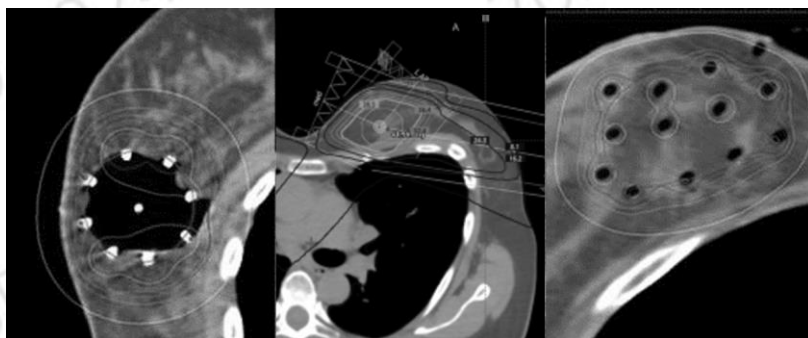


APBI

KDE SA NACHÁDZAME?



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☒ Nemám potenciálny konflikt záujmov
- ☐ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Prsník šetriaca liečba

- **B**reast **C**onserving **T**herapy
 - štandard liečby ca prsníka cca 30 rokov
 - BCT má rovnaké OS a LC ako samotná mastektómia (klinické štúdie fázy III)



- **pooperačná RT v BCT:**
 - ↓ riziko LR (IBTR, ipsilateral breast tumor recurrence)
 - predlžuje OS (celkové prežívanie)

Pooperačná RT pri EBC (breast conserving therapy)

- pooperačná RT ↓ riziko recidívy v IBTR

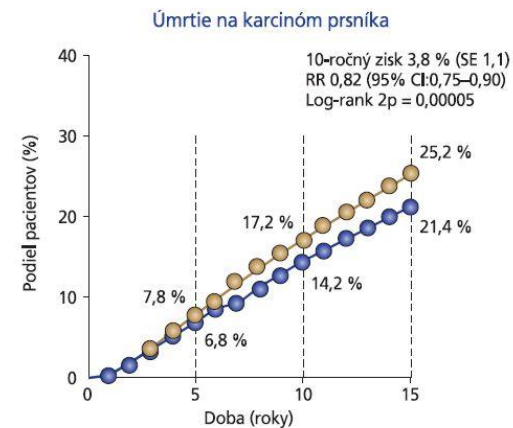
Table 1. Local recurrence rates after breast conserving surgery for early breast cancer.

Study	Year	No. of patients	Age (years)	Median follow-up (years)	Local recurrence (%)	
					ET ^a	ET + RT ^b
Kunkler et al. [10]	2003-2004	81	<50	9.1	9.5	0.9
Hughes et al. [11]	1994-1999	81	<50	10.0	10.0	2.0
Blamey et al. [12]	1992-2000	1172	<50	4.8	4.8	1.1
Fastner et al. [13]	1996-2004	869	Postmenopausal	2.5	2.5	0.9
Fyles et al. [14]	1992-2000	769	>50	8.0	8.0	1.1
Fisher et al. [15]	1989-1998	1009	≥18	9.9	9.9	1.1
Winzer et al. [16]	1991-1998	347	>45-75	5.7	5.7	1.1
Forrest et al. [17]	1985-1991	585	<70	5.7	5.7	1.1

^a ET, endocrine therapy.
^b RT, radiation therapy.

