

# Parciálne ožarovanie prsníka – prehl'ad

Danijela Šépanovič, Andrea Masaryková,  
Zuzana Dolinská

ORO, Národný onkologický ústav (NOÚ)  
Bratislava, Slovenská Republika

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

**X 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)

# Úvod - 1

- ❑ Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším karcinómom u žien, s celoživotnou incidenciou približne 13%.
- ❑ Za posledných niekoľko desaťročia dosiahol pozoruhodný pokrok v chápaní biológie a patológie karcinómu prsníka, čo viedlo k dramatickému posunu v počatočom manažmente ochorenia, od univerzálneho prístupu s Halstedovou mastektómiou k personalizovanému prístupu, ktorý riešil individuálne riziko recidívy u pacienta.
- ❑ Zmena v liečbnej paradigme sa začala zverejnením prelomových štúdií, ktoré ukázali ekvivalentné celkové prežívanie u pacientok postupujúcich prsník zachovávajúcich chirurgický zákrok (BCS), po ktorom nasledovalo ožiarenie celého prsníka (WBI) v porovnaní so samotnou modifikovanou radikálnou mastektómiou.

- 1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. CA A Cancer J Clin 2021;71:209–49
- 2) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. N Engl J Med 2002;347:1233–41
- 3) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. N Engl J Med 2002;347:1227–32

# Úvod - 2

- ❑ Väčšina žien s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu je liečená prsník zachovávajúcou operáciou.
- ❑ Randomizované štúdie ukázali, že adjuvantné ožarovanie celého prsníka znižuje riziko lokálnej recidívy s dobrými kozmetickými výsledkami u väčšiny pacientok.
- ❑ Ďalšie metaanalýzy ukázali, že zníženie lokálnej recidívy bolo spojené so zlepšením celkového prežívania pacientok.
- ❑ V týchto štúdiách sa väčšina recidív v prsníku vyskytla v mieste primárneho nádoru alebo v jeho blízkosti.
- ❑ Recidíva karcinómu prsníka mimo lôžka nádoru sa vyskytuje v miere nižšej ako 4 %, s rovnakým výskytom bez ohľadu na to, či sa pooperačne použije WBI po prsník zachovávajúcej operácii alebo nie, čo pravdepodobne predstavuje nový primárny nádor.

- 1) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1659-1664
- 2) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. J Clin Oncol 1999;17:2326-2333  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2011;378:1707-1716
- 3) Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, Li BD. J Clin Oncol 2007;25:996–1002

# Úvod - 3

- ❑ Pacienti, ktorí podstúpia WBI, sú vystavení určitému ožiareniu srdca a pľúc, čo môže mať škodlivý vplyv na ich dlhodobé zdravie, pričom vyššie riziko je spojené s väčším objemom ožiarených orgánov v riziku.
- ❑ Výsledkom je, že sa znížila toxicita bez ohrozenia onkologických výsledkov boli vyvinuté techniky, ako je obrazom riadená rádioterapia (RT) a s prispôsobeným dýchaním a parciálne ožarovanie prsníka (PBI).
- ❑ Parciálne ožarovanie prsníka je obmedzené dodanie žiarenia na lôžko nádoru s lemom.
- ❑ Toto bolo vyvinuté na zmenšenie objemu tkaniva prsníka, ktoré sa ožaruje.
- ❑ Tento menší objem umožňuje podávať väčšie dávky rádioterapie na frakciu a znižuje radiačnú záťaž celého prsníka a okolitých orgánov.
- ❑ Koncept zmenšeného ožarovaného objemu prsníka vznikol z predpokladu, že táto liečba bude mať za následok podobný výskyt lokálnej recidívy a úmrtnosti na karcinóm prsníka (ako ožarovanie celého prsníka) s menšou akútnou a neskorou post-radiačnou toxicitou.

1) Théberge V, Whelan T, Shaitelman SF, et al. Semin Radiat Oncol 2011;21:55-65  
2) Lee LJ, Harris JR. Breast 2009;18(Suppl 3):S103–11



# Úvod - história

- ❑ Dve staršie štúdie, ktoré porovnávali PBI verzus WBI (v rokoch 1982 a 1986) použili externú rádioterapiu bez plánovania pomocou počítačovej tomografie (CT).
- ❑ Tie ukázali vyšší výskyt lokálnej recidívy u žien, ktoré dostali PBI, čos pripisovalo neschopnosti adekvátne lokalizovať lôžko nádoru.

1) Ribeiro GG, Dunn G, Swindell R, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1990;2:27-34

2) Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. Clin Oncol 1993;5:278-283

# Úvod – Parciálne ožarovanie prsníka dnes

- ❑ S príchodom moderného plánovania RT došlo k obnove záujmu o PBI.
- ❑ Bolo vyvinutých množstvo rôznych techník, vrátane vysokodávkovej (HDR) brachyterapie, intraoperačnej RT, externej 3-dimenzionálnej konformnej RT (3D-CRT) a RT s modulovanou intenzitou (IMRT) plánovaných pomocou CT.
- ❑ Pri výbere najvhodnejšej techniky je potrebné vziať do úvahy niekoľko faktorov vrátane špecifických obmedzení spojených s každou metódou, anatomických faktorov pacienta, odbornosti lekára a preferencií pacienta.
- ❑ Naťahovanie PBI môže byť predoperačné, intraoperačné alebo pooperačné.

## **Parciálne ožarovanie prsníka verzus ožarovanie celého prsníka (randomizované štúdie)**

- ❏ Pätnásť štúdií zahŕňalo celkovo **16 474 pacientov** a boli začaté v rokoch 1982 až 2015.
- ❏ Sedem zo štúdií zahŕňalo viac ako 1000 pacientov. Stredný počet pacientov na štúdiu bol **865 pacientov** (rozsah 102-4216).
- ❏ Deväť štúdií mali medián sledovania 8 rokov alebo viac. Obdobie sledovania sa pohybovalo od 3 do 17 rokov s **mediánom 8,6 roka**.



## Randomizované štúdie, ktoré porovnávali parciálne ožarovanie verzus ožarovanie celého prsníka: charakteristiky pacientov

