

ROLE INTERSTICIÁLNÍHO HDR BRACHYTERAPEUTICKÉHO BOOSTU V LÉČBĚ ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU

THE ROLE OF INTERSTITIAL HDR BRACHYTHERAPY BOOST IN THE TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

NEUMANOVÁ R.¹, PETERA J.², KURIČKA R.³, MACHAŘOVÁ H.¹, DVOŘÁK K.⁴, PAČOVSKÝ Z.⁵, FILKA J.⁵, JANDÁKOVÁ E.⁶

¹ODDĚLENÍ RADIACNÍ ONKOLOGIE FN BRNO,

²KLINIKA RADIOTERAPIE A KLINICKÉ ONKOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ,

³ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ FEKT, VU TECHNICKÉ BRNO

⁴KLINIKA RADIODIAGNOSTIKY FN BRNO,

⁵CHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ GPK FN BRNO,

⁶ODDĚLENÍ HISTOLOGIE A PATOLOGIE FN BRNO

Souhrn: Tato publikace posuzuje současný stav, indikace (rizikové faktory pro lokální recidivu), technické aspekty a kontroverze radiačního boostu na lůžko tumoru, který následuje po provedení prs šetřícího chirurgického výkonu (BCS). BCS a radioterapie (RT) jsou v posledních desetiletích široce akceptovanou léčebnou metodou u časných stadií invazivního karcinomu prsu. Standardní technikou RT po BCS je externí ozáření (EBRT) pomocí 2 tangenciálních polí do celkové ložiskové dávky 45 - 50 Gy.

Všeobecně akceptovatelná kritéria pro určení vysoce rizikové skupiny pacientek, u kterých je radioterapeutický boost doporučován, jsou stále diskutována a to jak z hlediska použití optimální ozařovací techniky, tak jejího vlivu na lokální kontrolu tumoru a kosmetické výsledky léčby. Ačkoli dvě nejčastěji užívané boost techniky (elektrony vs. brachyterapie) vykazují podobné léčebné výsledky, je nutno zmínit, že HDR intersticiální BRT vykazuje nižší míru lokálních recidiv, zatímco elektronový boost je spojován s lepším kosmetickým efektem (KE). Nicméně tyto rozdíly nejsou signifikantně významné. Důležitá je správná indikace a precizní provedení dané techniky zkušeným personálem na dostatečně vybaveném pracovišti.

Přestože jsou léčebná doporučení v této topice založená na výsledcích retrospektivních a současných prospektivních studií, některé aspekty boost ozáření jsou stále kontroverzní. Definitivní výsledky prospektivního trialu s boostem s dlouhým časem sledování, zahrnoval analýsu patologicky definované subskupiny, kde byly tyto kontroverze vysvětleny. Předběžné výsledky z nových - zatím ne zcela standardně používaných boost technik - jako je intraoperační RT (IORT), na CT založená 3D konformní brachyterapie a 3D virtuální brachyterapie - se jeví jako perspektivní. Více zkušeností a delší sledování nám pomůže přesněji definovat vliv této metody na lokální kontrolu časného karcinomu prsu u pacientek po BCS.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, HDR intersticiální brachyterapie, boost, lůžko tumoru, lokální kontrola, kosmetický efekt

Summary: This article reviews the current status, indication (risk factors for local recurrences), technical aspects, and controversies of boost irradiation to the tumor bed following breast conserving surgery (BCS). BCS and radiotherapy (RT) are early invasive breast cancer treatment methods widely accepted in the last decades. The standard technique of RT after BCS is represented by external beam radiotherapy (EBRT) via tangential fields up to a total dose of 45 to 50 Gy.

Generally accepted criteria for identification of high risk subgroups, in which irradiation boost is recommended, are still being discussed, as are the optimal boost technique and its impact on local tumor control and cosmetic outcome of the treatment. Although the two most frequent boost techniques (electron vs. brachytherapy) provide similar results, the notion prevails that high dose rate (HDR) interstitial brachytherapy leads to a more pronounced reduction of local relapse rate, whereas the electron boost provides for better cosmesis. However, these differences appear statistically non-significant. Correct treatment indication and precise realization of the given technique performed by experienced personnel at a technically well-equipped workplace are crucial.