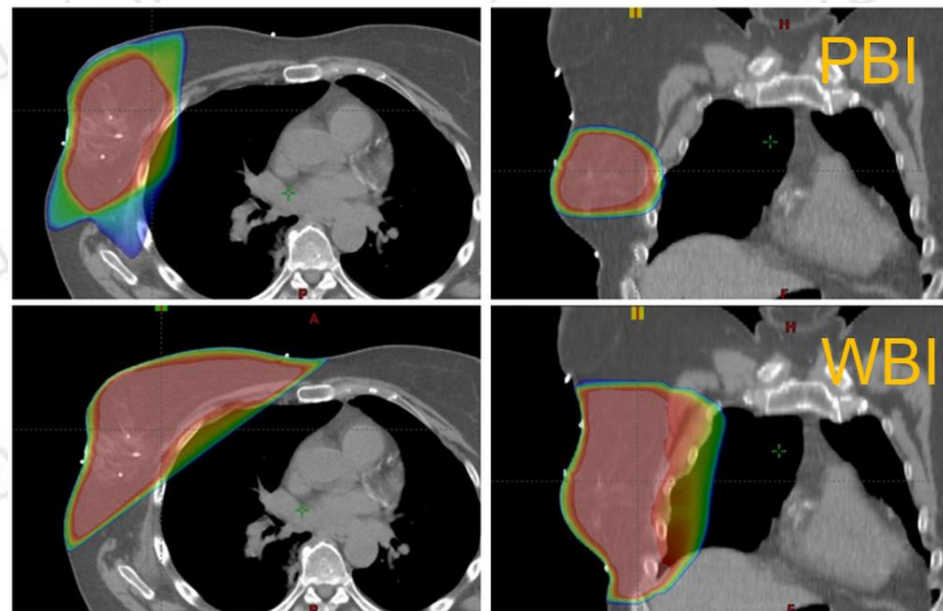
↓ riziko LR o cca 2/3

- pooperačná RT predlžuje prežívanie
 - 10-roč. zisk 3,8%



APBI - koncept

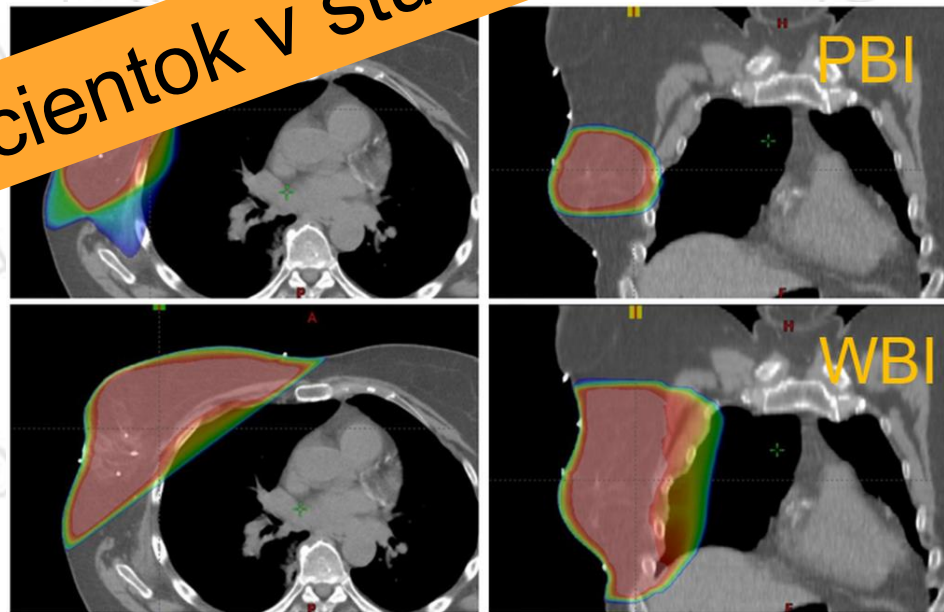
- **Accelerated Partial Breast Irradiation:**
 - **Accelerated-** skrátenie trvania liečby
 - **nutnosť hypofrakcionácie**
 - **Partial Breast Irradiation** – zmenšenie objemu ožiareného prsníka
 - **lôžko tumoru**



APBI - koncept

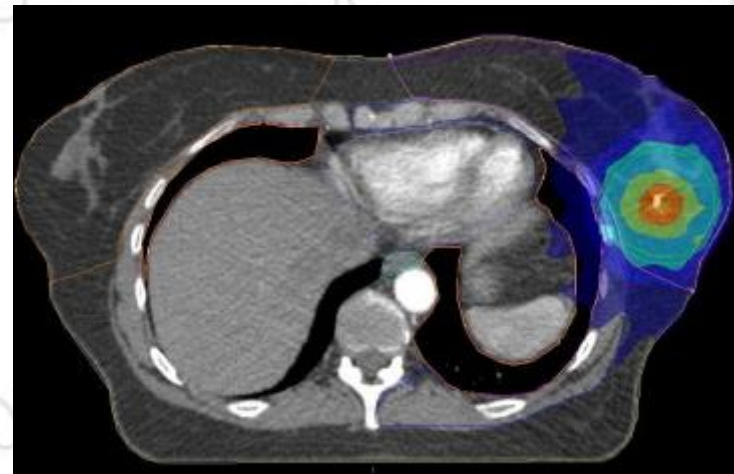
- **A**ccelerated **P**artial **B**reast **I**rradiation:
 - **A**ccelareted- skrátenie trvania liečby
 - nutnosť **hypofrakcionácie**
 - **P**artial **B**reast **I**rradiation – zmenšenie objemu ožiareného prsníka
 - **lôžko tumoru**

výsledky >15.000 pacientok v štúdiách fázy III



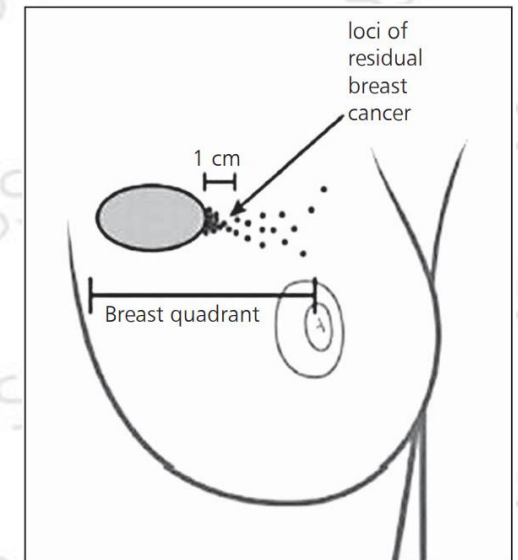
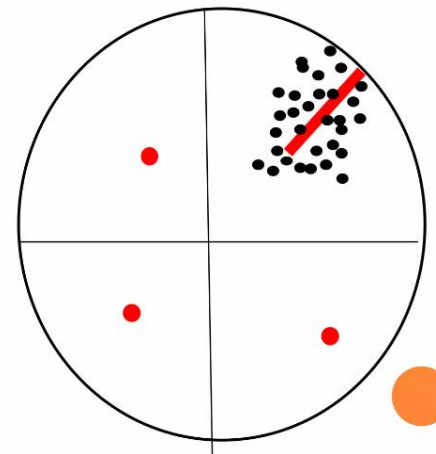
Dôvody pre APBI

histopatologické
dozimetrické
logistické



APBI – histopatologické dôvody

- **81-100% LR vzniká v okolí lôžka po BCS**
 - prípadný výskyt reziduálneho TU je v 90% do 1cm od kavity lumpektómie
 - 79% všetkých LR v tesnej blízkosti lôžka tumoru
 - výskyt LR v iných kvadrantoch menej ako 4%



