

Akcelerovaná parciální radioterapie časného karcinomu prsu pomocí perioperační intersticiální HDR brachyterapie

Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Linda Kašarová, Martina Šunová, Miroslava Čapková,
Petr Paluska, Jakub Grepl, Jiří Petera

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Akcelerovaná parciální iradiace prsu (APBI) je ověřená metoda ozáření pacientek s časným karcinomem prsu, které splňují indikační kritéria. Perioperační zavádění brachyterapeutických vodičů zkracuje celkovou dobu léčby z několika týdnů na přibližně 14 dní a umožňuje zavádění vodičů pod přímou vizuální kontrolou ihned po odstranění nádorového ložiska. Díky screeningovému programu a časně diagnostice pacientek stále roste počet pacientek vhodných pro tuto léčbu.

Klíčová slova: HDR brachyterapie prsu, časný karcinom prsu, APBI.

Accelerated partial radiotherapy of early breast cancer using perioperative interstitial HDR brachytherapy

Accelerated partial breast irradiation (APBI) is a well-established technique for irradiating patients with early-stage breast cancer who meet the indication criteria. The perioperative insertion of brachytherapy catheters reduces the overall treatment time from several weeks to approximately 14 days and allows for catheter placement under direct visual control immediately after tumor removal. Thanks to screening programs and early-stage diagnosis, the number of patients eligible for this treatment continues to rise.

Key words: HDR breast brachytherapy, early breast cancer, APBI.

Úvod

Karcinom prsu je nečastějším nádorovým onemocněním žen v České republice. Incidence karcinomu prsu ve vyspělých zemích neustále stoupá, v roce 2021 bylo v České republice s tímto onemocněním diagnostikováno 7437 pacientek (139,6 nových případů na 100 000 obyvatel), mortalita má klesající tendenci, v roce 2021 podleho v ČR této diagnóze 1 786 pacientek (335 úmrtí na 100 000 obyvatel) (1). Intenzivní screeningový program v posledních letech vede k nárůstu počtu pacientek diagnostikovaných v časném stadiu onemocnění (I. a II. stadium, přibližně 70% pacientek) a k poklesu počtu pacientek diagnostikovaných v pokročilém stadiu (III. a IV. stadium) (2).

Mezi rizikové faktory onemocnění patří pozitivní rodinná anamnéza na karcinom prsu

u příbuzných 1. řádu, ženské pohlavní hormonu (zejména estrogeny), časná menarché a pozdní menopauza, krátké období laktace, BMI a mnohé další (3).

Léčba časného karcinomu prsu

Zásadní je správně zvolený terapeutický postup, o kterém rozhoduje multidisciplinární tým, jehož součástí je patolog, chirurg, klinický onkolog, radioterapeut a radiolog. U většiny pacientek s časným karcinomem prsu je indikován chirurgický výkon (výjimkou jsou pacientky starší 75 let v době diagnózy, polymorbidní pacientky, histologie silně hormonálně dependentního nádoru nebo samotná preference pacientek – v těchto případech může být od chirurgického výkonu ustoupeno). Nejčastějším operačním výkonem je

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(1):15-17
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.003>
Článek přijat redakcí: 16. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 10. 2024

MUDr. Denisa Pohanková, Ph.D.
denisa.pohankova@fnhk.cz

parciální mastektomie s odběrem sentinelové lymfatické uzliny (SLU).

Další důležitou léčebnou složkou po provedené chirurgické léčbě je zahájení hormonální terapie u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními hormony (ER > 1%). U premenopauzálních pacientek se buď zahajuje terapie tamoxifenem účinkujícím nezávisle na menopauzálním stavu pacientek, eventuálně se může aplikovat inhibitor aromatáz spolu s ovariální ablací/supresí. U postmenopauzálních pacientek můžeme využít tamoxifen i inhibitor aromatázy.

