

## KONTROVERZNÍ OTÁZKY V POOPERAČNÍ RADIOTERAPII ČASNÝCH STADIÍ NÁDORŮ PRSU

## CONTROVERSIES IN THE RADIOTHERAPY OF EARLY STAGE BREAST CARCINOMA

SOUMAROVÁ R., PERKOVÁ H., ČOUPEK P.

ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

**Souhrn:** Nedílnou součástí multimodální léčby časných stadií nádorů prsu je i léčba zářením. Radioterapeutický management je velmi komplexní a složitý a neustále se vyvíjí. Mění se indikace léčby zářením (strategie léčby), mění se technické vybavení a způsoby ozáření (taktika léčby). Hlavním cílem je snižování nežádoucích účinků léčby zářením a dosažení maximálně možné lokální kontroly onemocnění. Přesto stále existuje řada otázek a problémů, které zůstávají otevřeny. Cílem tohoto sdělení je pokusit se nalézt odpověď na některé z nich a upozornit na kontroverze v této oblasti.

**Klíčová slova:** nádor prsu, časné stadium, radioterapie

**Summary:** Radiotherapy plays an important role in the treatment of early stage breast carcinoma. Radiotherapeutic approach is complicated and still changing. Treatment strategy, radiation methods and equipment are developing. The main purpose of radiotherapy is to decrease side effects and reach high local control. But there are still remaining some unsolved questions. The aim of our article is to point out some radiotherapeutic controversies of early stage breast carcinoma.

**Key words:** breast cancer, early stage, radiotherapy

Karcinom prsu patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné nádorové onemocnění u žen. V České republice bylo v roce 1995 diagnostikováno 4449 nových případů (1). I když incidence nepatří mezi nejvyšší v Evropě (10. místo), mortalita na toto onemocnění je stále vysoká. Důvodem je pozdní záchyt choroby. Vyšší záchyt onemocnění v časných stadiích je jednou z cest, jak zlepšit léčebné výsledky. V léčbě časných stadií hraje významnou, i když zdaleka ne jedinou, roli lokální léčba – chirurgický výkon a pooperační radioterapie. Radikální mastektomie se nahrazuje konzervativními výkony šetřícími prs.

Radioterapeutický management karcinomu prsu je velmi komplexní, ale také velmi kontroverzní. Radioterapie je nedílnou součástí multimodální léčby tohoto nádorového onemocnění. Její postavení se neustále vyvíjí, zejména v souvislosti se stále se rozšiřující systémovou léčbou i u časných stadií karcinomu prsu. Vyvíjí se také technika radioterapie, kdy v popředí zájmu radioterapeutů je stále snižování nežádoucích účinků léčby zářením za současného zvyšování lokální kontroly onemocnění. Nezanedbatelný je i výsledný kosmetický efekt lokální léčby.

Jaká je optimální léčba? Můžeme na tuto otázku vůbec odpovědět? Shodneme se na léčebném postupu? Řada z níže uvedených otázek byla kladena asi 200 významným členům organizace ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology). Asi není nijak překvapující, že odpovědi nebyly shodné a v mnoha případech se dokonce značně lišily. Není proto naším cílem odpovědět zcela jednoznačně, ale upozornit na tyto kontroverze.

*Jaká je role radioterapie (RT) v pooperační léčbě po prs zachovávacím chirurgickém výkonu:*

a) Je nutné u všech nemocných ozařovat po parciální mastektomii celý prs?

b) Jestliže ano, je nutné u všech nemocných doozařovat lůžko nádoru?

c) Jak lokalizovat lůžko nádoru?

d) Je vhodnější použít k doozaření lůžka nádoru přímý elektronový svazek nebo intersticiální brachyterapii (BRT)?

e) Je vhodnější provedení brachyterapie za použití automatického afterloadingu s nízkým dávkovým příkonem (LDR) nebo vysokým dávkovým příkonem (HDR)?

f) Jaký je prognostický význam lokálních recidiv?

g) Jaké jsou indikace pro ozáření regionálních lymfatických uzlin po disekci axily?

h) Hraje nějakou roli interval mezi operací a zahájením radioterapie?

i) Jaká je optimální kombinace chemoterapie a radioterapie?

j) Jaké jsou nežádoucí účinky radioterapie a jak je můžeme snížit? Může mít význam použití IMRT (intenzitně modulovaného svazku záření)?

k) Jaká je role radioterapie v pooperační léčbě ductálního a lobulárního karcinomu in situ?

l) Jak postupovat u starších žen s nízkým rizikem vzniku lokální recidivy?

m) Je lobulární karcinom kontraindikací k parciálnímu výkonu?

