfédem až ve 40 % případů (27). Obecně je shoda v indikaci radioterapie u žen s více než 3 postiženými LU, s nádory T3–4 a nádory T2 s rizikovými faktory (méně než 10 odstraněných axilárních uzlin a nejméně 1 z následujících charakteristik: high grade tumor, ER negativita, lymfovaskulární invaze).

Indikace k ozáření regionálních LU u žen s 1–3 pozitivní LU je kontroverzní a vychází z výsledků studie MA-20 a studie EORTC 22922.

Klinická studie MA-20 (NCIC-CTG - National Cancer Institute of Cancer Clinical Trials Group) zahrnovala 1 800 žen po prs zachovávajícím výkonu, z nich 90 % bylo N+. Byly rozděleny do větví s a bez regionálního ozáření v kombinaci s WBRT (28).

Ozáření uzlin zlepšilo 10leté DFS z 77 % na 82 %, HR 0,76, 95 % CI 0,61–0,94. Celkové přežití v 10 letech však zlepšeno nebylo.

Podobná studie EORTC 22922/10925 zahrnující 4 000 žen, z nichž více než polovina byla N+ a ¾ měly prs zachovávající výkon, byly rozděleny na WBRT + RT vnitřních mamárních a mediálních nadklíčkových uzlin nebo WBRT bez ozáření uzlin. Výsledkem radioterapie uzlinových oblastí bylo signifikantní zlepšení mortalitativy na karcinom ze 14,4 % na 12,5 %, HR 0,82, 95 % CI 0,7–0,97 (29). Bylo zlepšeno i DFS ze 69 % na 72 %, HR 0,89, 95 % CI 0,8–1, p = 0,04. Objevil se i trend k mírnému zlepšení celkového přežití. S ohledem na to, že v obou těchto studiích bylo dosaženo zlepšení DFS a nesignifikantní trend k prodloužení celkového přežití, vede řadu pracovišť k zařazení radioterapie regionálních uzlin do léčebného postupu.

Na druhé straně však existují i studie, kde u nemocných s 1–3 pozitivními uzlinami byly publikovány dobré výsledky i bez ozáření (30).

American College of Surgeons Oncology Group provedla studii Z0011 zahrnující 900 žen bez klinického postižení uzlin, avšak s pozitivitou při sentinelové biopsii. Nemocné byly randomizovány na skupinu, která podstoupila axilární disekci a skupinu bez další chirurgické léčby. Podle protokolu měly být ženy léčeny ozářením celého prsu standardními tangenciálními poli bez RT regionálních uzlin (30).

Přežití bez lokoregionální recidivy v 5 letech bylo 97 % (95 % CI, 95–99 %) ve skupině bez disekce axily a 96 % (95 % CI, 94–98 %) ve skupině s axilární disekcí. Studie byla podrobena kritice a další analýzy naznačují, že ozáření axily standardními tangenciálními poli mohlo hrát důležitou roli u nemocných bez disekce axily. Bylo též zjištěno, že přibližně 1/5 nemocných měla ozáření regionální lymfatické uzliny v rozporu s protokolem studie (31). Hodnocení dlouhodobých výsledků však potvrdilo původní závěr, že vynechání disekce při pozitivitě sentinelové

biopsie u nemocných bez klinického postižení axilárních uzlin nezhoršuje výsledky přežití.

Mikrometastatické postižení sentinelových uzlin

Kontroverze existují v případě mikrometastatického postižení axilárních uzlin. Tuto otázku zkoumala International Breast Cancer Study Group (IBCSG 23–01), kde pacientky s klinicky negativními axilárními uzlinami a pozitivní sentinelovou biopsií byly léčeny s axilární disekcí nebo bez ní (32). Pacientky s makrometastatickým postižením nebyly zařazovány. Při mediánu sledování 5 let byly počty lokoregionálních recidiv 2 % resp. 3 % v obou větvích. Nebyl rozdíl v DFS, OS ani v počtu recidiv v axile. Výsledky prokázaly výborné efekty ozáření celého prsu (WBRT) pouze po vyšetření sentinelových uzlin. Je třeba uvést, že obvykle používaná technika ozáření celého prsu postihuje současně část axily, což poskytuje adekvátní ozáření u nemocných s mikrometastatickým postižením.