Trial*	Start year	Patients	Age (median)	Histology	T stage	Margin	Grade	N stage	ER-positive	Adjuvant therapy	Median follow-up
External beam without CT planning											
Manchester (1993) <sup>7,8</sup>	1982	708	53	Invasive	T <sub>1</sub> 64% T <sub>2</sub> 36%	negative, 80%	NA	NA	NA	Nil	5.4 y
Yorkshire BCG (2005) <sup>9</sup>	1988	174	52	Invasive	T <sub>1</sub> ~50% T <sub>2</sub> ~50%	NA	G1-2 76% G3 24%	NA	NA	Endo 100% Chemo ~50%	8.0 y
Brachytherapy											
NIO Budapest (2020) <sup>14-17</sup>	1998	258	58	Invasive	T <sub>1</sub> 100%	≥2 mm 95% <2 mm 5%	G1-2 100%	pN <sub>0</sub> 95% pN <sub>1</sub> 5%	89%	Endo 71% Chemo 3%	17.0 y
GEO-ESTRO (2016) <sup>18,19</sup>	2004	1184	62	Invasive 95% DCIS 5%	T <sub>1</sub> 83% T <sub>2</sub> 11%	2-mm margins	G1-2 90% G3 8%	pN <sub>0</sub> 95% pN <sub>1mic</sub> 1%	91%	Endo 87% Chemo 11%	6.6 y
Intraoperative											
ELIOT (2021) <sup>20,21</sup>	2000	1305	~60	Invasive	T <sub>1</sub> 86% T <sub>2</sub> 14%	NA	G1-2 79% G3 21%	pN <sub>0</sub> 73% pN <sub>1</sub> 27%	91%	Endo 88% Chemo 21%	12.4 y
TARGIT-A adaptive (2020) <sup>11,22,23</sup>	2000	2298	~63	Invasive	T <sub>1</sub> 86% T <sub>2</sub> 14%	NA	G1-2 78% G3 19%	pN <sub>0</sub> 77% pN <sub>1</sub> 21%	89%	Endo 78% Chemo 20%	8.6 y
TARGIT-A delayed (2020) <sup>12,22,23</sup>	2004	1153	63	Invasive	T <sub>1</sub> 51% T <sub>2</sub> 48%	NA	G1-2 56% G3 37%	pN <sub>0</sub> 94% pN <sub>1</sub> 5%	97%	Endo 58% Chemo 3%	9.0 y
External beam with CT planning											
Barcelona (2021) <sup>24,25</sup>	2004	102	69	Invasive	T <sub>1</sub> 93% T <sub>2</sub> 7%	>3 mm 100%	G1-2 100%	pN <sub>0</sub> 100%	98%	Endo 99% Chemo 3%	10.3 y
Florence (2020) <sup>26-28</sup>	2005	520	~65	Invasive 89% DCIS 11%	T <sub>1</sub> 78% T <sub>2</sub> 6%	>5 mm 100%	G1-2 89% G3 11%	pN <sub>0</sub> 86% pN <sub>1</sub> 10%	96%	Endo 64% Chemo 6%	10.7 y
NSABP B-39 (2019) <sup>30,31</sup>	2005	4216	54	Invasive 75% DCIS 25%	T <sub>1</sub> 88% <sup>†</sup> T <sub>2</sub> 12% <sup>†</sup>	Clear margins	G1-2 64% G3 27%	pN <sub>0</sub> 90% pN <sub>1</sub> 10%	81%	Endo 68% Chemo 27%	10.2 y
RAPID (2019) <sup>32,33</sup>	2006	2135	61	Invasive 82% DCIS 18%	T <sub>1</sub> >70% T <sub>2</sub> <30%	Clear margins	G1-2 84% <sup>†</sup> G3 16% <sup>†</sup>	pN <sub>0</sub> 99% <sup>†</sup> pN <sub>1mic</sub> 1% <sup>†</sup>	90% <sup>†</sup>	Endo 60% <sup>†</sup> Chemo 13% <sup>†</sup>	8.6 y
IMPORT LOW (2017) <sup>29</sup>	2007	1343 <sup>‡</sup>	62	Invasive	T <sub>1</sub> >75% T <sub>2</sub> <25%	Clear margins	G1-2 90% G3 10%	pN <sub>0</sub> 93% pN <sub>1</sub> 3%	95%	Endo 91% Chemo 5%	6.0 y
Chandigarh (2020) <sup>34</sup>	2011	132	50	Invasive	T <sub>1</sub> 53% T <sub>2</sub> 42%	negative, 91%	G1-2 77% G3 22%	pN <sub>0</sub> 87% pN <sub>1</sub> 13%	65%	Endo 73% Chemo 65%	5.0 y
HYPAB (2020) <sup>36</sup>	2015	172	64	Invasive	T <sub>1</sub> 99% T <sub>2</sub> 1%	Clear margins	G1-2 97% G3 3%	cN <sub>0</sub> 100%	100%	Endo 97%	3.0 y
DBCG PIBI (2022) <sup>35</sup>	2009	865	66	Invasive	T <sub>1</sub> 100%	≥2 mm	G1-2 100%	pN <sub>0</sub> 99% pN <sub>1mic</sub> 0.3%	100%	Endo 54%	7.6 y

Goldberg M, Bridhikitti J, Khan AJ, McGale P, Whelan, TJ.  
IJROBP, Volume 115, Number 1, 2023

## **Parciálne ožarovanie prsníka *verzus* ožarovanie celého prsníka (randomizované štúdie)**

- ▣ Externá RT bola plánovaná pomocou CT v 8 štúdiách
- ▣ Zahŕňalo 3D-CRT (3 štúdie), IMRT (3 štúdie), 3D-CRT alebo IMRT (1 štúdia) a volumetrickú modulovanú oblúkovú terapiu (VMAT)(1 štúdia).
- ▣ Cieľovým objemom bolo lôžko nádoru s lemom 1-1,5 cm a plánovací cieľový objem s lemom 0,5-1 cm.
- ▣ Frakcionácia dávok sa líšila: 3 štúdie použili 34-38,5 Gy v 10 frakciách dvakrát denne s intervalom > 6 hodín medzi frakciami počas 5 až 8 dní; v 2 štúdiách sa použilo 30 Gy v 5 frakciách podávaných jedenkrát denne každý druhý deň počas 2 týždňov; a v 2 štúdiách sa použilo 40 Gy v 15 frakciách raz denne počas 3 týždňov.

## **Parciálne ožarovanie prsníka verzus ožarovanie celého prsníka (randomizované štúdie)**

- ❑ Kontrolné rameno WBI pre všetky štúdie bolo podobné.
- ❑ Šesť štúdií používalo konvenčnú frakcionáciu 48-50,4 Gy v 24-28 frakciách raz denne počas 5-5,5 týždňov;
- ❑ V 6 štúdiách sa použila hypofrakcionácia 40 Gy v 15-16 frakciách počas 3 týždňov raz denne; 1 štúdia povolila buď konvenčnú frakcionáciu (50 Gy v 25 frakciách raz denne), resp hypofrakcionáciu (42,5 Gy v 16 frakciách raz denne); a 2 štúdie umožnili rozsah dávok a frakcií.
- ❑ Boost sa použil v 5 štúdiách, v 6 štúdiách použitie boost -u bolo voliteľné a v 4 štúdiách sa nepoužil.
- ❑ Najbežnejšia frakcionácia boost-u bola 10 Gy v 5 frakciách raz denne počas 1 týždňa.



## Randomizované štúdie, ktoré porovnávali parciálne ožarovanie verzus ožarovanie celého prsníka: detaily rádioterapie

Trial	Technique	PBI			WBI		
		TV	PTV	Dose/fraction/time <sup>a</sup>	Dose/fraction/time	Boost	Dose/fraction/time
External beam without CT guidance							
Manchester (1993) <sup>7,8</sup>	Direct field 8-14 MeV	Tumor bed	NA	40-42.5 Gy/8 qd/10 d	40 Gy/15 qd/3 wk	None	
Yorkshire BCG (2005) <sup>9</sup>	Direct field or tangent electrons/Co <sup>60</sup> /cesium	Tumor bed	NA	55 Gy/20 qd/28 d	40 Gy/15 qd/3 wk	Required	15 Gy/5 qd/1 wk
Brachytherapy							
NIO Budapest (2020) <sup>14-17</sup>	Multicatheter HDR (69%) Overall electron field (31%)	Tumor bed + 2 cm tumor bed + 2 cm	As per TV As per TV	36.4 Gy/7 bid/4 d 50 Gy/25 qd/25 d	50 Gy/25 qd/5 wk	None	
GEC-ESTRO (2016) <sup>18,19</sup>	Multicatheter HDR or PDR	Tumor bed + 2 cm		32 Gy/8 bid/4 d or 30.1 Gy/7 bid/4 d 50 Gy/0.6-0.8 Gy per h	50 Gy/25 qd/5 wk or 50.4 Gy/28 qd/5.5 wk	Required	10 Gy/5 qd/1 wk
Intraoperative							
ELIOT (2021) <sup>20,21</sup>	Electron applicator 6-9 MeV	Tumor bed	As per TV	21 Gy to 90% isodose	50 Gy/25 qd/5 wk	Required	10 Gy/5 qd/1 wk
TARGIT-A adaptive (2020) <sup>11,12,22</sup> TARGIT-A delayed (2020) <sup>11,12,23</sup>	Cylindrical orthovoltage 50 kV applicator + WBI if high-risk (adaptive)	Tumor bed	As per TV	20 Gy at surface/20-45 min (5-7 Gy at 1-cm depth) 40-56 Gy/15-28 qd/3-5.5 wk	40-56 Gy/15-28 qd/3-5.5 wk	Optional	10-11 Gy/4-8 qd/1-1.5 wk
External beam with CT planning							
Barcelona (2021) <sup>24,25</sup>	3D-CRT	Involved quadrant	NA	37.5 Gy/10 bid/5 d	48 Gy/24 qd/5 wk	Optional	10 Gy/5 qd/1 wk
Florence (2020) <sup>26-28</sup>	IMRT	Tumor bed + 1 cm	1 cm	30 Gy/5 qod/14 d	50 Gy/25 qd/5 wk	Required	10 Gy/5 qd/1 wk
NSABP B-39 (2019) <sup>30,31</sup>	Multicatheter brachytherapy HDR Single catheter brachytherapy HDR 3D-CRT	Tumor bed + 1.5 cm	1 cm	34 Gy/10 bid/5-8 d 34 Gy/10 bid/5-8 d 38.5 Gy/10 bid/5-8 d	50 Gy/25 qd/5 wk	Optional	10-14 Gy/5-7 qd/1-1.5 wk
RAPID (2019) <sup>32,33</sup>	3D-CRT or IMRT	Tumor bed + 1 cm	1 cm	38.5 Gy/10 bid/5-8 d	42.5 Gy/16 qd/3 wk or 50 Gy/25 qd/5 wk	Optional	10 Gy/4-5 qd/1 wk
IMPORT LOW (2017) <sup>29</sup>	IMRT	Tumor bed + 1.5 cm	1 cm	40 Gy/15 qd/3 wk	40 Gy/15 qd/3 wk	None	
Chandigarh (2020) <sup>34</sup>	3D-CRT	Tumor bed + 1 cm	1 cm	34 Gy/10 bid/5 d	40 Gy/16 qd/3 wk	Optional	10-16 Gy/5-8 qd/1-1.5 wk
HYPAB (2020) <sup>36</sup>	VMAT	Tumor bed + 1 cm	0.5 cm	30 Gy/5 qod/2 wk	40 Gy/15 qd/3 wk	Required	Simultaneous 8 Gy/15 qd/3 wk
DBCg PBI (2022) <sup>35</sup>	IMRT	Tumor bed + 1.5 cm	0.5 cm	40 Gy/15 qd/3 wk	40 Gy/15 qd/3 wk	None	