Ad a) Konzervativní chirurgický výkon s pooperační radioterapií je standardní léčbou u časných stadií nádorů prsu. Prospektivní randomizované studie prokázaly, že míra lokálních recidiv po konzervativních chirurgických výkonech a při použití pooperační radioterapie je stejná jako po provedení značně mutilující radikální mastektomie (2,3,4,5,6). Celkové přežití, stejně jako riziko pozdějšího vzniku vzdálených metastáz, je totožné po radikální mastektomii (bez pooperačního ozáření) a po prs zachovávacím výkonu s radioterapií (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Některé kontraindikace radioterapie jsou shodné s kontraindikacemi prs zachovávajícího chirurgického výkonu. Jde např. o těhotenství, předchozí radiaci prsu či hrudníku (např. mantle technika), kolagenózy. Dále je parciální mastektomie kontraindikována v případě přítomnosti více nádorových ložisek, difúzních mikrokalifikací, při nepoměru mezi velikostí prsu a rozsahem nádoru (13). Musíme brát v úvahu i přání nemocné.

Metaanalýza 36 randomizovaných studií (Early breast cancer trialists' collaborative group EBCTCG), která srovnávala pooperační radioterapii u pacientek s časným nádorem prsu (zařazeno 17 273 pacientek léčených mastektomií) se samotným chirurgickým výkonem, odhalila až trojnásobné snížení rizika vzniku lokálních recidiv při použití adjuvantní radioterapie, ale nesignifikantní rozdíl v desetiletém přežití (14). Nesignifikantní rozdíl byl nalezen i při srovnání radikální mastektomie a parciální mastektomie a radioterapie. Velmi podobné výsledky můžeme nalézt ve Fisherově práci (15). Tyto negativní závěry jsou ovšem v příkrém rozporu se závěry jiných velkých randomizovaných studií: Danish 82b a 82c trialu a British Columbia studie (16,17,18). Tento rozpor se snažil vyřešit Van de Steene (19). Výsledkem analýzy bylo potvrzení signifikantního vlivu pooperační radioterapie na přežití, pokud jsou použity současně techniky záření a standardní frakcionace. Podobně analýza Levitta potvrdila vliv radioterapie na celkové přežití u pacientek s negativními resekčními okraji a negativními uzlinami (20).

Pooperační radioterapie je standardně prováděna denně v dávce 1,8-2,0 Gy na frakci do 50 Gy za 5-6 týdnů. Kratší hypofrakcionační režimy jsou předmětem dalších studií.

Práce z posledních let ukazují snahu zkrátit délku trvání adjuvantní radioterapie, eventuálně vytýpovat skupinu pacientek s velmi nízkým rizikem vzniku lokální recidivy, u kterých pooperační radioterapie nemá žádný přínos (21,22,23). Studie BASO II (British Association Surgical Oncology) srovnává dvě skupiny pacientek s konzervativním chirurgickým výkonem (pT1, G1) a s pooperační radioterapií nebo bez ozáření (24). V obou skupinách bylo velmi malé procento lokálních recidiv (kolem 1%). Nicméně zatím je poměrně krátká doba sledování. Podobný design měla i randomizovaná studie Holliho skupiny. Zde, s mediánem sledování 6,7 roku, bylo ve skupině bez ozáření vyšší riziko vzniku lokální recidivy ovšem bez vlivu na celkové přežití (25).

Přibližně 65-80% lokálních recidiv se objeví v operované oblasti prsu (26). U vybrané skupiny pacientek by proto bylo možné ozařovat pouze lůžko nádoru bez ozáření celého prsu. Brachyterapie jako samostatná metoda v adjuvantní léčbě karcinomu prsu již byla použita autory několika prací (27,28,29,30,31). Implantace nosičů záření byla ve většině z nich provedena až pooperačně, nicméně uvedené studie prokázaly schůdnost této metody s velmi dobrými kosmetickými efekty. Dobrý kosmetický efekt a zkrácení celkové doby léčby jsou hlavním cílem této metody.

Milánská skupina používá pouze intraoperační radioterapii elektronovým svazkem do oblasti lůžka nádoru u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu (32).

*Standard:* ozáření celého prsu po parciální mastektomii v dávce 50 Gy za 5 týdnů (2,0 Gy na frakci).

*Budoucnost:* u vybrané skupiny pacientek bez pooperační radioterapie aplikovat pouze tamoxifen nebo ozářit pouze lůžko nádoru bez ozáření celého prsu.

Ad b) Zlepšení lokální kontroly onemocnění je dosaženo doozářením lůžka nádoru. Studie EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) „boost versus no boost“ jednoznačně potvrdila snížení pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy po dosycení lůžka nádoru dávkou 16Gy (14). Snížení relativního rizika vzniku lokální recidivy po doozáření lůžka nádoru 10 Gy u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu potvrdila i randomizovaná studie z Francie (33).

V rameni s vyšší dávkou záření nebyly zaznamenány vážnější kosmetické odchylky.

*Standard:* doozáření lůžka nádoru dávkou 10-16Gy v závislosti na velikosti nádoru a resekčních okrajích. Výjimkou mohou být nádory do 1cm s volnými okraji resekátu a nízkým histopatologickým gradingem.