Výsledky studií vedly k tomu, že obvyklým postupem u nemocných s mikrometastázami v sentinelových uzlinách je ozáření prsu bez RT na oblast regionálních uzlin.

Další indikace k radioterapii regionálních uzlin – rizikové faktory primárního tumoru

Na základě studií EORTC (29) a MA-20 (28), které zahrnovaly skupiny pacientek N0, je trend aplikovat regionální RT spolu s WBRT u rizikových pacientek s negativním nálezem v regionálních uzlinách. Jako rizikové faktory jsou uváděny nemocné s tumory T3 nebo T4, nemocné s T2 tumory, které měly nedostatečný počet axilárních uzlin při disekci a též další rizikové faktory, jako je vysoký grade, ER negativita nebo lymfovaskulární invaze. Ozáření regionálních uzlin zahrnuje oblast nadklíčku, podklíčku, a pokud nebyla provedena axilární disekce, také axilu. Oblast vnitřních mamárních uzlin je indikována k ozáření u vybraných nemocných na individuálním základě.

RT vnitřních mamárních uzlin po mastektomii i prs šetřícím výkonu

Ženy, které jsou adjuvantně ozařovány po prs zachovávajícím výkonu nebo po radikální mastektomii (ME), jsou často vhodné

k ozáření vnitřních mamárních uzlin, tento postup je však z technického hlediska obtížný a je nezbytné individuálně zvažovat velikost rizika postižení těchto uzlin, anatomii pacientky, a zvláště možnost dodržet doporučené dávky do kritických orgánů (srdce, plíce). Vnitřní mamární uzliny jsou zásobovány lymfatickou drenáží ze všech kvadrantů prsu, riziko jejich postižení je však nejvyšší u tumorů umístěných v mediálních kvadrantech. U pacientek s patologicky negativními axilárními uzlinami je riziko postižení IMN (Internal Mammary Nodes) menší než 10 %, avšak výrazně stoupá u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami, zvláště u tumorů lokalizovaných ve vnitřních kvadrantech a centrálně, toto riziko dosahuje téměř 40 %. Přestože je ozáření IMN obecně doporučováno, velikost benefitu z této léčby je kontroverzní.

■ Prospektivní observační studie u 3 000 žen, kde přibližně polovina z nich měla IMN RT, a to jak po prs zachovávajícím výkonu, tak i po ME, s axilární disekcí ve všech případech, byly výsledky následující: při mediánu sledování 8,9 let zlepšilo ozáření IMN celkové přežití (75,9 % vs. 72,2 %), snížilo mortalitu na karcinom prsu (20,9 % vs. 23,4 %) HR 0,85, 95 % CI 0,73–0,98. V analýze podskupin byl benefit IMN RT zjištěn u pacientek, které měly postiženy více jak 3 LU a /nebo těch, které měly mediální nebo centrální lokalizaci tumoru (33).

■ Retrospektivní studie u téměř 400 nemocných po mastektomii ukázala, že IMN RT po mastektomii byla spojena se zlepšením DFS a trendem na zlepšení OS v 10 letech (34).

■ Další studie hodnotící význam IMN RT však nepotvrdila přínos záření této oblasti. Zahrnovala více jak 1 400 žen s tumory T1, T2, léčené modifikovanou radikální ME a ozáření hrudní stěny a nadklíčku. Ženy byly náhodně rozděleny do větví s nebo bez ozáření vnitřních mamárních uzlin. Při hodnocení s mediánem 11 let nebyl rozdíl v přežití, avšak analýza podskupin měla trend k přínosu IMN RT u pacientek s pozitivními axilárními uzlinami a s postižením vnitřních kvadrantů nebo centrálních částí prsu. Tato studie však trpěla některými problémy, především plánování RT bylo pouze dvourozměrné a 25 % nemocných mělo negativní nález v axilárních uzlinách (35).