Radioterapie je druhou významnou součástí léčby karcinomu prsu po primární chirurgické operaci. Neprovedení pooperačního ozáření je možné, pokud se jedná o starší pacientky (> 70 let) s dobře diferencovaným karcinomem do 2 cm velikosti vykazujícím hormonální senzitivitu, pokud v rámci operace bylo dosaženo dostatečných resekcí okrajů.

Pooperační ozáření

U časného karcinomu prsu bývá běžně provedena zevní radioterapie (EBRT) celého prsu (WBI) pomocí lineárního urychlovače, kdy pacientka leží v supinační poloze s horními končetinami za hlavou. U pacientek s levostranným karcinomem je v současné době léčebným standardem tzv. radioterapie v hlubokém nádechu (Deep Inspiration Breath Hold, DIBH), která má za cíl snížení kardiální morbiditativy při snížení dávek na srdce a koronární cévy.

Až 85% lokálních recidiv se objevuje v blízkosti primárního lůžka tumoru. Z tohoto důvodu může při zevní radioterapii u některých pacientek docházet k přeléčenosti (4). Další nevýhodou EBRT je celková doba léčby, která je 3–7 týdnů (v závislosti na vybraném frakcionačním schématu). U pacientek s nízkým rizikem recidivy může být proto alternativou pouze ozáření lůžka tumoru s bezpečnostním okrajem, což vede ke zkrácení celkové doby radioterapie (accelerated partial breast irradiation, APBI). K APBI se dají využít různé techniky:

- 1) zevní radioterapie (3D, IMRT, intraoperativní radioterapie elektronovým svazkem, Intrabeam)
- 2) balónková brachyterapie (MammoSite)
- 3) multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB)

Pomocí velkých studií byla prokázána noninferiorita APBI v porovnání s ozářením celého prsu (WBI). Největší zkušenosti a nejdelší doba sledování jsou s MIB kombinovanou s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (MIB HDR BRT). Tato léčebná metoda navazuje na tumorektomii a exstirpaci sentinelové lymfatické uzliny, po které jsou zaváděny duté ocelové jehly nebo plastické brachyterapeutické trubičky do oblasti lůžka tumoru s bezpečnostním okrajem. Do těchto jehel nebo trubiček následně zajíždí malý zdroj záření s vysokou aktivitou, který po předem určenou dobu zastavuje ve stanovených pozicích, díky čemuž dochází k vysoce konformnímu ozáření cílového objemu. Základní charakteristikou brachyterapie je prudký dávkový spád do okolí, čímž dochází k šetření okolních zdravých tkání. Běžná dávka je 34 Gy v 10 frakcích, které se aplikují 2x denně s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi.

Brachyterapie může být také využita jako boost k WBI, kdy dochází k navýšení dávky do lůžka tumoru, kde je nevyšší riziko rekurence onemocnění. Provádí se při těsných nebo mikroskopicky pozitivních okrajích po odstranění tumoru, další možností je využití této metody u hluboko uložených tumorů, kdy při jiných metodách by mohlo dojít ke zhoršení kosmetického efektu (vznik teleangiektázií jako pozdního nežádoucího účinku) (5).

APBI

APBI (akcelerovaná parciální iradiace prsu) je prověřenou technikou ozařování využívanou u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu a vhodnou finální histologií. HDR BRT APBI se na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové využívá již od roku 2012. Ve světě se běžně tato metoda zahajuje několik týdnů až měsíců od chirurgického zákroku (snaha o snížení komplikací s hojením rány, čekání na finální histologii). Na našem pracovišti jsme od roku 2012 začali zavádět brachyterapeutické vodiče již přímo během chirurgického zákroku ihned po odstranění nádorového ložiska a exstirpaci sentinelové lymfatické uzliny. Základním cílem tohoto léčebného postupu je celkové zkrácení doby terapie, nespornou výhodou je potom zavádění brachyterapeutických vodičů pod přímou vizuální kontrolou.