Ad c) Lokalizace lůžka nádoru se provádí různými způsoby. Podle dotazníku vyhodnocovaného řadou onkologických center v Itálii je nejčastějším způsobem lokalizace poloha jizvy (34), ačkoliv moderní chirurgické postupy kladou důraz na kosmetický efekt, a proto jizva často není umístěna přímo nad původním tumorem. Další možností lokalizace je ultrazvukové vyšetření (35), předoperační mammografické vyšetření, CT vyšetření a umístění chirurgických klipů.

*Standard:* dle možností pracoviště

*Budoucnost:* Je nutné provedení studie srovnávající cenu a užitečnost uvedených metod lokalizace v závislosti na míře vzniku lokálních recidiv.

Ad d) Nejčastěji se používá pro doozáření lůžka nádoru elektronový svazek. Jeho výhodou před intersticiální brachyterapií je snadné použití, nízká cena a excelentní výsledky srovnatelné s brachyterapií. Radiční onkologové, kteří preferují brachyterapii, poukazují na snížení dávky na kůži a potenciální radiobiologické výhody (26).

Pro intersticiální implantaci jsou nevhodnějšími kandidátkami ženy s objemnějšími prsy, nádorem umístěným v hloubce (více než 4cm pod kůží), a pacientky s pozitivními nebo úzkými resekčními okraji, u kterých nebyla provedena reexcise. Existuje řada většinou nerandomizovaných studií srovnávajících ozáření elektronovým svazkem a intersticiální BRT (36,37). Pětiletá lokální kontrola je zpravidla nesignifikantně vyšší při použití elektronového svazku. Kosmetický efekt obou způsobů ozáření je velmi dobrý. Perez popisuje výborný nebo dobrý výsledný kosmetický efekt (doba sledování 3-20 let) u 81% pacientek léčených elektronovým zářením a u 75% léčených brachyterapií (38).

*Standard:* přímé elektronové pole, intersticiální implantace ve vybraných případech.

Ad e) Práce zabývající se srovnáním výsledků doozáření lůžka nádoru automatickým afterloadingem s nízkým (LDR) nebo vysokým (HDR) dávkovým příkonem nezjistily žádné rozdíly v obou skupinách (39). Kosmetické výsledky byly též hodnoceny jako velmi dobré a srovnatelné. Velmi významným faktorem zde ovšem bude zejména komfort pacientky.

*Standard:* dle vybavení pracoviště

Ad f) Prediktivní faktory pro lokální recidivu se pokusila odhalit francouzská retrospektivní studie u 528 pacientek s nádorem prsu klinického stádia I a II (40). Multivariátní analýza ukázala, že pro lokální kontrolu onemocnění jsou nejdůležitější čtyři nezávislé faktory: mladý věk (do 40 let), premenopauzální stav, bifokalita a extenzivní intraduktální komponenta ( $\geq 25\%$ ). Vliv lokální recidivy na celkové přežití zůstává nejasný. V naší studii nemocné s lokální recidivou měly horší přežití než nemocné bez recidivy. Tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti (41). Roli izolované lokoregionální recidivy se pokusila objasnit analýza čtyř prospektivních studií zahrnující více než 2000 pacientek s karcinomem prsu (42). Vliv na celkové přežití a vzdálenou diseminaci zde byl potvrzen. Podobný závěr byl publikován i v práci Elkhuizeny (43). Velmi důležitým prognostickým faktorem je ovšem interval mezi stanovením diagnózy a vznikem lokální recidivy (44). Pacientky s recidivou duktálního karcinomu in situ mají výrazně lepší prognózu než pacientky s jiným histologickým typem. Na druhé straně pacientky s lobulárním karcinomem in situ mají signifikantně vyšší riziko vzniku stejnostranné recidivy (45). Toto riziko se zdá být sníženo užíváním tamoxifenu.

**Standard:** prognostický význam lokální recidivy zůstává kontroverzní

**Budoucnost:** potvrzení vlivu lokální recidivy na celkové přežití a vzdálenou diseminaci

Ad g) Většina autorů dnes souhlasí s názorem, že u nemocných s adekvátně provedenou disekcí axily bez nálezu patologicky pozitivních lymfatických uzlin, není nutné ozáření axily (46). Ozáření regionálních lymfatických uzlin je indikováno při prorůstání metastáz pouzdrém uzliny, při pozitivitě více než tří uzlin a při neúplné disekci axily. Důvodem omezených indikací je snaha o snížení morbiditu (lymfedému končetiny) v případě kombinace chirurgického výkonu a radiace axily. Radioterapie signifikantně zvyšuje rozvoj lymfedému (o 5 až 10 %) po disekci axilárních uzlin (47).

Nízká míra rizika axilárních recidiv je dalším důvodem (48,49). V Rechtově studii z roku 1991 u 1624 pacientek s karcinomem prsu I. a II. klinického stádia mělo relaps v axilárních uzlinách 2,3% žen (50). Stejně malého procenta bylo dosaženo u žen, které měly provedenu axilární disekci s následnou radioterapií (počet pozitivních uzlin 0-3) i u pacientek ozářených bez předchozí disekce uzlin (klinicky negativní nález). Je proto nutné zvažovat podíl radioterapie na zlepšení léčebných výsledků v oblasti regionálních lymfatických uzlin u pacientek s uzlinami negativními či při počtu pozitivních uzlin 1-3. Na našem pracovišti ozářejeme zpravidla technikou dvou konvergentních nebo protilehlých polí stejnostranný nadklíček a axilu. Vnitřní mamární uzliny jsou ozářeny pouze u nádorů prsu umístěných v mediálních kvadrantech a větších než 3 cm (26).