APBI – dozimetrické dôvody

- **jednoznačne menší objem ožiareného tkaniva vysokou dávkou**
- **toxická WBI (G2 a vyššia):**
 - akútna: únava (18%), radiačná dermatitída (40%), bolestivosť prsníka (4%)
 - chronická:
 - kardiálna: každý 1Gy na srdce navyše sa **zvyšuje riziko kardiálnych príhod** o 7%
 - toxicita úmerná objemu ožiareného tkaniva: **sekundárne malignity, lymfedém**
- **APBI má potenciál nižšej toxicity**
- **pokrytie PTV:**
 - techniky EBRT a BT preukázali dostatočné pokrytie PTV pri APBI

APBI – logistické dôvody

- **liečba s nižším počtom frakcií**
 - ↓ dostupnosť liečby počas pandémie COVID
 - dostupnosť pooperačnej RT mimo Covid:
 - len 10-80% pacientok, ktoré sú kandidátkami na BCS je liečených BCS prístupom
 - 15-30% pacientok po BCS neabsolvuje pooperačnú RT
- **lepšia compliance liečby**
- **nižšie finančné náklady na liečbu**
- **zníženie tlaku na lineárnych urýchľovačoch**

APBI - koncept

redukcia ožiareného objemu tkaniva (↓ toxicity)

+

skrátene celkového času liečby (↑ compliance)

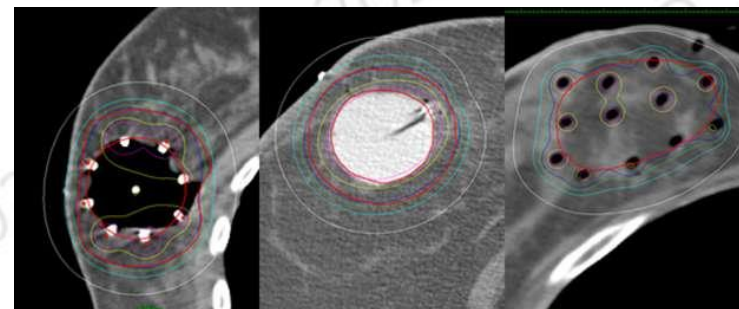
+

zníženie nárokov na prevádzku lineárnych urýchľovačov



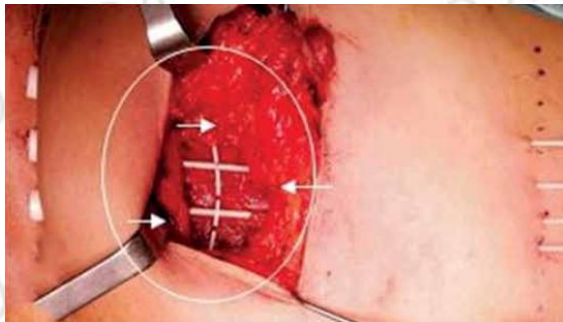
Techniky APBI

multicatheter interstitial BT
applicator based BT
EBRT (3D-CRT, IMRT)
IORT electrons/kV X-ray



Multicatheter interstitial BT

- najrobustnejšie dáta (level I evidence) o efektivite a toxicite
- **vyžaduje expertízu a skúsenosť, invazívna metóda**
 - intersticiálna implantácia plastových katétrov/kovových ihliel
- časovanie:
 - **intraoperačne:** v čase primárneho OP výkonu
 - **pooperačne:** nutná druhá chirurgická intervencia (ALE: kompletná histológia)



Multicatheter interstitial BT

- prevedenie:
 - **freehand** technika
 - **template based** technika



Multicatheter interstitial BT

Table 1 Summary of currently available Phase 3 PBI trials

Trial	Treatment		Patients (n)	Local recurrence (%)		Disease-free survival (%)		Overall survival (%)		Follow-up (median)
	WBI	PBI		WBI	PBI	WBI	PBI	WBI	PBI	
NSBAP B-39 [12, 17]	50Gy/25 fr. + boost	10× 3.85 Gy 3D-RT or HDR siBT or BT in 5–10 days	4216	3.9 vs. 4.6 n.a.		79.7 vs. 78.1 $p=0.10$		91.3 vs. 90.6 $p=0.35$		10.2 years
Budapest [23]	50 Gy	BT: HDR 7×5.2 Gy in 4 days; or EB 50Gy in 5 weeks	258	5.1 vs. 5.9 $p=0.77$		85 vs. 84 n.s.		80 vs. 82 n.s.		10.2 years
GEC-ESTRO [1, 3, 4]	50 Gy/25 fr. + boost	HDR-BT 8×4 Gy or 7×4.3 Gy in 5 days; or PDR-BT 50Gy in 5 days	1184	0.9 vs. 1.4 $p=0.42$		94.4 vs. 95.0 $p=0.79$		95.5 vs. 97.3 $p=0.11$		6.6 years
				1,58 vs. 3,51 $p=0,074$		87,95 vs. 84,89 $p=0,18$		89,52 vs. 90,47 $p=0,50$		10,4 years

