

30TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 13.-16.12.2007, SAN ANTONIO, USA – PROBLEMATIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE

Zpráva z konference

ČOUPKOVÁ I.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝM ÚSTAV BRNO,
KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE

Ve dnech 13.-16.12.2007 proběhl v San Antoniu v USA 30. ročník sympózia věnovaný nádorům prsu. Kongres komplexně shrnoval současnou problematiku diagnostiky i léčby karcinomu prsu a informoval o výsledcích randomizovaných studií. Přednášky byly věnovány rovněž prevenci, rizikovým faktorům a epidemiologii mamárního karcinomu. Podrobněji byla probírána role prediktivních faktorů, genetických faktorů, biologie nádorové buňky a angiogeneze. Byla přednesena ústní sdělení, bohaté byly rovněž příspěvky formou posterů. Vzhledem ke své specializaci se zaměřím na problematiku radiační onkologie.

Plánování radioterapie u pacientek s karcinomem prsu bylo přehledně shrnuto ve vyžádané přednášce (L. Pierce, University of Michigan School), která poukazovala na historický technický vývoj, na cíl zlepšovat léčebné výsledky při snižování toxicity a na nutnost individualizace při plánování radioterapie.

V bloku hlavního zasedání byla prezentována **kanadská randomizovaná studie akcelerované hypofrakcionované radioterapie prsu** po konzervativních chirurgickém výkonu u žen s negativními uzlinami. Účelem studie je určit, zda akcelerovaný hypofrakcionovaný 3-týdenní režim je stejně efektivní jako standardní 5-týdenní schéma. Od dubna 1993 do září 1996 bylo randomizováno 1234 žen, 622 do ramene A (42,5 Gy v 16 frakcích/22 dní) a 612 do ramene B (50 Gy v 25 frakcích/35 dní). V současné době je medián sledování 140 měsíců. Výsledky byly publikovány při mediánu sledování 69 měsíců (JNCI 2002;94:1143-50) a ukázaly podobnou míru lokální rekurence, přežití bez známek choroby, celkového přežití i radiační morbidit. Ačkoliv počáteční výsledky jsou slibné, trvá nedůvěra k tomuto novému postupu, dokud nebudou k dispozici dlouhodobé výsledky. Výsledky této studie by mohly mít významný důsledek pro užití hypofrakcionace u časného karcinomu prsu.

Britskými autory byly předvedeny první výsledky **studie zaměřené na standardizaci radioterapie prsu (START trial)**. Cílem studie bylo zjistit efekt režimů užívajících frakce větší než 2 Gy u pooperační radioterapie pacientek s časným karcinomem prsu. Byla sledována reakce zdravých tkání, lokoregionální kontrola tumoru, kvalita života a ekonomická stránka. Randomizací bylo srovnáno 41,6 Gy nebo 39 Gy ve 13 frakcích s kontrolní dávkou 50 Gy v 25 frakcích (ST-A) a 40 Gy v 15 frakcích se stejným kontrolním režimem (ST-B).

Celkem bylo zařazeno 2208 pacientek. Pacientky hodnotily vzhled svého těla po operaci a radioterapii pomocí stupnice (Body Image Scale) obsahující 10 položek. Změny prsu po radioterapii se týkaly stavu kůže, u pacientek po parciální mastektomii vzhledu prsu, jeho zmenšení a tuhosti při palpaci. Kritický pohled pacientek na vzhled svého těla se časem zlepšoval a nevykazoval rozdílů mezi režimy ani v trialu A ani v trialu B. Změny na kůži po radioterapii ukázaly signifikantní závislost na dávce v trialu A i B ve prospěch 39 Gy v trialu A a 40 Gy v trialu B. Frekvence změn ve tkáni prsu byla nižší pro režimy s 39 Gy a 40 Gy oproti kontrolnímu rameni 50 Gy. Studie ukazuje, že pacientky s časným karcinomem prsu mohou být bezpečně léčeny nižší celkovou dávkou menším počtem vyšších frakcí.