Even though guidelines in these topics are being established based on the results of retrospective and recently published prospective trials, some aspects of boost irradiation still remain controversial. The final results of prospective boost trials with longer follow-up, involving analyses based on pathologically defined subgroups, will clarify these controversies. Preliminary results with recently developed boost techniques - intraoperative RT (IORT), CT-image based 3D conformal brachytherapy, and 3D virtual brachytherapy - are promising. More experience and longer follow-up will help to define the influence of these methods on local tumor control in breast cancer patients with conservative surgery and RT.

Key words: breast cancer, radiotherapy, high dose rate interstitial brachytherapy, boost, tumor bed, local tumor control, cosmesis

Současným trendem v léčbě časných stadií karcinomu prsu je prs šetřící výkon (BCS) následovaný adjuvantní radioterapií (RT) a podle potřeby léčbou systémovou.

Význam adjuvantní radioterapie po parciálních výkonech byl jednoznačně prokázán řadou multicentrických randomizovaných studií včetně metaanalýzy z roku 2000, která hodnotila více než 17 000 pacientek. Při použití adjuvantní radioterapie po parciálních výkonech dochází k redukci procenta lokálních recidiv (z 23% na 7%), což odpovídá procentu lokálních recidiv po radikální modifikované mastektomii (1,2,3,4). Po 10 letech sledování se pak lokální rekurence objevují u pacientek bez radioterapie ve 43% (5, 6), zatímco BCS doplněná radioterapií ve většině center vede k 80-90% lokální kontrole, v závislosti na různých typech provedeního chirurgického výkonu a dávce z radioterapie (5,7,8,9,10, 11,12,13,14,15). Standardní technikou radioterapie po BCS je ozáření celého prsu do LD 45-50 Gy. Neexistuje však dosud zcela jasný konsensus o nezbytnosti boost dávky na lůžko tumoru.

Vzhledem k tomu, že 65-90% lokálních recidiv vzniká v oblasti lůžka tumoru nebo v jeho těsné blízkosti, je naší snahou toto riziko redukovat. Řada prací potvrzuje snížení incidence ipsilaterální lokální recidivy v případě navýšení dávky na lůžko tumoru. Jiné práce pak význam boost dávky zpochybňují v případě, že bylo při extirpaci dosaženo dostatečného bezpečnostního lemu (5, 7,16,17,18,19,20).

V roce 2000 byly publikovány výsledky multicentrické studie EORTC 10882, ve které bylo randomizováno 5318 pacientek s kompletní excizí tumoru a negativními okraji na dvě skupiny: s boost 16 Gy a bez boost (19).

Rozdíl ve výskytu lokálních recidiv byl vysoce signifikantně významný ve prospěch pacientek s boostem, v této skupině došlo ke snížení lokálních recidiv o 41% ($p < 0,0001$). Ze subanalýzy vyplynulo, že absolutně největší prospěch z boostu měly pacientky mladší 40 let. Nesignifikanční jsou výsledky u žen nad 50 let. Zde je potřeba se rozhodovat individuálně na základě rizikových faktorů.

Bohužel je nemožné provést zcela jednoznačně objektivní srovnání dat z jednotlivých studií, neboť jednotlivé rizikové faktory pro vznik lokální rekurence nejsou v jednotlivých studiích zcela srovnatelné.

Stanovení indikace k boost dávce na lůžko tumoru je tedy stále kontroverzní. V Hollandově studii (21,22) byly vyhodnoceny preparáty z mastectomií, provedených u žen s karcinomem prsu T1-2, na kterých byla simulována excize tumoru. Pravděpodobnost výskytu residuálního tumoru závisela na velikosti bezpečnostního lemu. Okraje 2, 3 a 4 cm korelovaly s 42%, 17% a 10% výskytem dalších nádorových ložisek. Tyto výsledky jsou v souladu s klinickým pozorováním, že 65-90% stejnostranných rekurencí vzniká z reziduálních ložisek v původním kvadrantu.

Důležité tedy je definovat si skupinu pacientek s vysokým rizikem, které by mohly mít z navýšení dávky na lůžko tumoru prospěch.

Nižší věk, pozitivní nebo těsné okraje, extenzivní intraduktální komponenta (EIC) a výskyt DCIS jsou nejdůležitějšími rizikovými faktory pro vznik lokální recidivy (10,11,22-33). Vliv ostatních prognostických faktorů (velikost tumoru, lymfangiogvaskulární invaze - LVI, vysoký grad - G, vysoký mitotický index - MI, lobulární karcinom) je v literatuře uváděn kontroverzně.