Multicatheter interstitial BT

- **toxicita, kozmetický efekt:**

- Hungarian study:

- excellent to good cosmesis **81% APBI** vs. 63% WBI

- Florence study:

- fair to poor cosmesis **1% APBI** vs. 15% WBI

- **GEC-ESTRO:**

- G3 akútna toxicita koža **0,2% APBI** vs. 7% WBI
 - bolesti prsníka porovnateľné, **pri APBI vyššia miera infekčných komplikácií a hematómu**
 - fair to poor cosmesis **8% APBI vs. 9% WBI** (FU 6,6y)
 - G1-2 toxicita **67% APBI** vs. 60% WBI (FU 6,6y)
 - G3 late toxicita **1% APBI** vs. 4% WBI, **najčastejšie fibróza**, (FU 10,4y)

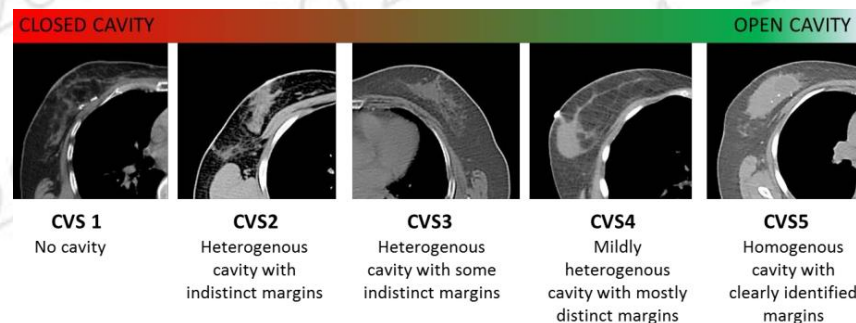
Applicator based BT

- zavedenie **aplikátora do kavity po lumpektómii**

- špecifický aplikátor pre BT (1-8 katétrov)

- **vyžaduje chirurgický prístup „open cavity technique“**

- **kavita ostáva bez sutúry, výborná geografická presnosť**
- kavita po lumpektómii je liečená s **10-15mm lemom**



- **časovanie:**

- intraoperačne (nemáme finálnu histológiu)
- pooperačne

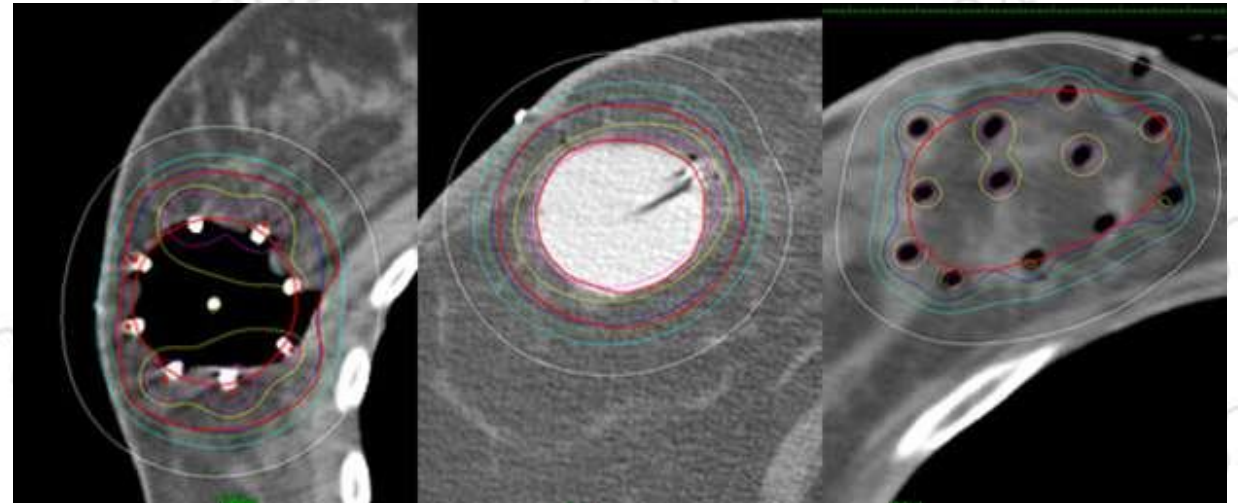
Applicator based BT

- MammoSite, Savi, ClearPath, Contura, ...