**Standard:** ozáření axily a nadklíčku v případech čtyř a více pozitivních lymfatických uzlin, při prorůstání metastázy pouzdrém uzliny a při neúplné disekci axily.

**Budoucnost:** další studie hodnotící přínos ozáření regionálních lymfatických uzlin. Zlepšení techniky ozáření regionálních lymfatických uzlin.

Ad h) Na základě mezinárodních doporučení by interval mezi operací a radioterapií neměl být delší než 12 týdnů, s výjimkou pacientek, které absolvovaly adjuvantní chemoterapii. Jiná je ovšem situace u žen indikovaných k adjuvantní chemoterapii, tedy u pacientek „rizikovějších“. Práce Willerse se snažila na tuto otázku odpovědět. Interval mezi operací a radioterapií (méně než 20 týdnů ve srovnání s více než 20 týdny) neměl statisticky významný vliv na bezpříznakové období nebo lokální kontrolu onemocnění (51). Na druhé straně zde byla tendence ke zvýšení počtu relapsů při intervalu kratším, v důsledku nižšího počtu podaných cyklů chemoterapie. Ve studii International Breast Study Group ozáření 4-7 měsíců po operaci, u pacientek s adjuvantním podáním chemoterapie nedošlo ke zvýšení míry lokálních recidiv nebo zhoršení celkového přežití (52). Optimální interval mezi operací a zahájením radioterapie není ovšem definován.

**Standard:** u pacientek bez adjuvantní cytostatické léčby by radioterapie měla být zahájena do 6 týdnů od operace.

**Budoucnost:** definice optimálního intervalu mezi operací a zahájením radioterapie s ohledem na pravděpodobnost vzniku lokální recidivy a výsledný kosmetický efekt.

Ad i) Není definována ani optimální sekvence chemoterapie a radioterapie. Většina pracovišť dává přednost aplikaci chemoterapie před radioterapií (53). Randomizovaná studie srovnávající první podání chemoterapie s prvním „podáním“ radioterapie byla provedena v Dana Farber Cancer Institute v Bostonu (54). S mediánem sledování 135 měsíců nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v intervalu bez příznaků nemoci (DFI), vzdálené diseminaci a celkovém přežití. Vyšší riziko lokální recidivy bylo spojeno zejména s větším primárním tumorem a s pozitivními okraji resekátu. Na základě této studie autoři doporučují podávat jako první chemoterapii

u nemocných s negativními okraji resekátu. V případě úzkých nebo pozitivních okrajů je doporučována reoperace. I na konferenci v Bruselu v roce 2000 (2<sup>nd</sup> European Breast Cancer) byla zdůrazněna nutnost volných okrajů resekátu (55).

Chemoterapie je někdy podávána současně (konkomitantně) s radioterapií, což ovšem může vést k nárůstu nežádoucích účinků léčby. Na konferenci v Bruselu (2<sup>nd</sup> European Breast Cancer Conference) byla prezentována práce srovnávající podávání kombinace CMF (cyklofosamid, metotrexat, 5-fluorouracil) s radioterapií (RT) versus režim AC (adriamycin, cyklofosamid) s radioterapií (56). Byla srovnávána akutní kožní reakce, trvání deskvamace, stupeň esofagitidy. Stupeň akutní toxicity byl signifikantně vyšší u pacientek, které byly léčeny režimem AC + radioterapií, neboť dochází k vyšší radiopotenciaci doxorubicinem. Další práce hodnotící akutní celkové komplikace (zejména leukopenii) u konkomitantní chemoradioterapie (CMF + RT; AC + RT) a u samostatné adjuvantní chemoterapie (CMF; AC) nezjistila signifikantní rozdíl v počtu a stupni komplikací (57). Některé studie ovšem hodnotí negativně vliv konkomitantní chemoradioterapie na výsledný kosmetický efekt (58).

**Standard:** Sekvence radioterapie a chemoterapie dle zvyklostí jednotlivých center, zpravidla aplikace radioterapie po ukončení adjuvantní chemoterapie. Pokud není indikována adjuvantní chemoterapie, radioterapie by měla být zahájena, jak bylo uvedeno výše, do 6 týdnů od operace.

**Budoucnost:** optimalizace sekvence RT a CHT dle jednotlivých prognostických faktorů pro lokální recidivu či vzdálenou diseminaci onemocnění u konkrétní nemocné – „šití léčby na míru“ (tailoring).