Jakou techniku boostu zvolit, brachyterapii nebo elektrony?
Radiální onkolog má možnost použít různé způsoby boostování. Zevní ozáření zmenšeným polem fotonovým svazkem, elektronovým polem, intraoperační ozáření elektrony, peroperační či pooperační intersticiální aplikaci. Ozáření s využitím IMRT technik a použití 3D konformní brachyterapie plá-

nované na základě CT či NMR a 3D virtuální brachyterapie se jeví jako další perspektivní varianty možného boostování.

Výběr závisí často na osobnostních preferencích, vlastních zkušenostech a možnostech daného pracoviště. Měl by však záviset výhradně na individuálních charakteristikách pacientky, jako je velikost prsu, velikost a lokalizace primárního tumoru.

Většina studií srovnávajících ozáření elektronovým svazkem a intersticiální BRT popisuje nesignifikančně lepší lokální kontrolu při užití BRT a mírně lepší KE u elektronového pole (15,17,34, 35). Hammer a spol.(36,37) v rozsáhlém souboru hodnotí HDR intersticiální boost a popisuje v případě jeho užití 5 letou míru lokálních relapsů 3,5% a dobrý KE v případě použití 10 Gy v jedné frakci. Tento způsob boostu tedy považuje za bezpečný. Jacobs a spol. (38) udávají po aplikaci 12-15 Gy z HDR BRT lepší lokální kontrolu (LTC) než při aplikaci elektrony.

Intersticiální brachyterapie je preferována v případech hlouběji uloženého lůžka tumoru a u objemnějších prsou, neboť je zde možnost více přizpůsobit ozářený objem plánovanému objemu, přičemž okolní tkáň, včetně kůže jsou maximálně šetřeny. V případě malých objemů a povrchověji uložených lézí je srovnatelné použití elektronového svazku. Van Limbergen (39) srovnával dávkovou distribuci elektronového svazku s energií 4,5 až 15 MeV použitého jako boostu s intersticiální aplikací. Pokud byl cílový objem uložený hlouběji než 28 mm pod kůží, vykazovala intersticiální aplikace signifikantně nižší dávku na kůži než elektronový svazek.

Výhodu z intersticiální BRT mají i pacientky s přítomností těsných či pozitivních okrajů (pokud nebyla provedena reoperace) a pacientky s přítomností extenzivní intraduktální komponenty nad 25%.

Schnitt a spol. (40) vyhodnotili 5ti letou míru lokálních recidiv v závislosti na velikosti bezpečnostních okrajů. Byla 0%, 4%, 6% a 21% pro čisté, těsné, lokálně pozitivní a difusně pozitivní chirurgické okraje. Holland a spol. (21,22) popisují v případě positivity EIC vyšší pravděpodobnost lokálních recidiv (74% vs. 42%). Současně existuje i korelace mezi existencí residuálního tumoru a výskytem EIC (8,18,23,26,32,41,42). Výskyt lepší lokální kontroly u intersticiální BRT aplikace může vysvětlit více hypotéz. Roli zřejmě hraje vyšší nominální a biologická efektivní dávka dopravená brachyterapií do lůžka tumoru nebo je možné pomocí intersticiální BRT dosáhnout preciznější lokalizace lůžka tumoru.

Další výhodou je kratší ozařovací čas, kratší doba aplikace a tedy i vyšší komfort pacientky. Výsledky však nejsou statisticky významné. Stejně důležité, jako je rozhodnutí o aplikaci boost dávky na lůžko tumoru je i jeho provedení. Jedná se především o vhodné vybavení radioterapeutického pracoviště a o správné určení velikosti cílového objemu a jeho lokalizaci uvnitř prsu.

Definice cílového objemu

Pokud se rozhodneme pro užití intersticiálního boostu, je nejdůležitějším momentem definovat si adekvátně cílový objem. Ten je obvykle definován jako lůžko tumoru s 1 až 2 cm bezpečnostním lemem (43, 46).