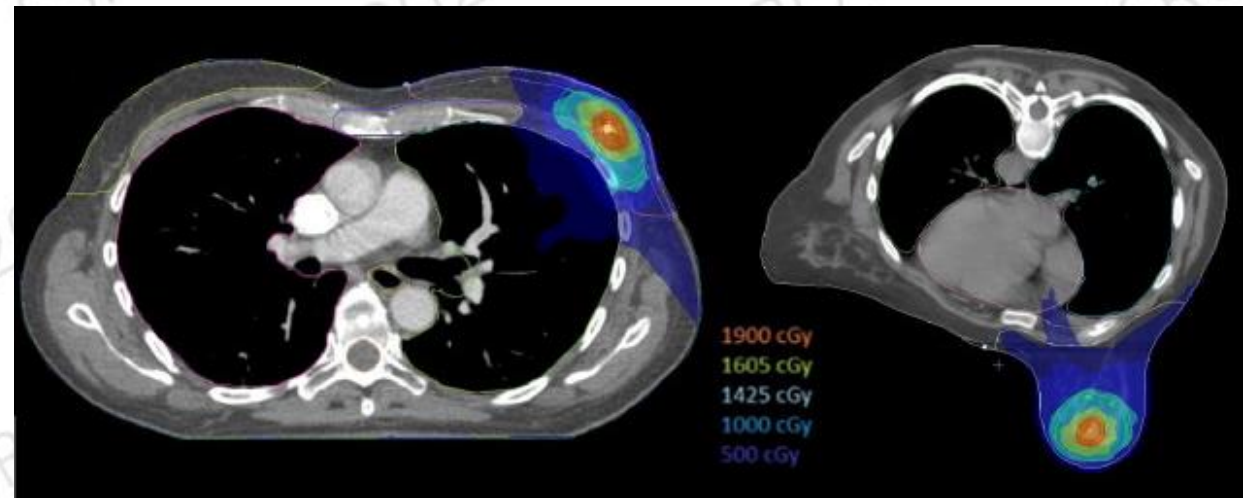
Applicator based BT

- **neexistujú dáta na priame porovnanie v WBI**
 - MammoSite **IBTR 3,8%** (FU-5y)
 - Contura **IBTR 2,2%** (FU-3y)



EBRT APBI

- široko dostupná možnosť APBI
- **neinvazívna metóda** liečby
- techniky:
 - 3D-CRT
 - IMRT (free breathing, deep hold breath)
- polohy pacientky pri liečbe:
 - supine
 - prone



EBRT APBI

- **výhody**
 - najdostupnejšia možnosť APBI, neinvazívna metóda
 - nevyžaduje špecifické zručnosti
 - optimálna miera dávkovej homogenity
- **nevýhody**
 - vysoká integrálna dávka (v porovnaní s BT)
 - predpoklad vyššej dávky na kožu (obavy o toxicitu a kozmetický efekt)

EBRT APBI

Table 1 Summary of currently available Phase 3 PBI trials

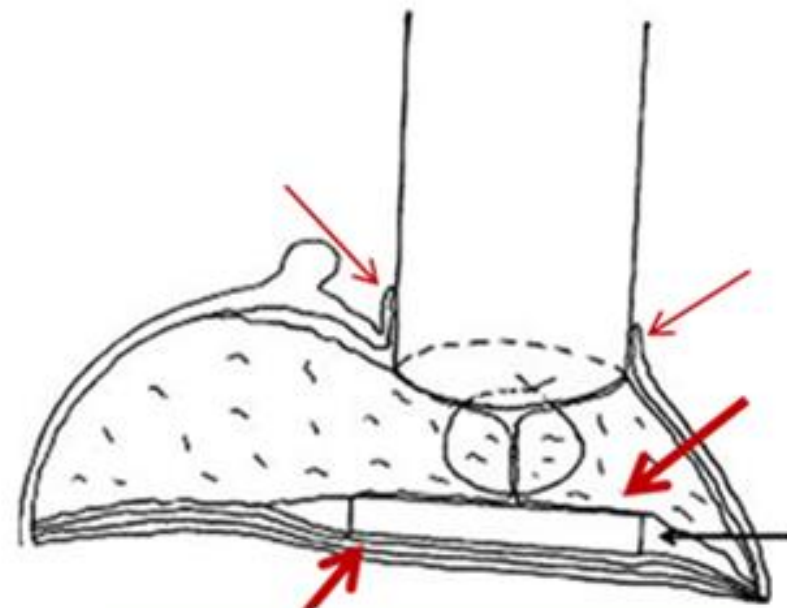
Trial	Treatment		Patients (n)	Local recurrence (%)		Disease-free survival (%)		Overall survival (%)		Follow-up (median)
	WBI	PBI		WBI	PBI	WBI	PBI	WBI	PBI	
Barcelona [5]	48 Gy/24 fr. ± boost	10× 3.75 Gy 3D-RT in 5 days	102	n.a.		n.a.		n.a.		5.0 years
Florence [16]	50 Gy/25 fr. + boost	5× 6 Gy IMRT in 2 weeks	520	1.5 vs. 1.5 <i>p</i> =0.86		n.a.		96.6 vs. 99.4 <i>p</i> =0.057		5.0 years
IMPORT-LOW [2]	40 Gy/15 fr.	40 Gy/15 fr. IMRT	2018	1.1 vs. 0.5 <i>p</i> =0.016*		n.a.		94 vs. 94 <i>p</i> =0.69		6.02 years
RAPID [13, 18, 21]	50 Gy/25 fr. or 42.5 Gy/16 fr. + boost	10× 3.85 Gy 3D-RT in 5 days	2135	2.8 vs. 3.0 n. s.		n.a.		n.a.		8.6 years
NSBAP B-39 [12, 17]	50 Gy/25 fr. + boost	10× 3.85 Gy 3D-RT or HDR siBT or BT in 5–10 days	4216	3.9 vs. 4.6 n.a.		79.7 vs. 78.1 <i>p</i> =0.10		91.3 vs. 90.6 <i>p</i> =0.35		10.2 years