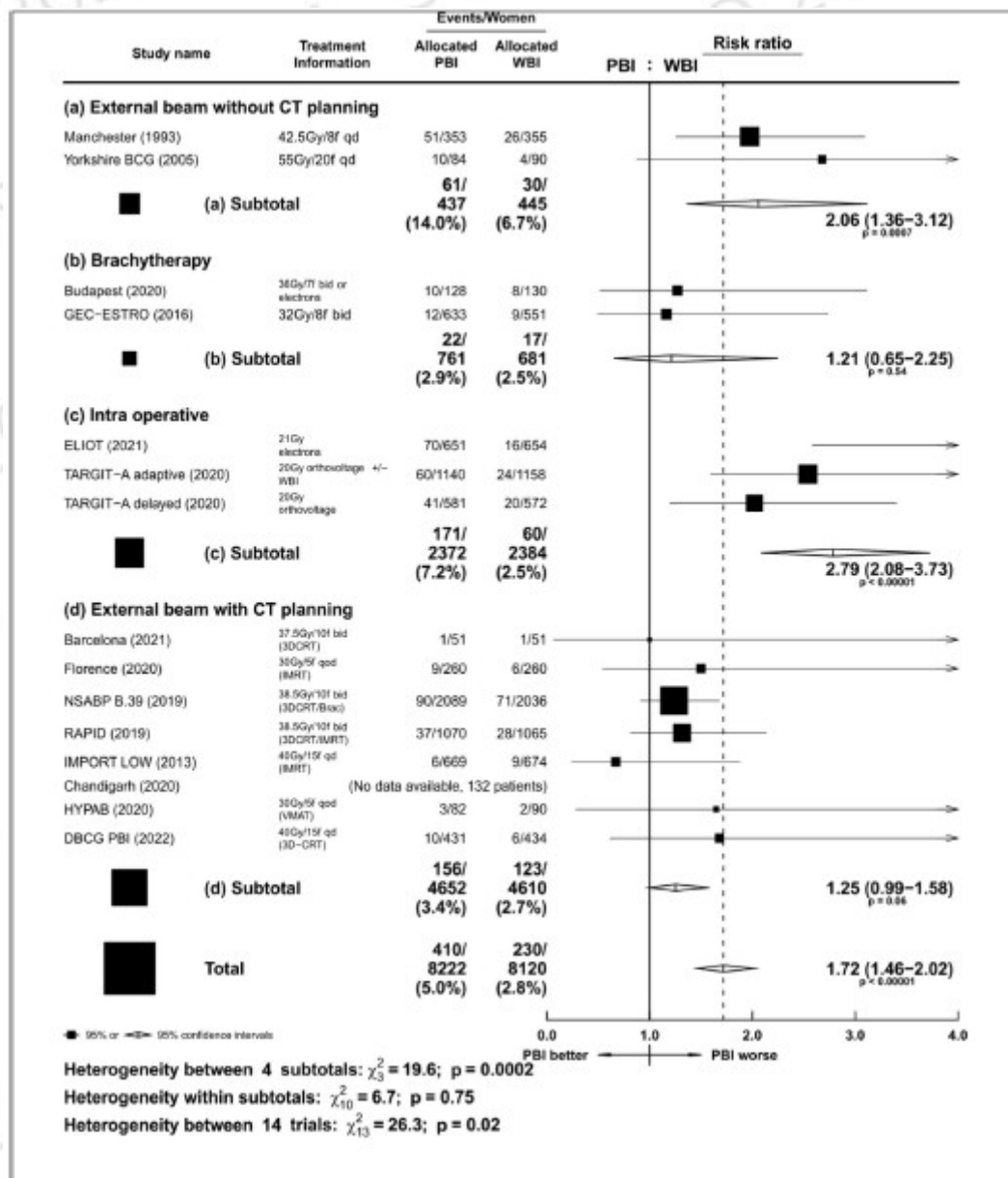
Goldberg M, Bridhikitti J, Khan AJ, McGale P, Whelan, TJ.  
IJROBP, Volume 115, Number 1, 2023

# Parciálne ožarovanie prsníka - výsledky

- ❑ Výsledky týchto štúdií s PBI v porovnaní s ožiarovaním celého prsníka naznačujú protichodné výsledky, pokiaľ ide o lokálnu kontrolu a toxicitu.
- ❑ Ipsilaterálna recidíva bola hlásená v 14 z 15 štúdií.
- ❑ Celkovo bolo percento ipsilaterálnych recidív v prsníku nízke, ale bolo vyššie u pacientov liečených PBI v porovnaní s WBI, **5% oproti 2,8%** (RR, 1,72; 95 % interval spoľahlivosti [CI], 1,46-2,02;  $P < 0,00001$ ).

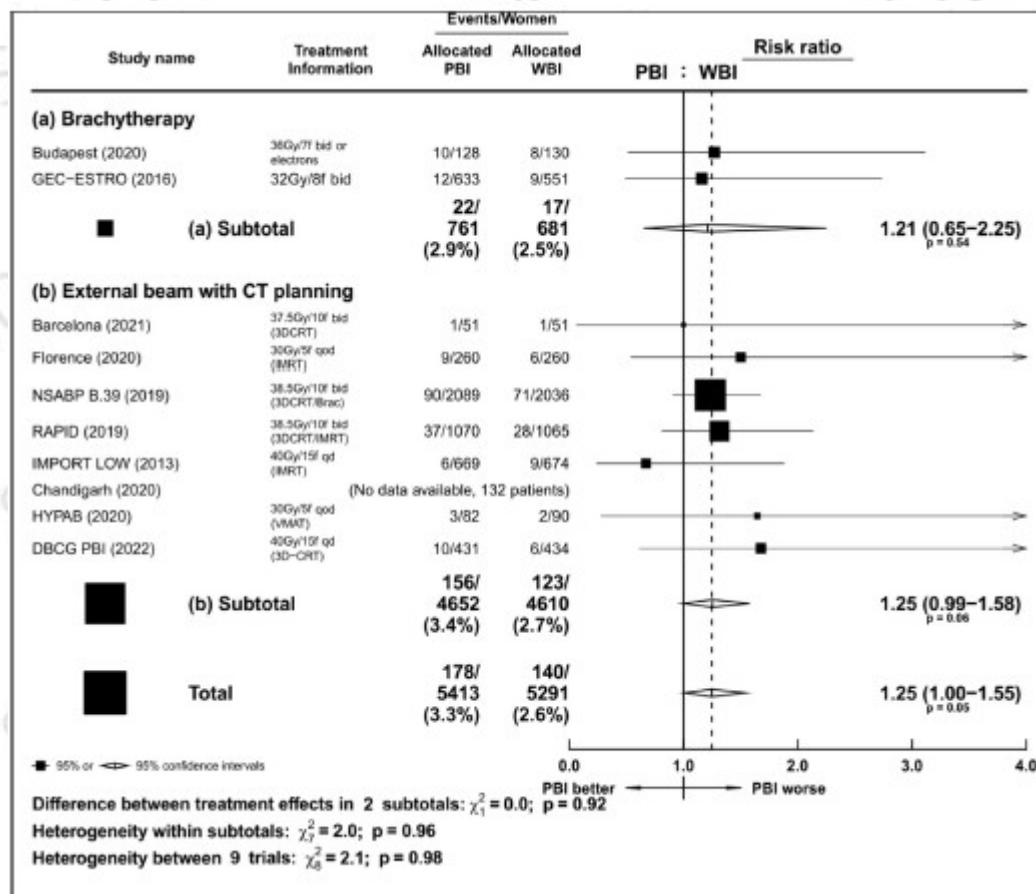


# Ipsilaterálna recidíva v prsníku



Heterogenita bola pozorovaná medzi 4 rôznymi technikami ( $P = 0,0002$ ) a medzi všetkými štúdiami ( $P = 0,02$ ).