Lokalizace lůžka tumoru

V minulosti se k lokalizaci dutiny po extirpaci používala jen palpce, MG, chirurgický popis a jizva. Moderní chirurgické postupy však kladou velký důraz na kosmetický efekt, a proto není jizva často umístěna přímo nad původním tumorem. Stejně tak předoperační mammografie může být kvůli kompresi prsu při vyšetření a s ohledem na změnu poměrů po předchozím chirurgickém výkonu zavádějící. Další možností je dobře popsany předoperační UZ a pooperační UZ lokalizující lůžko tumoru. Někteří autoři např. DeBiase et al. (48) dopo-

ručují užití UZ jako vhodnou metodu pro definici cílového objemu boostu jen v prvních 6-8 týdnech po operaci. Rabinovitch a spol. (49) prospektivně srovnával přesnost různých postupů k ohraničení cílového objemu. Zjistil, že nejspolehlivější je peroperační umístění 4-6 kontrastních kovových klipů do lůžka původního tumoru, (vymezení boční, předozadní, dolní a horní okraj kavity) a jejich rtg lokalizaci, novější možností je lokalizace klipů pomocí plánovacího CT. Je nutné zdůraznit, že malé titanové klipy nijak nemění dávkovou distribuci RT a kvalitu diagnostického CT či NMR obrazu. Užití klipů a CT nebo NMR je nejlepší metodou k lokalizaci lůžka tumoru, neboť titanové klipy uložené na hranici kavity jsou přesně vizualizovány v jednotlivých řezech (49,50,51). Tento postup umožňuje redukovat objem ozářené tkáně a takto přesně provedený boost zlepšuje lokální kontrolu. Hammer et al. (36,37) referoval o redukci 5ti leté míry lokálního selhání u T1 a T2 stadia z 5,1% (bez klipů) na 3,4% (s klipy). Byla zde též možná redukce ozářeného objemu z 39 cm³ (bez klipů) na 29 cm³ (s klipy). V roce 2003 pak publikoval na souboru 649 pacientek přínos CT při plánování boostu ve vztahu k výskytu lokálních recidiv. U 369 pacientek plánovaných bez CT se v průběhu 8 let vyskytlo 6,5 % lokálních recidiv, naproti tomu u pacientek plánovaných s pomocí CT vznikly lokální recidivy pouze u 1,4 %.

Zlepšení lokální kontroly mohlo ovšem též spočívat ve vylepšení chirurgických postupů a patologických vyšetření. V neposlední řadě může mít na zlepšení léčebných výsledků vliv i systémová terapie, která se v posledních pár letech stala častěji používanou než tomu bylo dříve.

Vicini a spol. (52) a Polgár a spol. (18,53) zavedli 3D virtuální plánování BRT u karcinomu prsu, založené na dvou sériích CT scanů (před a poimplantačních). Prokázali, že 3D virtuální BRT vykazuje excelentní shodu mezi cílovým objemem, který byl stanoven před aplikací pomocí virtuální geometrie a aktuální pozicí naaplikovaných jehel (18,52).

Perioperační brachyterapie

Elektronový boost je obvykle proveden kontinuálně po skončeném ozáření celého prsu. Intersticiální boost implantace se na většině pracovišť obvykle provádí 2-3 týdny po skončené TRT (po odeznění akutní postiradiační reakce). Někteří autoři doporučují provedení aplikace během chirurgického výkonu tj. před ozářením celého prsu (17,54,55). Výhodou je vyšší pravděpodobnost přesnějšího pokrytí lůžka tumoru dávkou z BRT. Vlastní ozáření může být provedeno za 24 hodin po operaci a celková délka ozáření tak může být opět zkrácena o 2-3 týdny. Limitací je, že v době aplikace neznáme ještě přesně všechny detaily z histopatologického vyšetření, které mohou podstatně ovlivnit indikaci boostu. Tento způsob provedení též vyžaduje dobrou spolupráci mezi chirurgem a radiačním onkologem.

Intraoperační radiační terapie - IORT

Předběžné výsledky ze studií, které zkoumaly možnosti dávkové eskalace, při aplikaci IORT od 10 do 22 Gy v jedné dávce, byly velice časně referovány z European Institute Oncology v Miláně (56). 18 pacientek léčených s 10 a 15 Gy IORT, obdržely pooperační dávku 44 a 40 Gy z TRT na celý prs. Nebyly pozorovány žádné akutní nežádoucí účinky ani vedlejší komplikace v průběhu sledování od 3 do 9 měsíců. Autoři ovšem zdůrazňují, že je nezbytné vyčkat delší doby sledování k průkazu, zda větší jednorázová frakce z IORT může mít potencionálně odpovídající LTC bez větších vedlejších efektů. Jinak má IORT prakticky stejné výhody i nevýhody jako peroperační BRT (57,58).