Díky preciznímu mamografickému screeningovému programu i přes striktní indikační kritéria stále roste počet pacientek vhodných k léčbě pomocí APBI díky verifikaci pacientek v časném stadiu onemocnění.

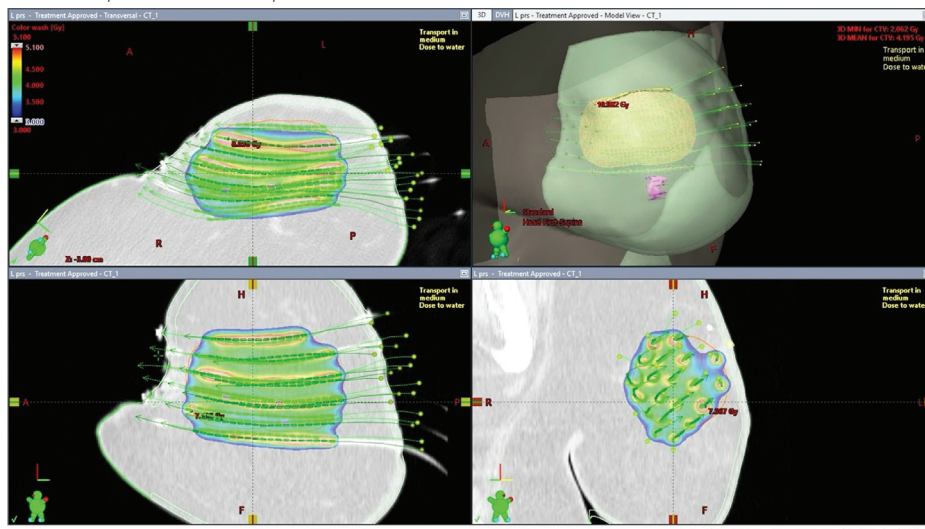
Pro APBI musí mít pacientky splněná vstupní kritéria (6):

- věk alespoň 55 let
- histologická verifikace invazivního duktálního/lobulárního karcinomu nebo duktálního karcinomu in situ
- maximální velikost ložiska 3 cm
- pN0 M0
- unifokální a unicentrický karcinom
- R0 resekce
- hormonální senzitivita
- HER2 negativita
- BRCA negativita
- nepřítomnost lymfangioinvasze a angioinvasze

Vstupními vyšetřeními, které pacientka musí podstoupit, jsou mamografie a UZ prsu, core cut biopsie k histologické verifikaci nádorového ložiska, RTG S + P a UZ břicha k vyloučení vzdálených metastáz.

Chirurgická léčba a brachyterapie

Na operačním sále je provedena tumorektomie s bezpečnostním lemlem alespoň 1 cm, poté jsou do oblasti lůžka tumoru vloženy 4 titanové klipy označující kraniální, kaudální, mediální a laterální okraj ohraničující ložisko tumoru. Do oblasti kavity po resekcii se vloží drén, který odvádí přebytečnou tekutinu, ke snížení rizika postoperativního séromu. Dalším krokem je odběr sentinelové lymfatické uzliny, aby mohl být proveden kompletní staging. V tuto chvíli přichází na řadu radiační onkolog, který zavádí duté ocelové jehly přes oblast celé nádorové kavity. Snahou je zachování vzdálenosti alespoň 5 mm od žeber pod operovanou oblastí a 10 cm od povrchu kůže nad kavitou. Vzdálenost mezi jehlami by měla být 15 mm v trojúhelníkovém rozložení v jedné až čtyřech rovinách. Roviny implantátu jsou vloženy podle předpokládaného klinického cílového objemu (CTV) k překrytí okrajů CTV. Následně jsou duté jehly nahrazeny plastovými katétry a je zajištěna jejich pevná fixace pomocí fixačních knoflíků. Poté chirurg zašije operační ránu a pacientka opouští operační sál (Obr. 1–3).