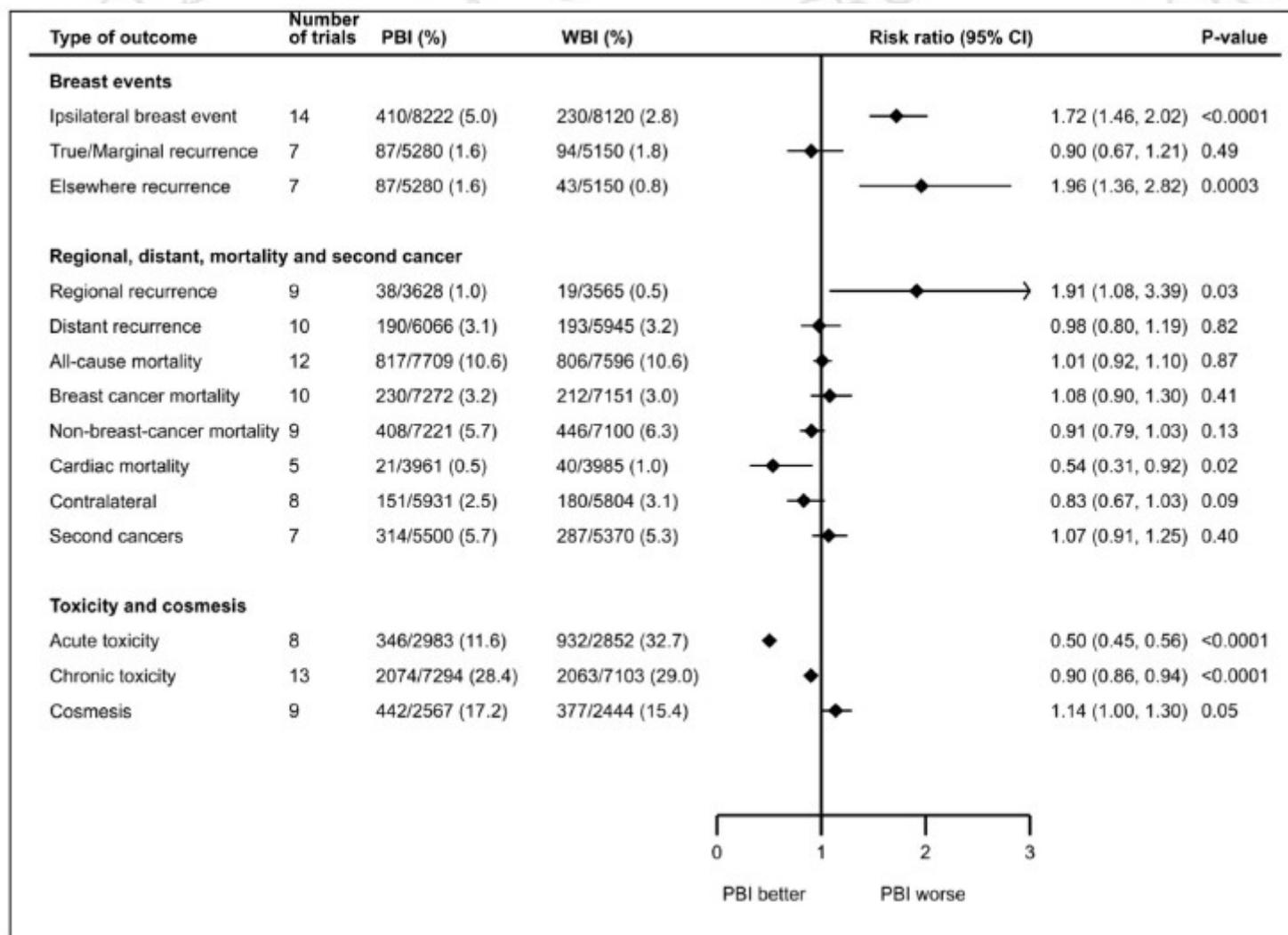
# Ipsilaterálna recidíva v prsníku



Keď sa vylúčili staršie štúdie externej RT bez plánovania CT, percento ipsilaterálnych recidív v prsníku pre PBI v porovnaní s WBI bolo **4,5 % oproti 2,6 %** (RR, 1,67; 95 % CI, 1,41-1,98;  $P < 0,00001$ ), a heterogenita bola stále pozorovaná medzi skupinami a individuálnymi štúdiami.

Keď boli vylúčené aj intraoperačné štúdie RT, percento ipsilaterálnych recidív v prsníku bolo **3,3 % oproti 2,6 %** (RR, 1,25; 95 % CI, 1,00-1,55;  $P = 0,05$ ) a medzi skupinami sa nepozorovala žiadna heterogenita ( $P=0,92$ ) alebo medzi jednotlivými štúdiami ( $P=0,98$ ).

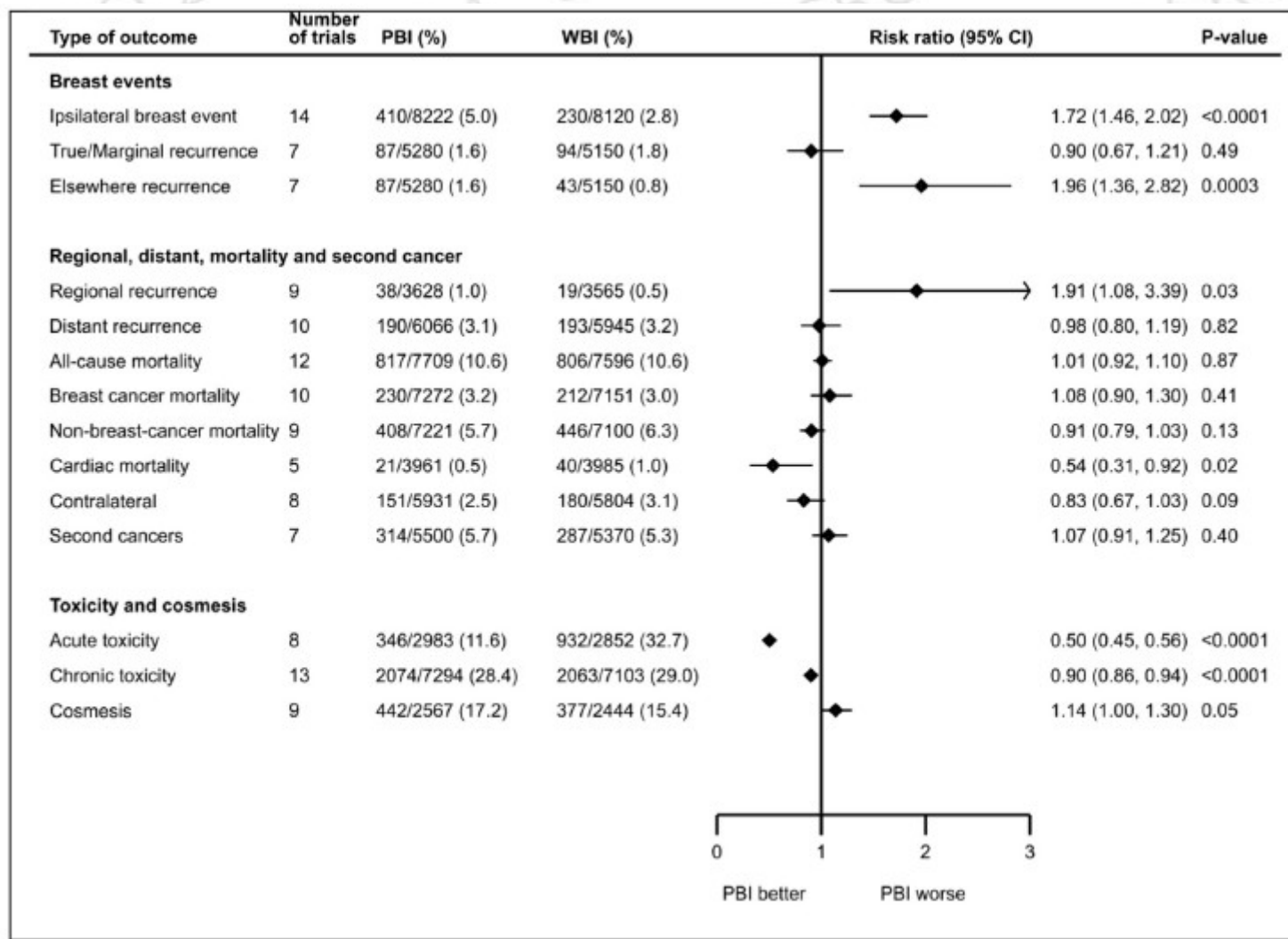
# Súhrn rizikových pomerov pre všetky štúdie - 1