Brachyterapie samotná po prs šetřícím výkonu - Partial Breast Irradiation - PBI

V poslední době se začíná uplatňovat i brachyterapie samotná po prs šetřícím výkonu a jeví se jako potenciálně velice

atraktivní technika, neboť šetří čas i peníze. Do dnešní doby se však nepodařilo zcela jednoznačně vyčlenit skupinu pacientek, u kterých by bylo možné po BCS od pooperační radioterapie ustoupit a která by profitovala pouze z ozáření samotného lůžka nádoru. Týká se to i pacientek s duktálním karcinomem in situ. Racionální je tento postup a omezený ozářený objem pouze tehdy, jedná-li se o pacientky s velice nízkým rizikem výskytu multifokálního karcinomu. Tyto pacientky z ozáření celého prsu velice pravděpodobně neprofitují (17,60).

Miller se svými spolupracovníky simuloval segmentální resekci s 2 cm okrajem na 131 mastektomovaných prsech s nádory do 3 cm, v 19% případů byl nalezen residuální tumor a ve 24% multicentrické nádorové fokusy. Holland v materiálu z 264 mastectomií stanovil, že v případě invazivního karcinomu menšího než 4 cm zůstávají po tumorectomii s 2 cm okrajem ve 14% reziduální fokusy invazivního karcinomu a ve 28% fokusy karcinomu in situ (21,22).

Zajímavé je zjištění, že rozdíly ve výsledcích efektu mezi TRT celého prsu + BRT boostem a samotnou PBI, závisely na histologii lobulárního karcinomu. Recidivy u lobulárního karcinomu se u pacientek po 7 letech vyskytly při ozáření kombinovaném v 8% a při samotné PBI ve 34%, ve srovnání s výsledky u pacientek s invazivním duktálním karcinomem, kde se lokální recidivy vyskytovaly v poměru 11% a 15%. V 64% případů pacientek s PBI se lokální selhání objevilo ve stejném kvadrantu jako primární tumor. První, co je důležité je tedy přísná selekce pacientek, které velice pravděpodobně z ozáření celého prsu neprofitují a hodily by se pro použití PBI (59-61). Delší doba sledování a pečlivé vyhodnocení je nezbytné pro možnost srovnání a event. zavedení tohoto postupu do rutinní praxe.

Late efekty

Tak jako na jedné straně korelují vyšší dávky z RT s lepší lokální kontrolou, udává většina studií (v souvislosti s těmito vyššími dávkami na kůži a tkáň prsu) větší procento horších kosmetických výsledků (kůže - teleangiektasie, pigmentace, žláza - retrakce a fibróza) (62-65). Late efekty však záleží nejen na dávce z radioterapie, ale též na velikosti ozářeného cílového objemu a vzdálenosti horní řady jehel od kůže ozařovaného prsu (17,64,69).

Analýza provedená Leuvenem ukazuje, že navýšení dávky nad 50 Gy vede k narůstající míře retrakce bradavky. Data uveřejněná z Amsterdamské skupiny vykazují vzrůstající incidence závislosti horšího kosmetického efektu na velikosti ozářeného objemu. Každé zdvojnásobení objemu (počínaje 50 ml³) snižuje toleranci dávky pro těžké fibrózy o 11%. Pro výskyt teleangiektázií jsou toleranční dávky poměrně nízké a i běžné dávky 50 Gy v normofrakcionací vedou k cca 30% výskytu teleangiektázií. Na druhé straně závisí kůže šetřící efekt zejména na hloubce PTV boostu. Hloubka je též determinující pro výběr energie svazku elektronů. Ozáření s energií elektronů vyšší než 12 MeV je spojeno se signifikantně horším kosmetickým efektem. Incidence kožních teleangiektázií byla patrná jen u pacientek, které obdržely dávku na kůži vyšší než 50 Gy. Tato data potvrzuje experimentální práce Turessona a Nottera (70), že výskyt a stupeň kožní teleangiektasie je závislý na dávce. V závislosti na energii fotonového svazku a úhlu svazku jsou kožní cévy více či méně v build up zóně a obdrží 40-80% cílové dávky, přičemž obvyklý limit toleranční dávky pro teleangiektasie I. stupně je 20-40 Gy. Další ozáření - tj. boost může vést k překročení tohoto tolerančního limitu. Autoři této práce je spočítáno, že při ozařování lůžka tumoru, uloženého či zasahujícího hlouběji než 28 mm po kůži svazkem elektronů s energií vyšší než 9 MeV, obdrží kožní cévy více než 90% z cílové dávky. Nabízí se zde tedy možnost redukovat incidence teleangiektázií preferencí implantačních technik, kdy jsou zdroje záření zavedeny do odpovídající vzdálenosti (minimálně 1 cm) od kůže. Leuvenova skupina byla takto schopna redukovat incidence teleangiektázií při aplikaci 15 Gy