EBRT APBI

- **toxicita, kozmetický efekt:**
 - **IMPORT LOW**
 - **late toxicita bez rozdielu** (opuch, teleangiektázie, asymetria)
 - **cosmesis bez rozdielu** (breast apperance, photo)
 - **RAPID**
 - akútna kožná toxicita ($\geq G2$) **28% APBI** vs. 45% WBI
 - late toxicita (opuch prsníka, $\geq G2$) **32% APBI** vs. 13% WBI
 - fair to poor cosmesis **36% APBI** vs. 19% WBI
 - **NSABP B-39**
 - **toxicita $\geq G3$ bez výraznejšieho rozdielu** (mierne viac pre APBI)
 - **cosmesis 36mes po liečbe horšia pri APBI**
 - **Florence study**
 - **late kožná toxicita bez rozdielu**
 - **fair to poor cosmemeisi bez rozdielu**

Intraoperative APBI

- **RT v čase primárneho operačného výkonu ešte na OP sále**
- najkomfortnejšia z pohľadu pacienta
 - ALE: nemáme finálny histologický výsledok
- **SINGLE fraction** APBI: 18-20Gy:
 - electrons
 - 50kV X-rays
- **možnosť redukcie toxicity OAR**



Intraoperative APBI

Table 1 Summary of currently available Phase 3 PBI trials

Trial	Treatment		Patients (n)	Local recurrence (%)		Disease-free survival (%)		Overall survival (%)		Follow-up (median)
	WBI	PBI		WBI	PBI	WBI	PBI	WBI	PBI	
ELIOT [15]	50 Gy/25 fr. + boost	IORT 1 × 21 Gy	1305	0.4 vs. 4.4 $p < 0.0001$		n.a.		96.9 vs. 98.8 $p = 0.59$		5.8 years
TARGIT [14]	50 Gy/25 fr. ± boost	IORT 1 × 20 Gy	3451	1.3 vs. 3.3 $p = 0.042$		n.a.		94.7 vs. 96.1 $p = 0.099$		29 months

- toxicita, kozmetický efekt:
 - ELIOT
 - **skin toxicita menšia pri APBI** (erytém, suchosť, hyperpigmentácia)
 - **fat necrosis 17% APBI** vs. 7% WBI
 - **pulmonary fibrosis nižšia pri APBI**
 - TARGIT-A
 - **skin toxicita G3-4 menšia pri APBI**
 - **late toxicita porovnateľná**
 - **cosmesis porovnateľná**

Selekcia pacientok pre APBI

low risk group, „suitable“

intermediate risk group „cautionary“

	ASBS ¹	ASTRO “suitable” ^{2,4}	ASTRO “cautionary” ^{2,4}	GEC-ESTRO low-risk group ³	GEC-ESTRO intermediate- risk group ³	NSABP B-39 ¹ (in progress)	ABS ¹
Published	2008	2009	2009	2010	2010	2011	2013
Risk of local IBTR							
Tumor size	≤3 cm	≤2 cm	2.1–3.0 cm	≤3 cm	≤3 cm	≤3 cm	≤3 cm
Margin	Negative	≥2 mm	Close (<2 mm)	≥2 mm	Close (<2 mm)	Negative	Negative
Hormonal status	–	Positive	Negative	Any	Any	Any	Any
Risk of regional IBTR							
Histology	Any	Ductal	Lobular	Ductal	Any	Any	Any
LVSI	–	None	Limited	None	None	Yes	None
Pure DCIS	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Multifocal	–	Clinically unifocal, ≤2 cm total	Clinically unifocal, ≤3 cm total	Unifocal	Yes, within <2 cm of index lesion	Microscopic, <3 cm total	–
Multicentric	–	Unicentric	Unicentric	Unicentric	Unicentric	Unicentric	–
Risk of nodal or distant failure							
Age (years)	≥45 if invasive, ≥50 if DCIS	≥60	50–59	≥50	>40–50	≥18	≥50
Nodal status	pN0	pN0	pN0	pN0	pN1mi, pN1a (by ALND)	pN0–1* no ECE	pN0

Note: ¹At least six axillary nodes pathologically evaluated if pN1.

Abbreviations: ABS, American Brachytherapy; ALND, axillary lymph node dissection; ASBS, American Society of Breast Surgeons; ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; DCIS, ductal carcinoma in situ; ECE, extracapsular extension; GEC-ESTRO, Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology; IBTR, ipsilateral breast tumor recurrence; LVSI, lymphovascular space invasion; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; pN, pathologic nodal status; –, not included in the criteria.

Výber pacientok pre APBI

- GEC-ESTRO (2010)
- ASTRO (2017)
- ABS (2017)

Criteria	ABS	ESTRO ⁺	ASTRO ⁺
Age	≥ 50 years old	> 40 years old	≥ 50 years old
Size	≤ 3 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm
Histology	all invasive subtypes and DCIS*	all invasive subtypes and DCIS*	all invasive subtypes and DCIS*
Estrogen receptor	positive/negative	positive/negative	positive/negative
Surgical margins	negative	negative/close (< 2 mm)	negative/close (< 2 mm)
Lymphovascular space invasion	negative	negative	negative/focal
Nodal status	negative	< 4 lymph nodes involved	negative