Obr. 1. Perioperační zavedení brachyterapeutických vodičů**Obr. 2.** Zavedené brachyterapeutické vodiče**Obr. 3.** Zavedené brachyterapeutické vodiče**Obr. 4.** Příprava ozařovacího plánu**Obr. 5.** Příprava pacientky na ozáření

Čtvrtý až pátý den po operaci jsou pacientky přeloženy z Chirurgické kliniky na Kliniku onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V den přeladu je pacientkám provedeno plánovací CT, před kterým je odstraněn drén z operační rány. Plánovací CT je provedeno s 1 mm vzdálenostmi mezi jednotlivými řezy, abychom mohli exaktně zobrazit pozice brachyterapeutických vodičů (Obr. 4).

Do plánovacího systému je zakreslena 3D pozice brachyterapeutických katétrů, chirurgické titanové klipy a kůže. Umístění tumoru je zrekonstruováno pomocí chirurgické jizvy, klipů a preoperativní mamografie. CTV je zakresleno tak, aby byl bezpečnostní okraj alespoň 20 mm v okolí předpokládaného nádorového lůžka. Léčba je zahájena přibližně 6. den od operace, vždy po verifikaci výsledku finální histologie (Obr. 5). Dávka na oblast CTV je 34 Gy/10 frakcí aplikovaná 2x denně s minimálním rozestu-

pem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi, o víkendech ozařování neprobíhá. Po poslední frakci jsou odstraněny brachyterapeutické katetry a pacientka je propuštěna do domácí péče s nově zahájenou adjuvantní hormonální terapií (anastrozol nebo tamoxifen) na 5 let.

Vzhledem k tomu, že při samotném zavádění brachyterapeutických vodičů v průběhu operace ještě není známá finální histologie, objevuje se přibližně u 10% pacientek v této histologii nepříznivý prognostický faktor, kvůli kterému nemůže být provedena plánovaná APBI (pozitivní sentinelová lymfatická uzlina, multicentricita tumoru, pozitivní resekční okraje). Zavedené katetry ale velmi dobře v tuto chvíli poslouží k podání boostu do kavity nádoru v kombinaci s WBI, kdy se nejdříve aplikuje boost na lůžko tumoru pomocí brachyterapeutických vodičů, které jsou následně odstraněny a pacientky podstoupí zevní radioterapii.

Mezi akutními komplikacemi APBI se mohou objevit dehiscence rány, infekce, sérom, přechodná radiodermatitida grade I. Pozdní toxicita se objevuje v malém počtu případů, jedná se zejména o vznik fibróz či angiektázií.

Poléčebné sledování

První kontrola v ambulanci radiačního onkologa je přibližně za 1 měsíc po dokončení brachyterapeutického kurzu, poté každé 3 měsíce po dobu 5 let a 1x ročně po tomto období. První mamografie a UZ vyšetření je u pacientek prováděno za 6 měsíců od brachyterapie, poté 1x ročně.

Závěr

Perioperativní MIB APBI je léčebnou metodou u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu, která vede k velmi dobrým léčebným i kosmetickým výsledkům. Výhodou je zkrácení celkové doby léčby z několika týdnů na přibližně 14 dní (doba od operace po vytažení vodičů) a možnost využití vizuální kontroly při zavádění brachyterapeutických vodičů perioperačně.

LITERATURA

1. Úzis. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/ivotvary2019-2021.pdf>.
2. SVOD. Available from: <https://old.svod.cz/analyse.php?modul=stadia#>.
3. Prausová J. Karcinom prsu – problém i v 21. století. Interní

Med. 2010;12(1):26-32.

4. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol.* 2010;94(3):274-279.

5. Kauer-Dorner D, Berger D. The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Breast Care.* 2018;13(3):157-161.

6. Pohanková D, Sírák I, Jandík P, et al. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy – a feasibility study. *Brachytherapy.* 2018;17(6):949-955.