Ad j) Nepravidelný konický tvar prsní žlázy společně s tvarem hrudního koše a s blízkostí řady radiosenzitivních struktur - plic, srdce - může vést k řadě technických problémů a je předpokladem pro značně složitou proceduru plánování radioterapie (59). Dnes již by mělo být zcela standardní plánovací CT vyšetření a trojrozměrné (3D) plánování. Poměrně značným problémem je zajištění vhodné a reprodukovatelné polohy pacientky. Existuje celá řada pomůcek včetně polohovacího klínu, držáku horní končetiny, termoplastové fixace hrudníku apod. Žádná z nich ovšem nezajistí zcela shodnou a přesnou polohu pacientky během celé ozářovací série.

Nejlepší dávkové distribuce v cílovém objemu je dosaženo při použití dvou tečných polí s energií brzděného záření 6 MV (60). Modifikátory polí pomáhají zlepšit homogenitu dávky. Největší dávková heterogenita je pozorována u objemných prsů (více než 500 cm<sup>3</sup>).

Poradiační kožní reakce akutní a pozdní patří mezi nejdůležitější komplikace léčby, protože mohou ovlivnit kvalitu života pacientky. Použitím vysokoenergetického záření s tzv. skin sparing efektem je kožní reakce značně snížena. Přesto, zvláště v konkomitanci s chemoterapií nebo těsně po ní, mohou vzniknout těžké deskvamativní dermatitidy. Pozdní kožní komplikace se projevují atrofií kůže, teleangiektáziemi a kožní a podkožní fibrózou.

K pozdním nežádoucím účinkům radioterapie patří radiační pneumonitida, poškození srdce, otok paže, brachiální plexopatie a zvýšené riziko sekundárních malignit. Radiační pneumonitida je závislá na technice ozáření, celkové dávce, frakcionaci, dávce na frakci, objemu plicní tkáně a použité chemoterapii. V cílovém objemu by nemělo být zahrnuto více než 3 cm plicní tkáně (dle simulačního snímku tangenciálních polí). Retrospektivní studie analyzující asi 1500 pacientek ozářených na oblast prsu s ozářením či bez ozáření regionálních lymfatických uzlin zjistila poměrně nízké procento této poradiační komplikace - 0,4% (61). Toto procento se zvyšuje při použití přímého nadklíčkového pole a při současné aplikaci chemoterapie (na 3% resp. na 8%). Pokud je chemoterapie podána sekvenčně, riziko pneumonitidy opět klesá. Použití IMRT (intenzitně modulovaného svazku záření) může též vést

ke snížení dávky na plicní tkáň stejně jako může zlepšit dávkovou homogenitu v cílovém objemu (62,63). V roce 1996 se objevila práce poukazující na zvýšené riziko vzniku poradiční fibrózy plic při současné aplikaci tamoxifenu a radioterapie (64). Důvodem je pravděpodobně zvýšení sekrece TGF-beta (transforming growth factor).

Zdali při použití moderních technik dojde k zvýšení rizika úmrtí na *srdeční onemocnění* zkoumala Nixonova skupina (65). Po 12 letech sledování nedošlo při ozařování na levou stranu hrudníku po konzervativním chirurgickém výkonu ke zvýšení mortality na srdeční onemocnění ve srovnání s pravostranným ozařováním. V již zmiňované metaanalýze (66) ve skupině ozařovaných žen se vyskytlo malé zvýšení rizika smrti z důvodů jiných než pro karcinom prsu (7,7% versus 5,7%). Tato závislost velmi úzce souvisela s věkem. Nebylo ovšem možné odlišit kardiovaskulární příčiny smrti od jiných.

*Lymfedém* patří ke komplikacím léčby výrazně ovlivňujícím kvalitu života. Samozřejmě jeho vznik je pravděpodobnější u nemocných, které měly provedenu disekci axily a následnou radioterapii. Lymfedém se objeví zhruba u 2-10% nemocných se samostatnou disekcí a u 13-18% pacientek s chirurgickým výkonem i radioterapií. Použití konzervativnějších výkonů na axile, přísný výběr pacientek vhodných pro radioterapii podpaží a moderní radioterapeutické techniky jeho výskyt snižují (67).

*Poškození brachiálního plexu* je velmi vzácnou komplikací ozáření svodné lymfatické oblasti. Vzniká mezi prvním a čtvrtým rokem po ozáření (68). Opět přísný výběr pacientek k ozáření axily a nadklíčku a moderní radioterapeutické techniky mohou snížit jeho výskyt.

Přínos adjuvantní radioterapie vysoce převyšuje riziko vzniku *sekundárních malignit*, nicméně s nimi musíme počítat. Relativní riziko vzniku nádoru v druhém prsu indukovaného zářením je nízké (1,04 až 1,18). Dávka v kontralaterálním prsu se pohybuje za celou ozařovací sérii od 0,5 do 2,5 Gy, k jejímu zvýšení dochází při ozařování regionálních lymfatických uzlin (69). Klinický význam těchto dávek je nejistý, někteří je uvádějí do souvislosti se zvýšením rizika druhostranného karcinomu prsu (70).

**Standard:** Ozáření na lineárním urychlovači, použití dynamických klínů, 3D plánování, použití vykrývacích bloků, fixačních pomůcek.