*Ductal carcinoma in-situ; *Excluding unsuitable category

Indikačné kritériá pre APBI

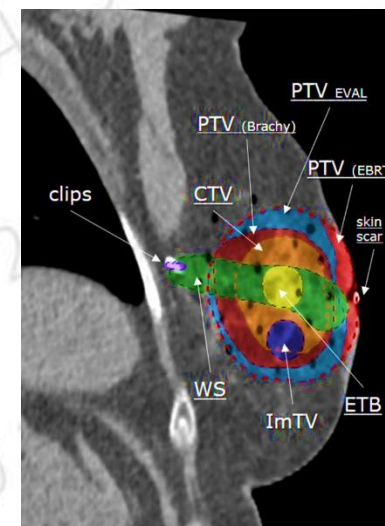
- **low risk, suitable for APBI:**
 - **vek viac ako 50 rokov** (GEC-ESTRO, ASTRO)
 - negatívny uzlinový status, **pN0**
 - **bez LVSI**
 - **akýkoľvek grade** (GEC-ESTRO, ASTRO, ABS)
 - **tumor $\leq 3\text{cm}$** (GEC-ESTRO, ABS), **$\leq 2\text{cm}$** (ASTRO)
 - tumor **bez multifokality** (GEC-ESTRO)
 - **iba IDC s negat ER/PR** (GEC-ESTRO, ASTRO), **IDC aj ILC bez ohľadu na stav ER/PR** (ABS)
 - **DCIS ak je low risk**
 - **bez neoadjuvantnej liečby C50** (GEC-ESTRO)

Kontraindikácie APBI

- **štádium IIB až IV**
- **nestanovené resekčné okraje**
- **extenzívna intraduktálna komponenta (EIC)**
- **Pagetova choroba, infiltrácia kože iniciálne**
- **vek ≤ 40 rokov**
- **triple negat**
- **HER pozitivita**
- **neoadjuvantná liečba ca prsníka**
- **neprítomnosť klipov v lôžku TU**

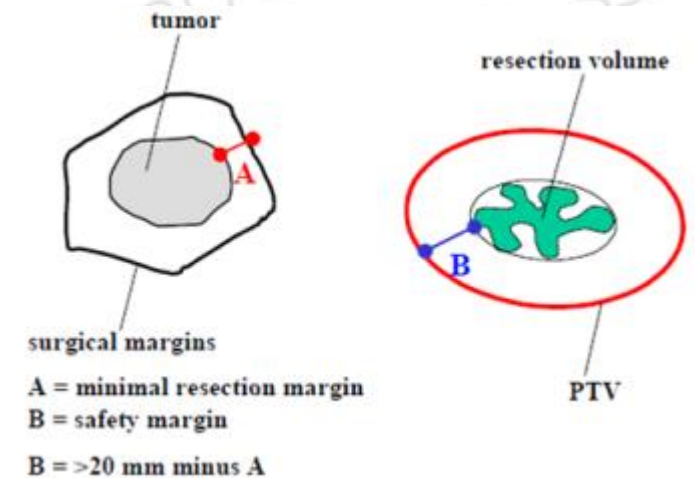
Stanovenie objemu pre APBI

tumor bed + margin



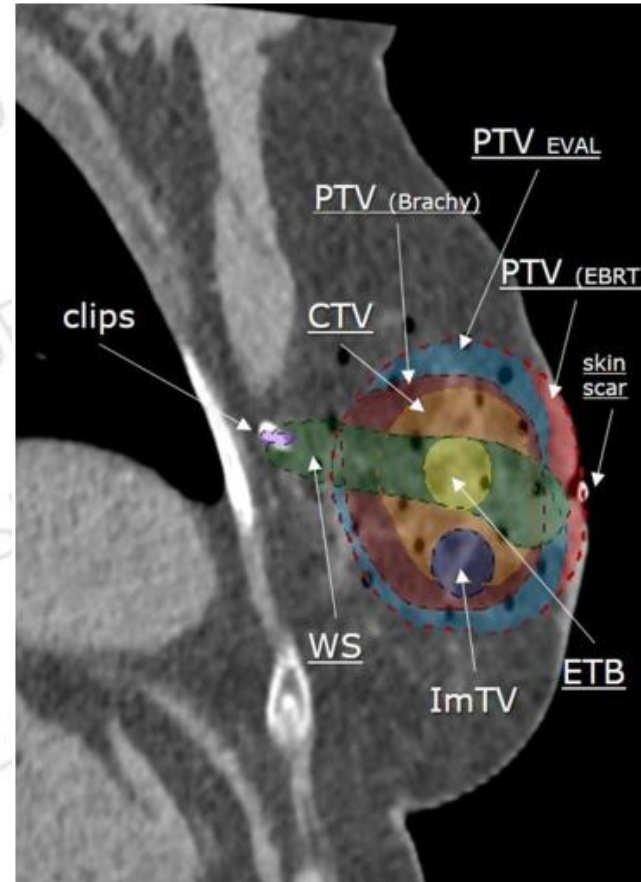
Stanovenie objemu pre BT a EBRT

- obrazová dokumentácia pred OP (MMG, USG, CT)
- **4-6 chirurgicky zavedených klipov** do tumor bed (TB)
- **safety lem (2cm okolo TB)**= res. okraj(A) + pridany okraj(B)