Accelerated partial breast irradiation (APBI)

Skutečnost, že většina lokálních recidiv po prs zachovném výkonu se objevuje v oblasti lůžka tumoru (36) a to, že je možné identifikovat nemocné s nízkým rizikem reziduálního onemocnění vzdáleného od kavity po odstranění tumoru (37), vedlo k tendenci používat vysoce akcelerovanou hypofrakcionační RT. Předpokládá se, že tato intenzivní léčba může být tolerována při ozáření jen části prsu a je možné, že snížení objemu ozářené tkáně při těchto technikách také povede ke snížení toxicity léčby. Dalším potenciálním benefitem je u pacientek léčených adjuvantní chemoterapií minimální odklad zahájení RT. Problémem však je skutečnost, že recidivy mohou vzniknout i ve velké vzdálenosti od primárního tumoru. APBI lze provádět řadou metod, z nichž uvedeme jen ty nejběžnější.

Brachyterapie více katétrů

První studie využívající APBI byly provedeny tímto způsobem a probíhaly v době, kdy nebyla přesná kritéria pro výběr nemocných, a plánování distribuce dávky nebylo na současné úrovni. Tehdy bylo popsáno velké množství ipsiletárních recidiv nemocných léčených low dose brachyterapií (37 %) (38).

Novější studie s moderními technikami a selekcí nemocných však mají podstatně nižší počet rekurencí při užití brachyterapie. V roce 2015 byla publikována rozsáhlá randomizovaná studie fáze III, která u pacientek ve stadiu I a IIA srovnávala APBI za použití intersticiální vícekatérové brachyterapie s ozářením celého prsu. 1 184 nemocných po prs zachovávajícím výkonu bylo randomizováno do 2 větví. 551 pacientek mělo konvenční zevní ozáření celého prsu s boostem na lůžko tumoru a 633 nemocných APBI s použitím brachyterapie. V pěti letech bylo zjištěno ve větví s APBI 9 lokálních recidiv a 5 lokálních recidiv ve skupině se zevním ozářením. Kumulativní incidence lokálních recidiv byla 1,44 % ve větví s APBI a 0,92 % při ozáření celého prsu. Rozdíl tedy byl 0,52 %. Riziko pozdních kožních nežádoucích účinků stupně 2–3 v 5 letech bylo 3,2 % s APBI vs. 5,7 % při ozáření celého prsu ($p = 0,08$). Riziko pozdních nežádoucích efektů podkoží stupně 2–3 bylo 7,6 % vs. 6,3 % ($p = 0,53$), riziko těžké fibrózy v 5 letech bylo při ozáření celého prsu 0,2 % a 0 % při APBI

($p = 0,46$). Studie tedy prokázala noninferioritu léčby s využitím APBI brachyterapií pomocí více katétrů ve srovnání s ozáření celého prsu ve smyslu pětileté lokální kontroly, DFS a OS (39).

Intraoperativní léčba ozařovači

Rozvoj ozařovací techniky umožnil vývoj přístrojů vhodných pro intraoperační léčbu, tj. aplikaci jedné frakce ozáření v průběhu operačního výkonu.

Bylo testováno využití elektronového svazku, kdy u 237 nemocných bylo aplikováno 17–21 Gy elektrony o energii 3–9 MeV miniaturním lineárním urychlovačem (40).

Studie ELIOT, randomizovaná studie srovnávající intraoperační radioterapii elektrony (dávka 21 Gy) se standardní léčbou, ukázala významný rozdíl v počtu lokálních recidiv (5,3 % po jednorázovém ozáření vs. 0,7 % při frakcionovaném ozáření celého prsu) (12).