Skutočné/okrajové lokálne recidívy a recidívy inde v ipsilaterálnom prsníku boli hlásené v 7 štúdiách. Skutočné/okrajové lokálne recidívy boli nezvyčajné (181/10 430, 1,7 %) a podobné v oboch liečebných ramenách (RR, 0,90; 95 % CI, 0,67-1,21; P = 0,49).

Inde v prsníku sa vyskytli recidívy viac u pacientov liečených PBI v porovnaní s WBI (1,6 % oproti 0,8 %; RR, 1,96; 95 % CI, 1,36-2,82; P = 0,0003).

## Súhrn rizikových pomerov pre všetky štúdie - 2

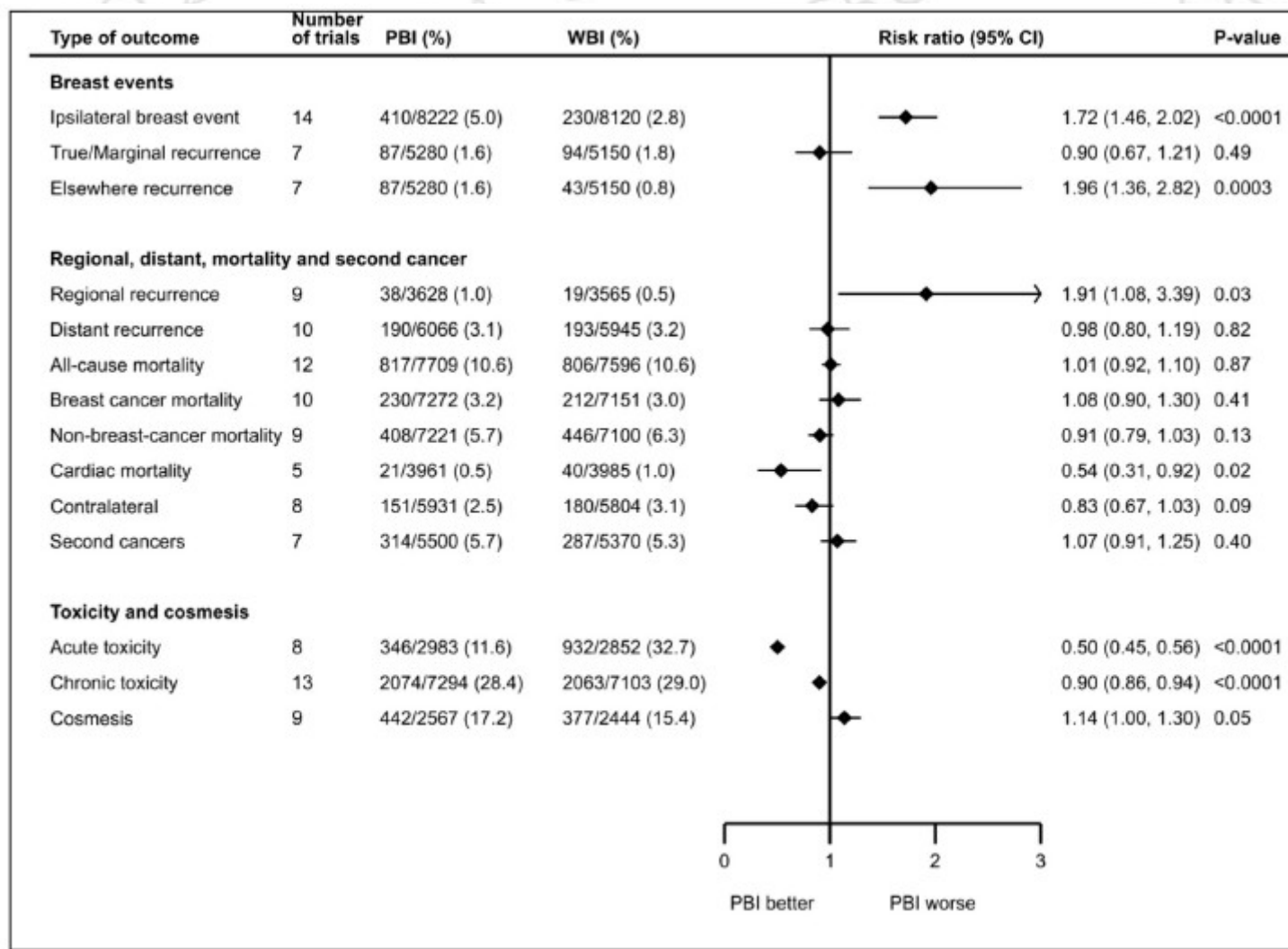


**Regionálna recidíva** bola veľmi zriedkavá a bola zvýšená u pacientov liečených PBI v porovnaní s WBI (1,0 % oproti 0,5 %; RR, 1,91; 95 % CI, 1,08-3,39; P = 0,03).

**Vzdialene metastázy** boli menej časte (3,2 %) a nepozoroval sa žiadny rozdiel medzi PBI a WBI.



## Súhrn rizikových pomerov pre všetky štúdie - 3



Úmrtnosť akejkoľvek príčiny bola podobná pre PBI a WBI. Úmrtnosť na karcinóm prsníka bola hlásená v 10 štúdiách a **žadny rozdiel nebol medzi skupinami** (RR, 1,08; 95 % CI, 0,90-1,30; P = 0,41). Úmrtnosť kvôli kardiologickým problémom bola hlásená len v 5 štúdiách, ale **bola nižšia s PBI ako s WBI** (0,5 % oproti 1,0 %; RR, 0,54; 95 % CI, 0,31-0,92; P = 0,02). Karcinóm v **kontralaterálnom** prsníku sa menej vyskytoval v skupine s PBI v porovnaní s WBI (2,5 % oproti 3,1 %; RR, 0,83; 95 % CI, 0,67-1,03; P = 0,09) a **nebol pozorovaný žadny rozdiel vo výskyte sekundárneho karcinómu**.



# Toxicita

- Toxicita bola podstatne nižia u pacientov liečených PBI v porovnaní s WBI (**11,6 % oproti 32,7 %**; RR, 0,50; 95 % CI, 0,45-0,56;  $P < 0,00001$ ).
- Neskorá toxicita bola zvýšená s PBI v Manchester štúdii a Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation (RAPID) štúdii.