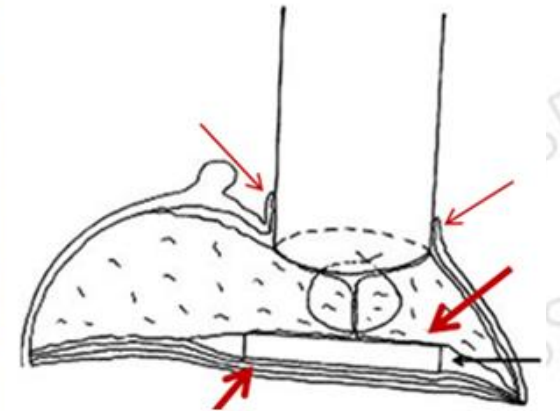
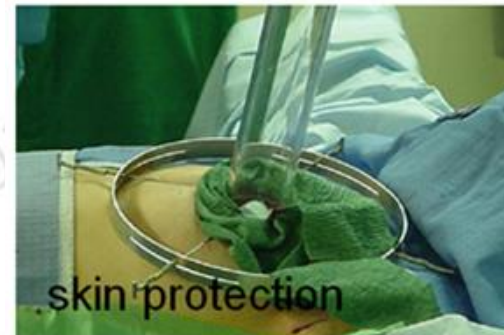
Stanovenie objemu pre BT a EBRT

clips → whole scar → ImTV →
ETB → CTV → **PTV**



Stanovenie objemu pre IORT

- dutina po lumpektómii na OP sále (nízka geografická chyba)
- lem 20mm, mimo kožu a hrudnej steny



Frakcionačné režimy

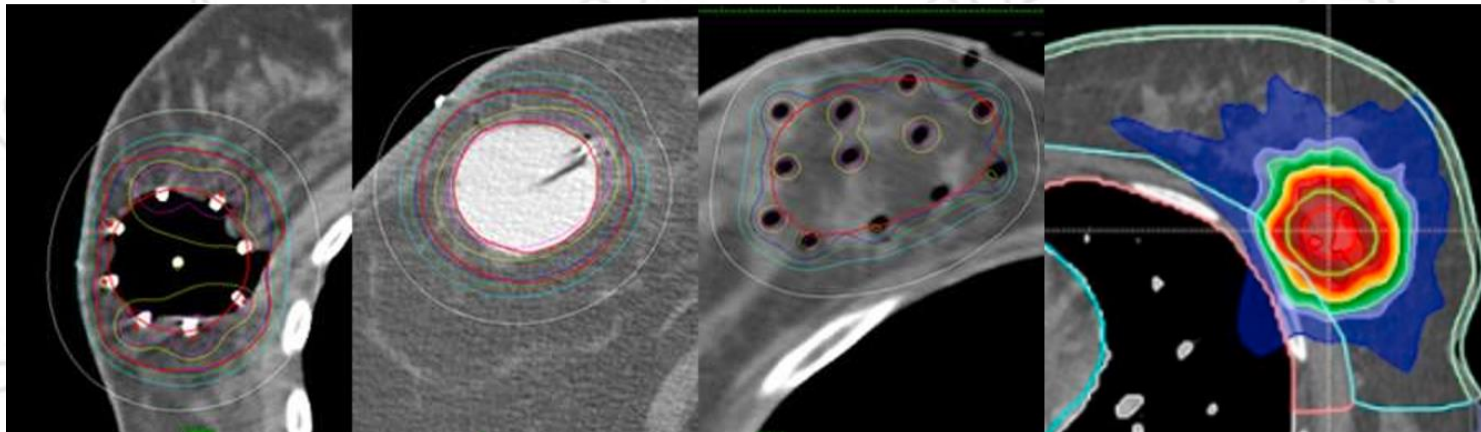
dose in Gy per fraction

Dose per fraction	N fractions
4.3Gy	7, BID
4Gy	8, BID
3.4Gy	10, BID
6Gy	5, daily or

Frakcionačné režimy APBI

- **HDR BT**
 - **8x4Gy; 10x 3,4Gy; 7x 4,3Gy** (BID s intervalom 6 hodín), 4-5 dní
- **PDR BT**
 - celková dávka **50Gy**, 24 pulzov/deň, **0,5-0,8Gy/pulz**, 4-5 dní
- **EBRT**
 - **15x 2,66Gy** (5xtýždenne, 1frakcia denne, 3 týždne)
 - **10x 3,85Gy** (5xtýždenne, 1frakcia denne, 2 týždne)
- **IORT**
 - **1x 21Gy** (elektróny, predpis na 90%)
 - **1x 20Gy** (50kV X-lúče, 100% dávka na povrchu aplikátora, 5-7Gy v 10mm od povrchu)

Závery



Záver

- **máme silnú klinickú evidenciu pre využívanie APBI**
 - APBI je rovnako efektívna v adjuvancii v porovnaní s WBI
 - **porovnateľná IBTR, OS aj prežívanie bez ochorenia (5 aj 10-ročné dáta)**
 - pre rôzne metódy APBI sú dáta konzistentné
 - dbať na **SPRÁVNY** výber pacientok pre APBI (odporúčania odborných spoločností)
 - **všetky metodiky APBI majú nízku mieru reportovanej toxicity**
 - ?možno vyššia miera tukovej nekrózy a kožnej toxicity pri EBRT APBI?
- **máme celú škálu metód pre APBI**
 - široko dostupné metódy EBRT
 - intersticiálna BT

Záver

- **máme odporúčania pre výber pacientov**
 - GEC-ESTRO, ASTRO, ABS
 - low risk group, „suitable“
- **máme odporúčania pre dose constraints a dozimetrické požiadavky liečby**
 - GEC-ESTRO, ASTRO, ABS
- **máme odporúčania pre frakcionačné režimy**

Kde je APBI v roku 2024?