z 51% u elektronového boostu na 4,6% u boostu intersticiálního. Fibróza je závislá především na velikosti ozářeného objemu, jak již bylo uvedeno výše.

Velikost ozářeného objemu

Existují důkazy, že velikost ozářovaného objemu prostřednictvím boostu má vliv na lokální kontrolu. Perez et al. (15) dokumentuje zlepšení lokální kontroly u objemů nad 65 cm³. Analýzy prací dokazují, že průměrný rozsah excise je cca 80 cm³ a průměrná velikost ozářovaného boostu 44 cm³. Wazer et al. (64) považuje tento ozářovaný objem za nedostatečný. Holland et al. (17) prokazuje na mnoha vyšetřených vzorcích prsní žlázy po mastectomiích, šíření původního tumoru více než 2 cm od viditelného okraje tumoru ve 41% případů. Existuje shoda, že lokální kontrola se zvyšuje s objemem implantátu. Současně se však zvyšuje i míra výskytu fibrózy, která zhoršuje KE implantace.

Dávka z HDR BRT

Většina prací uvádí pro HDR intersticiální BRT 10 Gy a pro LDR 15 - 26 Gy. Vyšší dávky byly použity pouze u pacientek s vysokým rizikem lokální recidivy, tj. pro ty, které měly těsné či pozitivní chirurgické okraje. Některé práce referují závislost míry lokálního selhání na velikosti dávky, která byla do cílového objemu aplikována (6,42,43,55). V těchto případech lze zřejmě s výhodou využít frakcionovanou intersticiální HDR brachyterapii (14,63,70,71). V Hennequinově studii (70) bylo hodnoceno 106 pacientek s boostem 10 Gy ve dvou frakcích. 5 letá míra lokálních rekurencí byla 5,1% a 63% žen hodnotilo KE jako

excelentní či velice dobrý. Virginská studie (71) aplikovala HDR BRT boost s dávkou 15 Gy v 6 frakcích po 2,5 Gy 2x denně u žen s těsnými či fokálně pozitivními okraji. Při mediánu follow-up 50 měsíců nebyla zaznamenána žádná LR a 67% žen hodnotilo KE jako excelentní či velmi dobrý. S velikostí dávky pak souvisí i míra retrakce tkáně prsu a vzdálenost referenční isodózy od povrchu prsu s výskytem teleangiectasií.

Kosmetický efekt

Je závislý jednak na výskytu a stupni late efektů, dále na volbě vhodné ozářovací techniky, kvalitě a přesnosti jejího provedení. Je však prokázáno, že je též velice výrazně ovlivněn rozsahem chirurgického výkonu a způsobem vedení řezu. Roli může hrát i aplikace systémové léčby - zejména chemoterapie.

Závěr

Radiační boost prokazatelně redukuje míru lokálních recidiv a existuje shoda, že má být proveden u všech žen mladších 50 let, u pacientek s těsnými či pozitivními okraji a u pacientek s přítomností EIC či DCIS (vyšší pravděpodobnost LR). Intersticiální BRT aplikace vykazují výhodu v případě hlouběji uložených lůžek tumorů, objemnějších prsou a opět u pacientek s high risk faktory tj. těsnými či pozitivními okraji a v případě přítomnosti EIC či DCIS (vyšší radiobiologický efekt, preciznější lokalizace lůžka tumoru).