# Účinnosť a bezpečnosť PBI

Trials	Follow up time (years)	Local control (WBI vs. PBI)	Toxicity	Cosmesis
Hungary NIO Polgár et al. [25]	17	IBTR: 7.9% vs. 9.6%, p = 0.59	No difference in moderate to severe late skin toxicities	Improved cosmetic outcome with PBI arm
GEC-ESTRO Strnad et al. [35]	10.36	IBTR: 1.58% vs. 3.51%, p = 0.074	Late skin toxicity reduction with PBI	No difference
BARCELONA Rodriguez et al. [41]	5	IBTR: 0% vs. 0%, p = NR	Acute skin toxicity reduction with PBI; no difference in late toxicity	No difference
FLORENCE Meattini et al. [36]	10.7	IBTR: 2.5% vs. 3.7%, HR 1.56	Acute and late toxicity reduction with PBI	Improved cosmetic outcome with PBI
UK IMPORT LOW Coles et al. [37]	6	IBTR 1.1% vs. 0.5%, p = 0.016	Acute and late toxicity reduction with PBI	No difference
RAPID Whelan et al. [30]	8	IBTR: 2.8% vs. 3.0%, HR 1.27	Acute toxicity reduction with PBI; late toxicity reduction with WBI	Improved cosmetic outcome with WBI
NSABP- B39/ RTOG 0413 Vicini et al. [31]	10.2	IBTR: 3.9% vs. 4.6%, HR 1.22	No difference	No difference
ELIOT Veronesi et al. [24]	5.8	IBTR: 0.4% vs. 4.4%, HR 9.3	Skin toxicity reduction with IORT	NR
TARGET Vaidya et al. [49]	2.5	IBTR: 1.3% vs. 3.3%, p = 0.042	Skin toxicity reduction with IORT	NR

**Florence štúdia** skúmala 520 pacientov, ktorí dostávali WBI a externé PBI pomocou techniky rádioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) v piatich frakciách. Po 5 rokoch boli výskyt lokálnej recidívy v ipsilaterálnom prsníku (IBTR) (**1,5 % vs. 1,5 %, p = 0,86**) a OS (**96,6 % vs. 99,4 %, p = 0,057**) ekvivalentné.

Výsledky sa potvrdili po 10 rokoch a kumulatívna incidencia IBTR bola **2,5 %** **oproti 3,7 %** v ramene s WBI a s PBI (p = 0,40); okrem toho **nebol pozorovaný žiadny rozdiel v OS**. Podobne štúdie **IMPORT-LOW** a **RAPID** hodnotili viac ako 2 000 pacientov a neukázali **žiadny rozdiel** pokiaľ ide o IBTR a OS medzi WBI a externým PBI.

# Výhody PBI

- ❖ Štúdia **NSABP-B39/RTOG 9413** bola jednou z najväčších štúdií pre PBI. Bolo zaradených 4216 pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupín s WBI alebo PBI pomocou rôznych techník: externá 3D CRT, intersticiálna multikatétrová brachyterapia, prípadne intrakavitárna brachyterapia. **Nebol hlásený žiadny významný klinický rozdiel v zmysle lokálnej recidívy v ipsilaterálnom prsníku po 10 rokoch.**
- ❖ Celkové prežvanie sa tiež nelíšilo medzi ramenami s WBI a s PBI.
- ❖ Okrem ekvivalencie z hľadiska lokálnej kontroly a OS, PBI má výhodu bezpečnostného profilu s celkovými dobrými - **vynikajúcimi kozmetickými výsledkami.**
  - ❖ Jednou z hlavných výhod PBI v porovnaní s WBI (konvenčné alebo mierne hypofrakcionované plány) je **skrátene času liečby RT.** Kratšie trvanie RT prsníka môže viesť k lepšej kompliancii a kvalite života pacientok.

# Obmedzenia PBI - 1

- ❏ PBI sa stal široko používaným pri liečbe včasného štádia karcinómu prsníka s nízkym rizikom, a hoci sa zdá, že PBI vykazuje určité výhody oproti WBI, existujú určité obmedzenia, ktoré môžu spôsobiť, že používanie PBI bude menej praktické, alebo ktoré je potrebné vziať do úvahy, aby sa vyvážili jeho výhody nad potenciálnymi rizikami.
- ❏ **Čo sa týka brachyterapie** - relatívna zložitosť techniky intersticiálnej brachyterapie, potrebná znalosť radiačných onkológov, väčšina z brachyterapeutických zariadení nepoužíva výlučne brachyterapiu na prsník, ale aj na ďalšie klinické indikácie. Niektorí autori hlásili obavy o väčšej heterogenite dávky v rámci cieľového objemu v brachyterapii v porovnaní s technikami externej RT, ktoré môže potenciálne viesť k vyššiemu výskytu nekrózy tuku a toxicite podkožia (asymptomatická tuková nekróza je veľmi často hlásená po prsník zachovávaajúcej operácii bez ohľadu na techniku RT).
- ❏ **Intraoperačné modality** vyžadujú dodatočný čas na operačnej sále. Okrem toho invazívnosť postupu môže byť kľúčovým faktorom a mala by byť podrobne prediskutovaná s pacientmi. PBI sa robí predtým, ako sú k dispozícii konečné výsledky histológie a po definitívnom histologickom náleze niektoré pacientky aj tak musia podstúpiť WBI, ak histologický nález ukáže chorobu s vysokým rizikom.



## Obmedzenia PBI - 2

- ❖ **Externá PBI** pomocou techniky IMRT distribuuje nízke dávky do väčších objemov mimo lôžka lumpektómie a jej dlhodobé vedľajšie účinky na rizikové orgány sa ešte musia preskúmať
- ❖ Okrem toho optimálne kritériá výberu pacientov pre PBI nie sú dobre definované, pričom do viacerých randomizovaných kontrolovaných štúdií sú zahrnuté rôzne populácie pacientov a podarôznych usmernení.
- ❖ Ďalším obmedzením PBI je teoretické zvýšenie riziko lokálnej recidívy v dôsledku geografického nezasiahnutia cieľového objemu v kontexte redukcie cieľových objemov (variabilita kontúrovania lôžka nádoru medzi lekármi, s potenciálnym rizikom geografického vynechania targetu).
- ❖ Napokon, hoci sa ožarujú menšie objemy, žiarenie sa dodáva hypofrakcionovaným a zrýchleným spôsobom, pričom sa teoreticky zvyšuje riziko dlhodobej toxicity, ako je fibróza, a zhoršenie kozmetických výsledkov



## Vhodné kritériá pre PBI v publikovaných odporúčaniach

	ABS	ASTRO	ASBrS	GEC - ESTRO	ESTRO - ACROP
<b>Vek (roky)</b>	≥45	≥50	≥45	≥50	≥50
<b>Veľkosť tumoru (mm)</b>	≤30	≤20	≤30	≤30	≤30
<b>Podtypy</b>	Všetky invazívne podtypy a DCIS	Invazívny ductálny karcinóm a vybraté DCIS <sup>o</sup>	Všetky invazívne podtypy a DCIS	Nelobulárne invazívne karcinómy	Nelobulárne invazívne karcinómy a vybraté DCIS <sup>o</sup>
<b>Hormonálne receptory</b>	ER pozitívne resp negatívne	ER pozitívne	ER pozitívne resp negatívne	ER pozitívne resp negatívne	ER pozitívne
<b>Chirurgické okraje</b>	Negatívne	≥2mm	Negatívne <sup>^</sup>	≥2mm	>2mm
<b>Ďalšie vlastnosti</b>	Unifokálny Bez LVSI Negatívne LU	Unifokálny Bez LVSI Bez EIC Negatívne LU Bez neoadj. CHT	Akceptované fokálne LVSI Multifokalita akceptovaná (ak je rozpätie ≤ 30 mm) Negatívny stav uzlín Žiadna genetická mutácia	Unifokálny Unicentrický Bez LVSI Bez EIC Negatívny stav uzlín Bez neoadj. CHT	Unifokálny Unicentrický Negatívny stav uzlín Žiadna primárna systémová liečba/ neoadjuvantná chemoterapia

# Dávka a frakcionácia pre PBI brachyterapiou a externou RT

RT prístup	Celková frakcionovaná dávka	Dávka na frakciu	Počet frakcií
Brachyterapia	30Gy 32Gy 34Gy	4.3Gy 4Gy 3.4Gy	7, 2x denne 8, 2x denne 10, 2x denne
<b>Externá RT</b>	27.5-30Gy  38.5Gy 40Gy	6Gy  3.85Gy 2.67Gy	5 denne alebo každý druhý deň 10, 2x denne 15, denne

Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. Lancet 2019;394:2165–72

# Dávka a frakcionácia pre PBI externou RT

- Podľa konečného konsenzuálneho vyhlásenia ESTRO/ACROP boli vhodnými kritériami pre PBI vek 50 rokov, luminálne podtypy, malé nádory, žiadna lymfovaskulárna invázia, nelobulárny invazívny karcinóm, grade nádoru 1–2, nízky/stredný grade DCIS, unicentrický/unifokálny nádor, čisté chirurgické okraje, negatívne uzliny (vrátane izolovaných nádorových buniek) a nepoužívanie primárnej systémovej liečby a neoadjuvantnej chemoterapie.
- Panel expertov odporučil, že sú režimy s miernou hypofrakcionáciou (**40 Gy v 15 frakciách**) a ultrahypofrakcionáciou (**26–30 Gy v 5 frakciách**) vhodnými režimami pre externú PBI. Okrem toho nebol podporovaný režim pre externú PBI dvakrát denne podľa štúdie RAPID.