Velká multicentrická randomizovaná studie Targit A hodnotila výsledky léčby po ozáření celého prsu nebo po intraoperačním ozáření nízkoodergetickými X paprsky. Počet lokálních recidiv ve 4 letech byl 1,2 % v intraoperační terapii léčené skupině a 0,95 % ve skupině léčené zevním ozářením. Tyto výsledky ukazují, že pro pacientky s nízkým rizikem představuje intraoperační ozáření alternativu konvenční frakcionované radioterapii (41).

Pooperační APBI frakcionovanou konformní zevní radioterapií

Ve srovnání s WBRT je APBI založeno na aplikaci vyšších denních dávek záření do omezeného objemu tkáně při zkrácení celkové doby léčby.

Zevní pooperační ozáření přináší ve srovnání s intraoperačními výkony řadu výhod. Léčba je zahajována se znalostí kompletního histopatologického nálezu, je neinvazivní, a ve srovnání s brachyterapií, není tak závislá na technické kvalitě aplikace zářičů. Homogenita distribuce dávky při zevním ozáření může redukovat výskyt komplikací, především nekrózy tukové tkáně, která je popisována po léčbě brachyterapií.

Při zevním APBI ozáření byly testovány různé frakcionační režimy. Byla testována dávka 30 Gy/5 frakcí/10 dnů. Dále pak byla zkoušena dávka 34 Gy/10 frakcí, která byla následně zvýšena na 38,5 Gy/10 frakcí (42). Tento režim byl použit i na jiných pracovištích a následně i v rozsáhlé randomizované studii RTOG 0413/NSABP B-39, která byla zaměřena jak na hodnocení efektivity, tak i toxicity při APBI (43). Analýza toxicity ukázala extrémně nízký výskyt závažné toxicity u APBI. Velká studie RAPID (Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation), která randomizovala pacienty na APBI zevním ozářením dávkou 38,5 Gy/10 frakcí vs. konvenční ozáření celého prsu. Nežádoucí kosmetické efekty byly častější u nemocných léčených technikou APBI a to při hodnocení vyškolenými sestrami (29 % vs. 17 %, $p < 0,001$) samotnými pacientkami (26 % vs. 18 %, $p = 0,002$) a lékaři hodnotícími fotografie (35 % vs. 17 %, $p < 0,001$) (44).

V metaanalýze 3 randomizovaných studií z roku 2010 měly nemocné s APBI vyšší riziko lokální recidivy a axilární recidivy. Celkové přežití nebo riziko distančních metastáz však bylo stejné (45).

Metaanalýza má řadu problémů, protože ve studiích byla odlišná selekční kritéria, definice cílových objemů a různé techniky ozáření.

Novější studie zahrnující 500 nemocných, srovnávající APBI využívající IMRT vs. WBRT měla počet recidiv v prsu v obou skupinách stejný (1,5 %), obdobné celkové přežití v 5 letech (99 % vs. 97 %) (46). Výsledky léčby pomocí APBI ve srovnání s WBRT jsou tedy rozporuplné. Existují však konsenzuální guidelines, která pomáhají v selekci vhodných pacientek, lze očekávat jejich další upřesňování na základě probíhajících studií.

ASTRO, American Society of Breast Surgeon (ASBS) a American brachytherapy society (ABS) stanovily následující kritéria pro potenciální kandidátky pro APBI: věk ≥ 45 let, tumor ≤ 3 cm a N0, negativní resekční okraj. Nevhodné kandidátky pro tuto léčbu jsou pacientky s těmito charakteristikami: multicentrický ca, postižení LU, tumor > 3 cm, přítomnost lymfovaskulární invaze, těhotenství.