Došlo: 15.11.2005

Přijato: 5.12.2005

Literatura:

1. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10:976-983, 1992
2. Jacobson J-A, Danforth D-N, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1999;332:907-911.
3. Pierquin B, Huart J, Raynal M, et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother Oncol* 1991;20:16-23.
4. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Ten years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14:177-184.
5. Fisher B, Anderson S, Redmond C-K, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1462.
6. Perez CA, Taylor ME. Breast: Stage Tis, T1, ad T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia pp 1269-1415, 1998
7. Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, et al. Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol* 8:153-160, 1992
8. Fowble B, Solin L, Schultz D, Goodman R. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:269-277.
9. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
10. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten years results in 1070 patients with stage I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75:2328-2336.
11. Borger J, Kempermann H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:653-660.
12. Barteling H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1378-87
13. Barteling H. Higher radiation dose reduces recurrences rate in patients with early breast cancer: The EORTC „Boost versus no boost“ trial. (Abstract) Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost an how to do it. GEC- ESTRO, 2001, 21
14. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer. Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:963-968.
15. Perez CA, Taylor ME, Halverson K, Garcia D, Kuske R, Lockett MA. Brachytherapy or electron boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:995-1007.
16. Hammer J, Mazon JJ, Van Limbergen E. Breast boost - why, how, when? *Strahlenther Oncol* 175: 478-483, 1999
17. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The Role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer - Review *Pathol Oncol Research*, Vol 7, No 4, 2001
18. Polgár C. Radiotherapy of the tumor bed after breast conserving surgery for stage I-II breast cancer: Analysis of efficacy of conventional and novel radiotherapy methods. PhD Theses, Budapest, 2001 (in Hungarian)
19. Collette L, Fourquet A, Horiot JC, et al. Impact of a boost of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC "Boost versus no boost" trial [abstract]. *Radiother Oncol* 2000;56(Suppl 1):46.
20. Pezner R-D, Lipssett J-A, Desai K, et al. To boost or not to boost: Decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when "inked" tumour resection margins are pathologically free of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:873- 877.
21. Holland R, Conolly J, Gelman R. Nature and extent of residual cancer in the breast related to the intraductal component in the primary tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:182-183, 1988
22. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979-990, 1985
23. Fodor J, Major T, Polgár C, et al. The impact of radiotherapy in the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast cancer after BCS. *Neoplasma* 47:181-186, 2000
24. Kurtz J, Almaric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989;63:1912-1917.
25. Kurtz JM. Factors which predict breast relapse. *Recent Res Cancer Res* 1993;127:137-150.
26. Eberlein TJ, Conolly JL, Schnitt SJ, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. *Arg Surg* 125:771-777, 1990
27. Locker A, Ellis I, Morgan D, et al. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:890-894.
28. Schnitt S-J, Connolly J-L, Harris J-R, Hellman S, Cohen R-B. Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049- 1057.
29. Kollias J, Elston CW, Ellis IO. Early-onset breast cancer- histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 75:1318-1323, 1997
30. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341:1039-1043, 1993
31. Takeshi K, Nobukazu F, Yoshiyuki I, et al. Aichi cancer center 10-years experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Vol 49, No 5, 1311-1316, 2001
32. Jacquemier J, Kurtz J, Almaric R, et al. An assessment of extensive intraductal