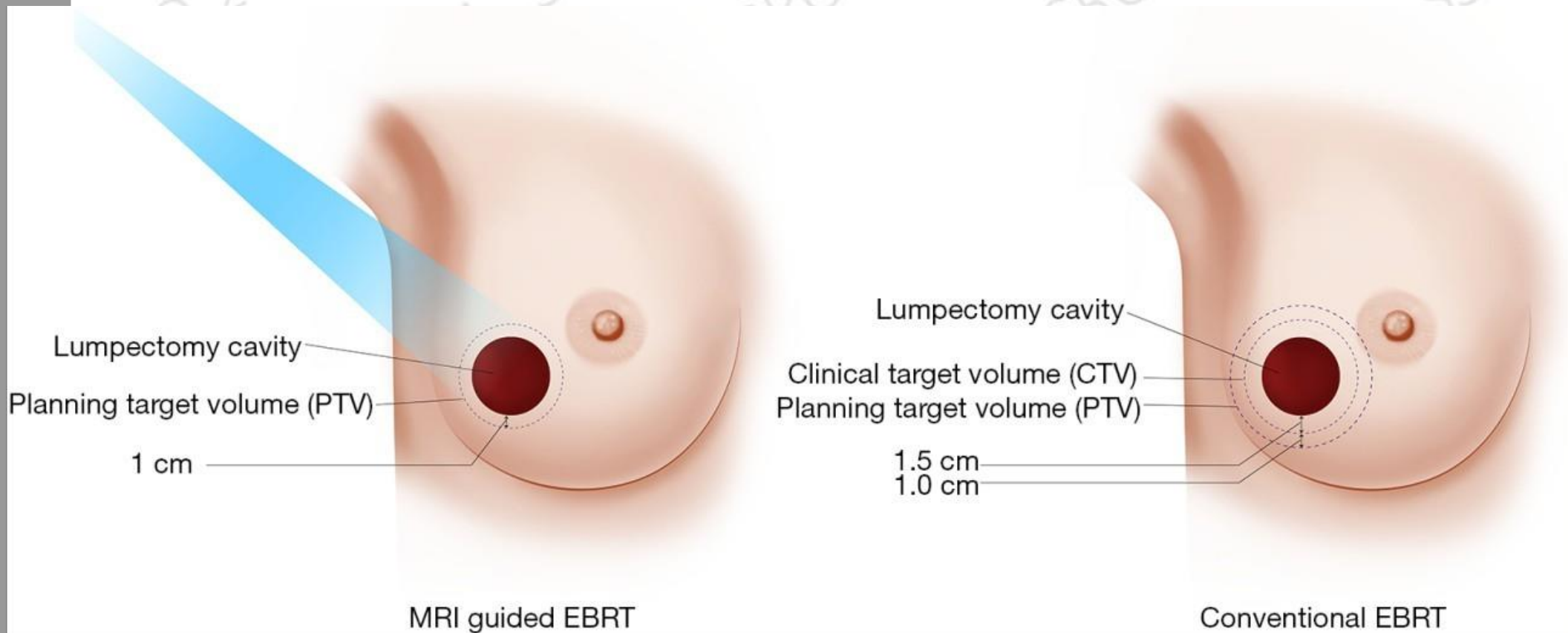
# Kontúrovanie PBI externou RT

- ❑ Zavedenie moderných techník RT otvorilo novú oblasť výskumu v oblasti kontúrovania lôžka nádoru.
- ❑ Niektoré klinické charakteristiky prsníka, ako je hustý parenchým alebo lôžko nádoru, malý objem, retro-areolárne umiestnenie alebo blízko sŕk prsnému svalu, boli spojené s nižším konsenzom medzi pozorovateľmi v modernom kontúrovaní.
- ❑ Chirurgické klipy sa odporúčajú na presnú lokalizáciu lôžka nádoru, aj keď to nebolo jednotne prijaté.
- ❑ V tomto ohľade môže predstavovať zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MRI) ďalší nástroj na lepšie lokalizovanie lôžka nádoru v porovnaní s CT, ale neexistuje konsenzus o optimálnych sekvenciách MRI.

- 1) Kirby AM, Yarnold JR, Evans PM, Morgan VA, Schmidt MA, Scurr ED, et al. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1276–82
- 2) Al-Hammadi N, Caparrotti P, Divakar S, Riyas M, Chandramouli SH, Hammoud R, et al. MRI reduces variation of contouring for boost clinical target volume in breast cancer patients without surgical clips in the tumour bed. Radiol Oncol 2017;51: 160–8



## **Ilustratívna demonštrácia plánovania cieľových objemov používaných na PBI prsníka s použitím externej rádioterapie v porovnaní s rádioterapiou riadenou MRI**



Refaat T et al. Accelerated partial breast irradiation: current status and future directions. Ann Breast Surg 2022;6:16

# Perspektívy do budúcnosti - 1

Published preoperative PBI/SBRT trials.

Study (year)	Eligibility	N	Follow-up (months)	RT schedule	Surgery timing	pCR	Efficacy	Toxicity
Bondiau et al. (2013) [81]	Not suitable for BCS, unifocal, HER2 negative	26	30	19.5–31.5Gy/3 fractions (robotic SBRT)	4–8 weeks after the last CT	36%	96% ORR, 92% BCS rate	None
Horton et al. (2015) [82]	Age >55 years, T1 or low-intermediate DCIS ≤2 cm, cN0, ER+ and/or PgR+, HER2-	32	23	15–21Gy/1 fraction (IMRT)	within 10 days after RT	NR	Increase in post-radiation vascular permeability, decreased cellular density	13 grade 2; 2 grade 3
Nichols et al. (2017) [80]	<3 cm, cN0, unifocal invasive	27	43.2	38.5Gy/10 fractions (3DCRT)	>3 weeks after RT	15%	Ki-67 decrease after RT in 70.4%, ORR 88.9%	1-year PRCO fair and poor in 17% and 5%, respectively
van der Leij et al. (2015) [78]	Age >60 years, ≤3 cm, invasive, unifocal, non-lobular, negative SNB	70	23	40Gy/10 fractions (3DCRT or IMRT or VMAT)	6 weeks after RT	NR	2 IBTR	At 12 months: 70–11% mild-moderate induration At 24 months: 46% mild-moderate fibrosis No significant differences in HRQoL and PRCO
Guidolin et al. (2019) [83]	≤3 cm, ductal, any grade, unifocal ER+, cN0, postmenopausal status	27	16.2	21Gy/1 fraction	1 week after RT	NR	All patients free from relapse	
Meattini et al. (2022) [32]	Age ≥50 years; hormone receptor positive and HER2-; any grade; unifocal; maximum size 25 mm; clinically node negative	22	18	21Gy/1 fraction (robotic radiosurgery)	2 weeks after RT	9%	No patients have locoregional neither distant recurrence	No acute toxicity greater than G2 was recorded, cosmetic results were scored excellent/good in 14 patients

- 1) van der Leij F, Bosma SC, van de Vijver MJ, Wesseling J, Vreeswijk S, Rivera S, et al. First results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. *Radiother Oncol* 2015;114:322–7.
- 2) Bosma SCJ, Leij F, Vreeswijk S, Maaker M, Wesseling J, Vijver MV, et al. Five-year results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:958–67.