Pozornost byla věnována rovněž **brachyradioterapii karcinomu prsu**. Studie **RTOG 95-17** fáze I/II byla první studií kooperativní skupiny zkoumající v Severní Americe parciální ozáření prsu (PBI) a do dneška je jedinou studií hodnotící multikategorovou brachyradioterapii u pacientek s karcinomem prsu stadia I a II. Již dříve byly publikovány výsledky výborné kontroly tumoru, nyní byla prezentována toxicita a kosmetická stránka. V letech 1997-2000 bylo zařazeno 100 pacientek, 99 z nich bylo hodnotitelných. Jednalo se o pacientky, u kterých byla provedena lumpektomie a axilární disekce pro invazivní nelobulární karcinom velikosti do 3 cm s negativními okraji a maximálně 3 pozitivními axilárními uzlinami. Pacientky byly léčeny buď high dose rate (HDR) nebo low dose rate (LDR) brachyradioterapií cestou multikategorového implantátu – 34 Gy v 10 frakcích 2x denně (HDR) nebo 45 Gy za 3,5–6 dní (LDR). 66 pacientek bylo léčeno HDR a 33 LDR. Pokud byla indikována chemoterapie, byla aplikována po brachyradioterapii. Median sledování je 7,6 roků. Follow up zahrnuje hodnocení kosmetického efektu odděleně pacientem, radiačním onkologem a chirurgem v 6 měsících, v 1 roce a dále ročně. Studie nebyla určena ke sledování rozdílů v toxicitě a kosmetickém výsledku mezi HDR a LDR. Výborný a dobrý kosmetický efekt ve 3 letech po HDR/LDR brachyradioterapii byl hodnocen pacientkou v 77 %/63 %, radiačním onkologem v 64 %/56 % a chirurgem v 75 %/66 %. PBI způsobem multikategorové brachyradioterapie má výborné a dobré kosmetické výsledky u většiny pacientek ve 3 letech po léčbě. K přesnému srovnání toxicity a kosmetického efektu parciálního ozáření prsu versus ozáření celého prsu bude potřebná randomizovaná studie. Za tímto účelem je v současné době připravená studie RTOG 0413/NSABP B-39.

Co se týká DCIS, existují dva prospektivní trialypouze lumpektomie versus lumpektomie následovaná ozářením celého prsu. V obou studiích, NSABP B-17 a EORTC 10853, míra recidivy v ipsilaterálním prsu byla redukována o 50 % v rameni lumpektomie + radioterapie. Recidiva mimo původní lokalizaci ve skupině lumpektomie + radioterapie byla ekvivalentní skupině s pouhou lumpektomií.

Jako alternativa ozáření celého prsu byly vyvinuty způsoby parciálního ozáření prsu (PBI). 12 amerických onkologických center je zapojeno do **studie fáze II parciálního ozáření prsu pro DCIS pomocí brachyradioaterapie** za použití balónového systému MammoSite. Od května 2003 do ledna 2006 bylo zařazeno 133 pacientek s DCIS, léčeno bylo nakonec 100 pacientek. Byla aplikována dávka 34 Gy v 10 frakcích 2x denně. U 4 pacientek se objevila recidiva, vždy neinvazivní a vždy ipsilaterálně. Výborný a dobrý kosmetický výsledek byl zaznamenán u 98 % pacientek.