**Budoucnost:** použití IMRT (intenzitně modulovaného svazku záření)?

Ad k) Donedávna byl duktální karcinom in situ (DCIS) indikací pro mastektomii. Hlavními důvody byla až 30% incidence multicentrického onemocnění a 25-50% vznik lokální recidivy po konzervativním chirurgickém výkonu, z nichž asi v polovině případů se jednalo o invazivní karcinom. Teprve v poslední době se v léčbě DCIS prosadily i parciální výkony, nicméně neexistuje randomizovaná studie srovnávající oba postupy.

Roli radioterapie v léčbě duktálního karcinomu in situ (DCIS) se snažila objasnit EORTC studie 10853, ve které byly srovnávány nemocné s konzervativním chirurgickým výkonem bez radioterapie a s radioterapií (71). Radioterapie redukovala významně riziko vzniku lokální recidivy. Míra lokálních recidiv byla přesto vysoká, proto byly analyzovány prediktivní faktory. Patřil k nim zejména mladý věk do 40 let, pozitivní okraje resektátu a samotná lokální excise. Riziko vzdálené disseminace bylo významně zvýšeno u DCIS špatně diferencovaného.

Další randomizovaná prospektivní studie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17 zjistila podobné výsledky (72). Kumulativní incidence lokální recidivy byla v rameni s radioterapií snížena z 26% na 12%. Byl

i významně snížen výskyt invazivního karcinomu i recidivy karcinomu in situ. Další otázkou je, zda je možné identifikovat podskupinu pacientek s tak nízkým rizikem vzniku recidivy, že by nebylo nutné pooperační ozáření prsu. Retrospektivní analýza 333 žen odhalila jako nejvýznamnější faktor pro lokální recidivu u DCIS šířku okrajů excise (73). Pacientky, kde okraj byl širší než 10 milimetrů měly extrémně nízké riziko recidivy (4% s mediánem sledování 8 let). Nutné je ovšem poznamenat, že se jednalo o studii nekontrolovanou a retrospektivní. Ve studii NSABP B-17 se nepodařilo takovou podskupinu definovat.

**Standard:** indikace adjuvantní radioterapie u DCIS

**Budoucnost:** vytipování podskupiny pacientek s nízkým rizikem lokální recidivy, u kterých by adjuvantní radioterapie nebyla přínosem

Jiná situace je u lobulárního karcinomu in situ (LCIS). Je považován za známku zvýšeného rizika rozvoje invazivního karcinomu. Ženy s diagnózou LCIS mají 10 až 37% riziko později vzniknutého invazivního karcinomu. U LCIS se udává též vysoká pravděpodobnost multicentricity (48-80%) a bilaterality (18-67%) (26). Většina žen po provedení biopsie není indikována k další léčbě. Výjimku mohou tvořit ženy s pozitivní rodinnou anamnézou a ženy psychicky labilnější. Zde je možné zvažovat profylaktickou oboustrannou totální mastektomii (74). V současné době neexistují validní podklady pro indikaci pooperační radioterapie.

**Standard:** není indikována adjuvantní radioterapie

**Budoucnost:** preventivní podání tamoxifenu nebo raloxifenu - probíhá studie NSABP (75).

Ad l) Více než 30% žen s karcinomem prsu je starších 70 let a více než 20% z nich umírá na interkurentní onemocnění.

Je proto otázkou, zda u těchto žen s časným stadiem karcinomu prsu volit parciální výkon s pooperační radioterapií. Studie z M. D. Anderson Cancer Centra považuje konzervativní chirurgický výkon s následnou radioterapií za standardní péči i u žen této věkové kategorie a prokázala její význam na lokální kontrolu onemocnění a disease free survival (76). U starších žen můžeme použít místo normofrakcionačního režimu adjuvantní radioterapie (jedna frakce denně, 5 frakcí za týden) režim hypofrakcionační (jednou nebo dvakrát týdně ozáření vyšší dávkou).

U vybrané skupiny žen s nízkým rizikem relapsu onemocnění (T<2cm, ER/PR+, N-, M0) by mohla být přínosná pouze léčba tamoxifinem bez pooperační radioterapie. První předběžné výsledky randomizované studie byly publikovány na 43. ASTRO meetingu v roce 2001 (77). V rameni s tamoxifinem a RT bylo méně lokálních recidiv, nicméně vliv na celkové přežití a bezpříznakový interval ještě nebyl hodnocen. EORTC také připravuje randomizovanou studii, která se bude této problematice věnovat a která navazuje na předchozí práci (př. Milánský trial, NSABP B 21).

**Standard:** indikace adjuvantní RT i u starších žen bez vážných interkurencí

**Budoucnost:** u vybrané skupiny žen podání pouze tamoxifenu?

Ad m) Lokální kontrola onemocnění a celkové přežití je stejné jako u duktálního karcinomu. Lobulární karcinom je často multifokální a multicentrický, proto panoval názor, že není vhodný pro konzervativní chirurgický výkon. Studie srovnávající výsledky u obou histologických typů nezjistila žádné rozdíly ani v lokální kontrole onemocnění ani v jiných parametrech (78,79). Biopsií verifikovaný infiltrující lobulární karcinom by proto neměl ovlivňovat rozhodnutí o částečném chirurgickém výkonu.