## Perspektívy do budúcnosti - 2

- ❑ Potenciálny prínos aplikovania PBI pred operáciou je súvisiaci so znížením cieľových objemov, vyššou presnosťou, obmedzeným rizikom fibrózy (odstránenie oblasti prsníka, ktorá dostala najvyššiu dávku RT) a dobrými kozmetickými výsledkami.
- ❑ Štúdia PAPBI, fázy 2, do ktorej boli zaradení pacienti s veľkosťou nádoru menej ako 3 cm liečených s 40 Gy v 10 frakciách (roky 2010–2013) a 30 Gy v 5 frakciách (po roku 2013), po ktorých nasledoval chirurgický zákrok po 6–8 týždňoch. Päťročné výsledky štúdie PAPBI boli publikované v roku 2020, autori potvrdili nízky výskyt lokálnej recidívy len u 4 pacientov zo 133 pacientov, s celkovo dobrou znášanlivosťou a kozmetickými výsledkami.

- 1) van der Leij F, Bosma SC, van de Vijver MJ, Wesseling J, Vreeswijk S, Rivera S, et al. First results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. Radiother Oncol 2015;114:322–7.
- 2) Bosma SCJ, Leij F, Vreeswijk S, Maaker M, Wesseling J, Vijver MV, et al. Five-year results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106:958–67.

## Perspektívy do budúcnosti - 3

- Podľa publikovanej literatúry je predoperačná SBRT novým prístupom k multimodálnej liebe karcinómu prsníka.
- Podávanie RT schém založených na vyššej dávke na frakciu môže zlepšiť komplianciu pacienta a znížiť náklady na zdravotnú starostlivosť.
- Dôkazy o úlohe predoperačnej SBRT, najmä pri karcinóme prsníka, sú však stále obmedzené.

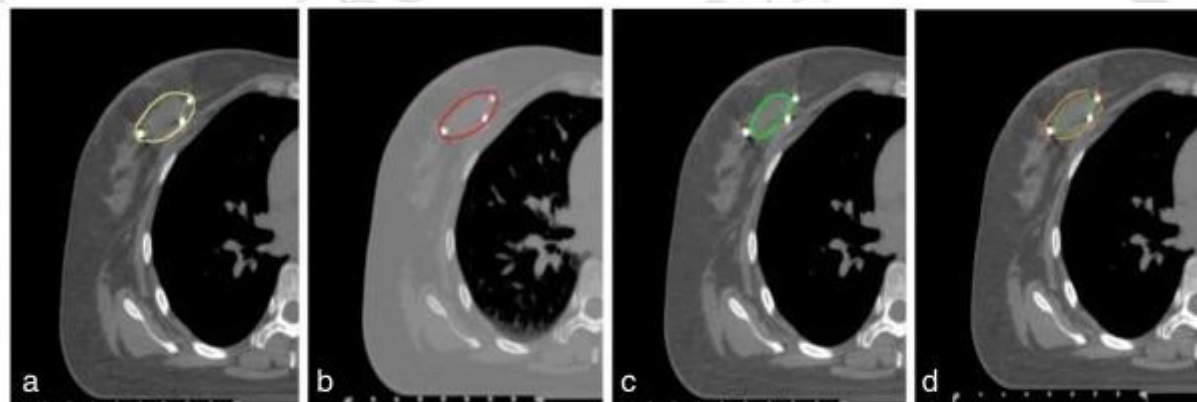
- 1) Horton JK, Blitzblau RC, Yoo S, Geradts J, Chang Z, Baker JA, et al. Preoperative single-fraction partial breast radiation therapy: a novel phase 1, dose-escalation protocol with radiation response biomarkers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92: 846–55
- 2) Meattini I, Francolini G, Di Cataldo V, Visani L, Becherini C, Scoccimarro E, et al. Preoperative robotic radiosurgery for early breast cancer: results of the phase II ROCK trial (NCT03520894). Clin Transl Radiat Oncol 2022;37:94–100
- 3) Zerella MA, Zaffaroni M, Ronci G, Dicuonzo S, Rojas DP, Morra A, et al. Single fraction ablative preoperative radiation treatment for early-stage breast cancer: the CRYSTAL study - a phase I/II clinical trial protocol. BMC Cancer 2022;22:358



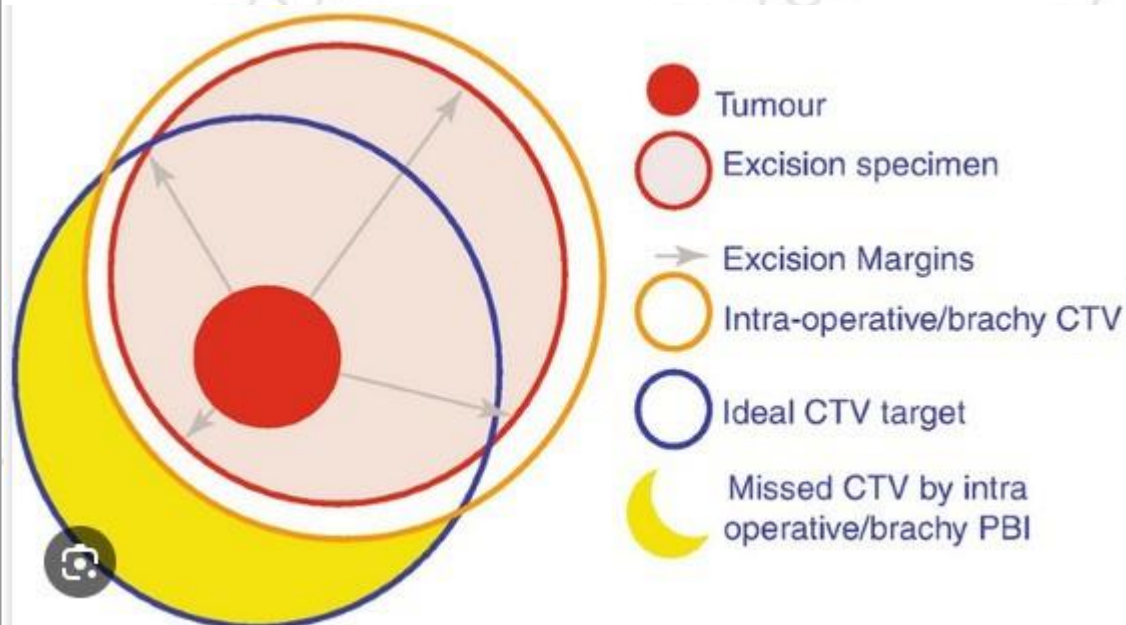
# Závery

- ❑ Tisíce žien s včasným štádiom karcinómu prsníka boli zaradené do prospektívnych randomizovaných klinických štúdií porovnávajúcich rôzne techniky PBI oproti konvenčnej WBI a výsledky boli hlásené.
- ❑ Väčšina týchto štúdií preukázala štatistickú noninferioritu PBI v porovnaní s WBI.
- ❑ Existuje dostatok dôkazov na podporu PBI pre vhodne vybrané ženy s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu na základe dostupných dôkazov úrovne 1.
- ❑ Ďalšie štúdie sú potrebné na optimalizáciu a identifikáciu najvhodnejšej a personalizovanej liečby pre pacientky s nízko rizikovým karcinómom prsníka.
- ❑ V tomto komplexnom rámci PBI predstavuje elegantný prístup k optimalizácii liečby karcinómu prsníka, nájdenu rovnováhy medzi záťažou a optimálnou účinnosťou lokálnej terapie.

# Ďakujem za pozornosť



**The outline of GTVc, GTVs and GTVc + s.** **a.** GTVc + s: the gross target volume delineated based on both seroma and surgical clips; **b.** GTVc: clips the gross target volume delineated based on surgical clips; **c.** GTVs: the gross target volume delineated based on the seroma; **d.** GTVc + s (yellow), GTVc (red) and GTVs (green) on the same lay of a 4D-CT data set.



1. The seroma target volume (STV) represents the surgical cavity left after removal of the primary tumor.
2. Breast tissue stranding, likely representing surgical disturbance, rather than the tumor cavity, will not be included as part of the tumor cavity.
3. If surgical clips relating to the primary tumor removal are present, they should be included in the seroma contour, still keeping the volume as small as possible.
4. The tumor cavity will be grown as follows:
  - Clinical target volume (CTV) = STV + 10 mm, trimmed to 5 mm from skin and to the breast-chest wall interface
  - Planning target volume (PTV) = CTV + 10 mm