Kandidátky pro studii PBI musí být pečlivě selektovány a měly by být vyloučeny ty, u nichž je vysoké riziko lokoregionálního relapsu. V současné době probíhají v Severní Americe **dvě randomizované studie, které srovnávají PBI versus standardní ozáření celého prsu**. Tyto dvě studie mají odchylná kritéria pro zařazení, co se týká stavu uzlin. V **kanadské studii** je zařazení omezeno na pacientky s patologicky negativními uzlinami, avšak **do trialu NSABP B-39** je možno začlenit i pacientky s 1-3 pozitivními uzlinami. Byla proto analyzována data 6020 kanadských pacientek, u kterých byl v letech 1988-99 nově diagnostikován invazivní karcinom prsu, pT1-2, 0-3 pozitivní uzliny, M0 a které byly léčeny konzervativním chirurgickým zákrokem s negativními okraji a standardní radioterapií. Studie srovnávala relaps v prsu a v uzlinách u pacientek s 1-3 N+ s relapsem u pacientek s N0 a položila si otázku, zda pacientky s 1-3 N+ mají větší riziko lokoregionální recidivy a zda jsou ideálními kandidáty pro PBI. Studie dospěla k závěru, že pacientky s 1-3 N+, zejména mladého věku, s histologickým gr III a negativními ER, mají vyšší riziko regionálního relapsu v uzlinách, přibližně 10-15 %, i přesto, že jsou léčeny standardní radioterapií celého prsu a systémovou terapií. Tyto pacientky jsou indikovány k ozáření celého prsu a nejsou ideálními kandidáty k zařazení do trialu PBI.

Zajímavá byla analýza členů evropské skupiny Mezinárodní společnosti intraoperační radioterapie (ISORT), která byla zaměřena na **zhodnocení intraoperační radioterapie (IORT) ve formě boostu** u 1131 žen během konzervativního chirurgického výkonu. Jednalo se o pacientky s časným karcinomem prsu (pT1/pT2/pN0/pN1/M0). Při IORT byl použit elektronový svazek lineárního urychlovače o energii 6-8 MeV zaměřený přímo do lůžka tumoru pomocí plexisklových tubusů. Medián jednorázové dávky byl 9,7 Gy, dávka byla kalkulovaná na 90 % izodózu. Po zhojení operační rány následovalo ozáření celého prsu 50-54 Gy. Při medianu sledování 51,4 měsíce byla zjištěna recidiva v ipsilaterálním prsu u 0,5 % pacientek, vzdálené metastázy se objevily u 5,9 % pacientek a 93,5 % pacientek žije bez příznaků onemocnění. IORT ve formě boostu a následné ozáření celého prsu přináší tedy vynikající lokální kontrolu u pacientek po konzervativní operaci pro časný karcinom prsu. Dalšími výhodami IORT je precizní aplikace dávky za přímé vizuální kontroly lůžka tumoru, malý ozařovaný objem, šetření kůže a zkrácení doby ozařování.

Zmíněna byla rovněž problematika **pooperační radioterapie po rekonstrukci prsu**, což je téma stále kon-

troverzní. Na pracovišti v Dundee ve Velké Británii provedli u 68 pacientek rekonstrukční operaci prsu za použití autologní tkáně (DIEP rekonstrukce) okamžitě v době mastektomie. U 22 pacientek byla dále bezprostředně po rekonstrukci indikována radioterapie (45 Gy ve 20 frakcích za 4 týdny). Pacientky byly dále zvány na speciální kliniku, kde byl zvláštním přístrojem, mammetrem, objektivně měřen objem prsu, minimálně 1 rok po operaci. Při klinickém vyšetření nebyl zjištěn rozdíl ve stupni fibrózy a jizvení a objektivní volumetrické stanovení rekonstruovaného prsu neukázalo žádný signifikantní rozdíl mezi pacientkami po rekonstrukci ozářenými a neozářenými. Pooperační radioterapie tedy při použití autologní tkáně nepříznivě neovlivnila výsledek rekonstrukce prsu.