- component as a risk factor for local breast recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Cancer* 1990; 61:873-876.
33. Hartsell W, Galinsky D, Griem K, et al. Lumpectomy with negative margins: is a boost dose to the tumour bed necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:246.
34. Jacobs H, Teusch P, Schleppl V, et al. Interstitielle Brachytherapie - erste Erfahrungen mit 192-Iridium in der Kurzzeittherapie. *Strahlentherapie*. 1985;160:8-14.
35. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP, et al. Early breast cancer influence of type of boost (electrons vs. iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol Biol Phys* 37:845-852, 1997
36. Hammer J, Seewald D-H, Track C, Zoidl J-P, Labeck W. Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology* 1994;193:573- 577.
37. Hammer J, Track C, Seewald DH, et al. 192- iridium HDR boost in breast cancer treatment - experience from 644 patients. *Radiother Oncol* 55(Suppl. 1): 32, 2000
38. Jacobs H. HDR afterloading experience in breast conservation therapy. *Selection Brachytherapy J* 6: 14-17, 1992
39. Van Limbergen E. What are the optimal boost methods in relation to boost target depth in the breast? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how to do it? CEC-ESTRO, 2001, pp 105-114
40. Snitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast- conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74:1746-1751, 1994
41. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, et al. Factors determining outcome in patient treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:381-393, 1997
42. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC, et al. Breast cancer with extensive intraductal component: treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology*, 183:273-276, 1992
43. Sedlmayer F, Rahim HBK, Kogelnik H. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: Geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1133- 1139.
44. Mazon J-J, Simon J-M, Crook J, et al. Influence of dose rate on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1173-1177.
45. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, Ruthazer R, Ulin K, Schmidt-Ullrich RK. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:381-393. A. Resch et al. / *Radiotherapy and Oncology* 63 (2002) 47-58
46. Van Limbergen E. Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. *Cancer/Radiothérapie* 7 (2003) 107 - 120
47. Van Limbergen E. The evidence for dose response relationship for local control rates breast conserving surgery and radiotherapy. What is than the optimal dose when look at cosmetic outcome? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how do it. GEC-ESTRO, 2001, 47-57
48. DeBiose DA, Horwitz EM, Martinez AA, et al. The use of ultrasonography in the localization of the lumpectomy cavity for interstitial brachytherapy of the breast. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 38: 755-759
49. Rabinovitch R, Finlayson C, Pan Z, et al. Radiographic evaluation of surgical clips is better than ultrasound for defining the lumpectomy cavity in breast boost treatment planning: a prospective clinical study. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 47:313-317, 2000
50. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 34:579-584, 1996
51. Regine WF, Ayyangar KM, Komarnicky LT, et al. Computer-CT planning of the electron boost in definitive breast irradiation . *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 20:121-125, 1991
52. Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, et al: Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial brachytherapy. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 40:629-635, 1998
53. Polgár C, Major T, Somogyi A, et al. CT-image based conformal brachytherapy of breast cancer: the significance of semi-3D and 3D treatment planning. *Strahlenther Oncol* 176:118-124, 2000
54. Polgár C, Sulyok Z, Major T, et al. Reexcision and perioperative brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: a possible alternative to salvage mastectomy. *Hungarian Surgery* 53:120-123, 2000 (in Hungarian)
55. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC et al. Breast cancer with extensive intraductal component: Treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology* 183:273-276, 1992
56. Gatzemeier W, Orecchia R, Gatti G, et al. Intra-operative radiation therapy (IORT) in the treatment of breast cancer - a new therapeutic alternative in the conservative treatment of breast cancer? Its potential role and future perspectives. Experiences from the European Institute of Oncology (EIO), Milan. *Strahlenther Oncol* 177:330-337, 2001
57. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology* 5:165-173, 2004
58. Polgar C, Major T, Niehoff P, et al. Mammosite: technical factors and outcome - European experience. (Abstract) *Radioth Oncol* 71(suppl.2) 2004
59. Polgar C, Major T, Somogyi A, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relaps. *Neoplasma* 46:182-189, 1999
60. Kuske RR, Bolton J, Wilenzick R, et al. Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 30:245, 1994
61. Liljgren G, Lindgren A, Bergh J, et al. Definition of subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 8: 235-241, 1997
62. Deutinger M, Tayrich G, Resch A, Biber E. Konturdefekte bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms - primäre und sekundäre Möglichkeiten der Korrektur. *Strahlenther Oncol* 1999;175:577-582.
63. Tayrich G, Resch A, Biber E, et al. Kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender Therapie und Radiatio beim Mammakarzinom. *Acta Chir Austria* 1998;30(Suppl 141):43.
64. McRae D, Rodgers J, Dritschilo A. Dose-volume and complications in interstitial implants for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(4):525-529.
65. Rubin P, Constine III LS, Fajardo LF, Philips TL, Wassermann TH. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35(1):9-10.
66. Van Limbergen E, Van der Schueren E, Van Tongelen K. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer . 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatments techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* 1989;16:253-267.
67. Manning MA, Arthur DW, Schmidt- Ullrich RK, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1301-1306, 2000
68. Vrieling C, Colette L, Fourquet A, et al. The influence of patient and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs.no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000;55(3):219-232.
69. De la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR. Are cosmetics results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23(5):925-31
70. Tureson I, Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction (I+II). *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 10:593-606, 1984
71. Matthew A. Manning, Souhlas W. Artur, Rupert K. Schmidt-Ullrich et al. Interstitial high dose rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. C 2000 Elsevier Science