Další parametry, které mluví proti použití APBI, jsou: DCIS, invazivní lobulární ca, negativní hormonální receptory, pozitivita HER2, *BRCA1/2* mutace, zvláště u žen mladších 50 let (47, 48, 49).

Závěr

Radioterapie v léčbě karcinomu prsu představuje jednu ze základních součástí multidisciplinárního přístupu. Mění se přístupy k chirurgické léčbě a nové metody chemoterapie a cílené léčby přinášejí nové otázky i pro léčbu zářením. Proto se setkáváme s novými kontroverzními otázkami a léčebnými postupy vycházejícími často nejen z evidence, ale založených i na konsenzuálních doporučeních. Tato doporučení se často mezi sebou liší a naším cílem bylo ukázat jak kontroverzní otázky, tak některé možnosti jejich řešení v klinické praxi.

LITERATURA

- 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.
- Nielsen HM, Overgaard M, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2268.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer

- Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641.
- Wang J, Shi M, Ling R, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 200.
- McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). *Lancet* 2014; 383: 2127.
- Huo D, Hou N, Jaskowiak N, et al. Use of Postmastectomy Radiotherapy and Survival Rates for Breast Cancer Patients with T1-T2 and One to Three Positive Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4295.
- Liu J, Mao K, Jiang S, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer

- patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget* 2015.
- McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Post-mastectomy 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.
- Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3960.
- De Los Santos, JF. Adjuvant Radiation Therapy for Women with Newly Diagnosed, Non-metastatic Breast Cancer. UpToDate. May 10, 2016. Dostupný z: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=Adjuvant+radiation+therapy+for+

women+with+newly+diagnosed%2C+non-metastatic+breast+cancer&selectedTitle=1~150.

12. Jagsi R. Progress and controversies: radiation therapy for invasive breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr;64(2):135–52. doi: 10.3322/caac.21209. Epub 2013 Dec.
13. 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. *New Engl J Med.* 2002; 347: 1233–1241.
14. Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Lancet.* 2011; 378: 1707–1716.
15. Lim M, Bello J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 1149–1154.
16. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 963–970.
17. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2382–2387.
18. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266.
19. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47.
20. van Asselen B, Schwarz M, van Vliet-Vroegindeweij C, et al. Intensity-modulated radiotherapy of breast cancer using direct aperture optimization. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 162–169.
21. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *Joint Annual Meeting of the Canadian Association of Radiation Oncology/Canadian Organization of Medical Physicists.* Toronto, Canada, 2007. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2085–2092.
22. Wolmark N, Curran WJ, Vicini F, et al. Response to "Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation" (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 71–78) and "Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation" (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1290–1296) [letter]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 317.

23. 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.
24. James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003860.
25. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086.
26. 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.
27. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580.
28. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307.
29. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317.
30. 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.
31. Giuliano AE, Hunt K, Ballman KV, et al. Ten-year survival results of ACOSOB Z0011: A randomized trial of axillary nodal dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1007).
32. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297.
33. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 314.
34. Chang JS, Park W, Kim YB, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 867.
35. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 860.
36. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1205–1211.

37. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 722–730.
38. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 1996; 32A: 608–611.
39. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229.
40. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg.* 2003; 138: 1253–1256.
41. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 91–102.
42. Vicini FA, Chen P, Wallace M, et al. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69: 1124–1130.
43. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer. *NSABP Protocol B-39/RTOG Protocol 0413.* Philadelphia, PA: NSABP/RTOG; 2007.
44. Bentzen SM, Yarnold JR. Reports of unexpected late side effects of accelerated partial breast irradiation—radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 969–973.
45. Valachis A, Mauri D, Polyzois NP, et al. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010; 16: 245.
46. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451.
47. 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.
48. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, et al. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy* 2003; 2: 124.
49. Wilder RB, Curcio LD, Khanijou RK, et al. Results with accelerated partial breast irradiation in terms of estrogen receptor, progesterone receptor, and human growth factor receptor 2 status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 799.