**Standard:** Konzervativní chirurgický výkon a pooperační radioterapie je indikována i u lobulárního karcinomu, pokud nejsou k prsu zachovávacímu výkonu kontraindikace jiné.

## Literatura:

- Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: Zhubné novotvary, Česká republika a vybrané státy, Galén, 1999.
- Clark R.M., Whelan T., Levine M et al.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88: 165-174.
- Fischer B., Anderson S., Redmond C.K. et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up 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: 1456-1461.
- Forrest P.A., Stewart H.J., Everington D. et al.: On behalf of Scottish Cancer Trials Breast Group. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. *Lancet*, 1996; 348: 700-713.
- Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al.: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of a randomized trial-Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1994; 86: 717-722.
- Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M., et al.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1587-1591.
- Blichert-Toft M., Rose C., Anderson J.A. et al.: Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 19-25.
- Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al.: Eight year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1989; 320: 822-823.
- Jacobson J.A., Danforth D.N., Cowan K.H. 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*, 1995; 332: 907-911.
- Sarrazin D., Lê M.G., Arriagada R., Benhamou S. et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989; 14: 177-184.
- Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al.: Randomized clinical trial to assess the value of breast cancer. E.O.R.T.C. 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 15-18.
- Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. et al.: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results randomized trial. *Eur J Cancer*, 1990; 26: 668-670.
- Konopásek B., Petruželka L.: Karcinom prsu, Galén 1997.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*, 1995; 333:1444-55.
- 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 treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 333 (22): 1456-61.
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al.: Postoperative radio-therapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., et al.: Postoperative radio-therapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c Trial. *Lancet* 353: 1641-48, 1999.
- Ragaz J., Jackson S., Le N., et al.: Adjuvant radiotherapy and chemo-therapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-62, 1997.
- Van de Steene J., Soete G., Storme G.: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55: 263-72, 2000.
- Levitt S.H., Aeppli D.M., Nierengarten M.E.: The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 78: 1035-42, 1996.
- Liljegren G., Lindgren A., Bergh J. et al.: Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol*, 1997; 8: 235-241.
- Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al.: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of a randomized trial. *J.Natl. Cancer Inst*, 1994; 86: 717-722.
- Schnitt S.J., Hayman J., Gelman R., et al.: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer*, 1996; 77: 1094-1100.
- Blamey R.: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl. 5.
- Holli K., Saaristo R., Isola J et al.: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*, 2001; 84(2) :164-9.
- Perez C.A., Brady L.W.: Principles and practice of radiation oncology. Lippincott-Raven Publishers, 3rd Edition, 1998.
- Vicini F. A., Chen P.Y., Fraile et al.: Low-Dose-Rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38 (2): 301-310.
- Polgar C., Major T., Somogyi A. et al.: Brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option in the management of early breast cancer. *Orv Hetil*, 1999; 140 (26): 1461-6.
- 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*, 1999; 46 (3), 182-9.
- Kuske R., Bolton J., Wilenzick R. et al.: Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1S, T1, T2, N0-1 breast cancer. (abstr.) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(1): 245: 1994.
- Fentiman I. S., Poole C., Tong D., Winter P.J. et al.: Iridium Implant Treatment Without External Radiotherapy for Operable Breast Cancer: a Pilot Study. *Eur J Cancer*, 1991; 27 (4): 447-450.
- Orecchia R., Ivaldi G.B., Ghilezan M. et al.: Intraoperative radiotherapy (IORT) in conservatively treated breast cancer. *ECCO Lisbon*, 2001.
- Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.: Role of a 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 (3): 963-8.
- Valdagni R., Amichetti M., Ciocca M.: Patterns of radiotherapy for early breast cancer in Northern Italy compared with European and national standards. *Radiother Oncol* 1999; 51 :79-85.
- Leonard C., Harlow C.R., Coffin C. et al.: Use of ultrasound to guide radiation boost planning following lumpectomy for carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27: 1193-1197.
- Touboul E., Belkacemi Y., Lefranc J.P.: Early breast cancer: Influence of type boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmetics after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol*, 1995; 34: 105-113.
- Mansfield C.M., Komanicky L.T., Schwartz G.F.: Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, 1995; 75: 2328-2336.
- Perez C.A., Taylor M.E., Halverson K.: Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: A nonrando-mized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 995-1007.
- Gaix B., Finestres B., Henriquez I., Martinez A.: Comparison between LDR and HDR brachytherapy boost to the tumor bed in the conservative treatment of stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 4.
- Touboul E., Buffat L., Belkacemi Y., et al.: Local recurrences and distant metastases after breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(1): 25-38, 1999.
- Soumarová R., Horová H., Růžičková J. et al.: Lokální recidivy a vzdálená diseminace u pacientek s karcinómem prsu I. a II. klinického stádia léčených konzervativním chirurgickým výkonem a radioterapií. *Radiační onkologie (v tisku)*
- Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Schumacher M.: Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (8): 1696-708.
- Elkhuizen P.H., Hermans J., Leer J.W. et al.: Isolated late local recurrence with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50 (2): 387-96.
- Doyle T., Schultz D.J., Peters C.H.B. et al.: Long-term results of local recurrence after breast conservation therapy for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (1): 74-80.
- Sasson A.R., Fowble B., Hanlon A.L. et al.: Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer*, 2001; 91 (10): 1862-9.
- Yarnold J.R.: Selective avoidance of lymphatic irradiation in the conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol*, 1984; 2:79-92.
- Schunemann H., Willich N.: Lymphedema of the arm after primary treatment of breast cancer. *Anticancer Res*, 1998; 18: 2235-2236.
- Mignano J., Zahurak M., Chakravarthy A.: Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. *Cancer*, 1999; 86: 1258-1262.
- Mehta K., Haffty B.: Long-term outcome in patients with four or more positive lymph nodes treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 679-685, 1996.
- Recht A., Pierce S.M., Abner A. et al.: Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 1991; 1996 9(6): 988-96.
- Willers H., Wurschmidt F., Janik I. et al.: Combined breast-preserving surgery, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Effect of the interval between surgery and the beginning of radiotherapy. *Strahlen Onkol*, 1997; 173 (3): 148-54.
- Wallgren A., Bernier J., Gelber R.D.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 35: 649-659.
- Anonymous. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* 158, 1998; suppl.3: S35-42.
- Bellon J.R., Come S.E., Gelman R.S.: Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 2.
- Blamey R.: The impact of surgical margins on the outcome of breast conserving therapy. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36 ( suppl.5).
- van Helvoirt R.P., Struikraus H., de Graeff A. et al.: Acute toxicity of concomitant radiotherapy and adjuvant chemotherapy (CMF versus AC) in breast cancer: A prospective comparative study. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36: suppl.5, p594.
- Smale S.E., Zonneberg B.A., Slee P.H. et al.: Adjuvant therapy short-term systematic complications of chemotherapy and radiotherapy in women with early breast cancer. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl. 5, p74S70.
- Moro G., Stasi M., Boroa V.: Does concomitant chemotherapy influence cosmetic outcome in conservative treatment of breast cancer? *Tumori*, 1997; 83: 743-747.
- Das I.J., Cheng C.W., Fein D.A., Fowble B.: Patterns of dose variability in radiation prescription of breast cancer. *Radiother. Oncol.*, 1997; 44: 83-89.
- Solin L.J., Chu J.Ch., Sontag M.R.: Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 193-203.
- Das I.J., Cheng E.C., Schultz D.J., Harris E.E., Solin L.J.: Radiation pneumonitis in megavoltage beam treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51(suppl 1):3.
- van Asselen B., Raaijmakers C.P.J., Hofman P. et al.: Improving the irradiation of the breast using 3D patient anatomy. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36 ( suppl.5).
- Hong L., Hunt M., Chui C. et al.: Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 44 (5): 1155-64.
- Bentzen S.M., Skoczylas J., Overgaard M., Overgaard J.: Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88 (13): 918-922.
- Nixon A.J., Manola J., Gelman R. et al.: No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *Clin Oncol*, 1998; 16(4): 1374-9.
- Horiot J.C., Collette L., Fourquet A. et al.: Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer. The EORTC „boost versus no boost” trial. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl.5, S93.
- Meek A.G.: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer*, 1998; 83 (12 Suppl American): 2788-97.