Cílem nových technik radioterapie je vedle zlepšování léčebných výsledků rovněž snižování radiačního zatížení zdravých tkání. Při ozařování prsu či hrudní stěny je důležité šetřit plíce a srdce. **Studie NYU 05-181** je prospektivní studií k **určení individuální optimální polohy pacientky (pronační versus supinační) při ozařování celého prsu**. Ozařování prsu v pronační poloze může být realizováno formou hypofrakcionovaného konkomitantního boostu IMRT technikou (J.Clin.Oncol. 2007, Apr. 30). Do studie NYU 05-181 jsou zařazovány pacientky po parciální mastektomii klinického stadia 0, I a II. Při CT simulaci jsou získány řezy plánované ozařované oblasti jak v supinační, tak i v pronační poloze (zde za použití zvláštní podložky, která umožňuje volnou fixaci ozařovaného prsu ve speciálním otvoru). Zakreslení cílových objemů bylo provedeno v obou pozicích pacientky, pronační i supinační, a každá pacientka byla léčena podle vybraného optimálního plánu, který musel splňovat kritéria homogeneity rozložení dávky v tkáni prsu, maximálního šetření srdce a maximálního šetření plicní tkáně. Hodnoceno bylo 194 pacientek, celkový plánovaný počet zařazených je 400. U 100 pacientek byl ozařován levý prs, u 94 pacientek pravý. U většiny pacientek (94 %-182/194) pronační poloha umožňovala větší šetření srdce a plic. Pro 12 pacientek (6 %) byla výhodnější supinační poloha, většinou se jednalo o pacientky ozařované na oblast levého prsu. Toto je důkazem významu specifické anatomické charakteristiky každé pacientky.

Nizozemská studie byla zahájena za účelem **stanovení role radioterapie a chemoterapie na vznik karcinomu v kontralaterálním prsu**. Byla sledována incidence kontralaterálního karcinomu u 7221 pacientek klinického stadia I-II léčených v letech 1970-1986. Při medianu sledování 14 let byl zjištěn u 503 pacientek vznik karcinomu v kontralaterálním prsu. Riziko kontralaterálního karcinomu v souvislosti s radioterapií vzrůstalo se snižováním věku v době léčby. Radioterapie po mastektomii užívající přímé elektronové pole vede k signifikantně nižší radiační expozici kontralaterálního prsu než radioterapie po lumpektomii užívající tangenciální pole. Ženy léčené radioterapií za použití techniky 2 tangenciálních polí ve věku nižším než 45 let měly 1,5-krát vyšší riziko kontralaterálního karcinomu ve srovnání s pacientkami po mastektomii, u kte-

zpráva

rych byla použita techniky přímého elektronového pole. Společné působení radioterapie používající tangenciální pole a pozitivní rodinné anamnézy karcinomu prsu bylo pro riziko kontralaterálního karcinomu vyšší, než by se očekávalo při součtu jednotlivých rizik. Léčba adjuvantní chemoterapií (cyklofosfamid, methotrexat, fluorouracil) byla spojena s nesignifikantním poklesem rizika kontralaterálního karcinomu v prvních 5 letech sledování (vliv zničení preexistujících nádorových buněk chemoterapií?), ale v následujících letech již k poklesu rizika nedocházelo.

Nové možnosti u pacientek s inoperabilním karcinomem a nebo recidivujícím karcinomem rezistentním k neoadjuvantní chemoterapii nabídla studie M.D.Anderson

Cancer Center využívající **předoperační konkomitantní chemoradioterapii s kapecitabinem**. Byla provedena retrospektivní analýza 55 pacientek. Kapecitabin byl podáván ve dnech, kdy probíhala radioterapie, v dávce 1250 mg/m²/den (podáno ve 2 denních dávkách). Aplikovaná ložisková dávka na oblast prsu a regionální lymfatickou oblast byla 54 Gy. U 91 % pacientek došlo ke změně inoperabilního nádoru v operabilní. Klinická kompletní odpověď (CR) byla zaznamenána ve 33 %, patologická CR byla 20 %. Pouze u 1 pacientky došlo k progresi choroby. V případech CR bylo shledáno signifikantní zlepšení přežití. Toxicita léčby byla přijatelná (29 % pacientek mělo komplikace stupně 3 a více, především kožní).