68. Powell S., Cooke J., Parsons C.: Radiation-induced brachial plexus injury: follow up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol*, 1990; 18 (3): 213-20.
69. Storm H.H., Andersson M., Boice J.D. et al.: Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1992; 84 (16):1245-50.
70. Bro't P., de la Rochefordiere A., Scholl S.M.: Contralateral breast cancer: Annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1578-1583.
71. Bijker N., Peterse J.L., Duchateau L. et al.: Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ, analysis of EORTC trial 10853. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36: suppl., S85.
72. Fisher B., Digman J., Wolmark N. et al.: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects B-17. *J Clin Oncol*, 1998; 16(1): 441-452.
73. Silverstein M.J., Lagios M.D., Groshen S. et al.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 1999; 340 (19): 1455-1461.
74. Singletary S.E.: Lobular carcinoma in situ of the breast: A 31-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Breast Dis*, 1994; 8: 157-163.
75. Wolmark N.: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) for the Prevention of Breast cancer PDQ.
76. Vlastos G., Mirza N.Q., Meric F. et al.: Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience. *Cancer*, 2001; 92(5): 1092-100.
77. Fyles A., Manchul L.,mcCready D. et al.: Preliminary results of randomized study of tamoxifen alone or tamoxifen and breast radiation in women over 50 years of age with T1/2 N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 3.
78. Peiro G., Bornstein B.A., Connolly J.L. et al.: The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-coserving surgery and radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2000; 59 (1):49-54.
79. Silverstein M.J., Lewinsky B.S., Waisman J.R.: Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer*, 1994; 73: 1673-1677.