



Praca poglądowa/Review paper

Radioterapia interwencyjna (Brachyterapia) raka piersi – ESTRO 38 Breast Brachytherapy Track

Interventional radiotherapy (Brachytherapy) of breast cancer – ESTRO 38 Breast Brachytherapy Track

Adam Chichel¹

¹Zakład Brachyterapii z Izbą Przyjęć, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Celem artykułu jest przedstawienie najnowszych trendów i doniesień związanych z zastosowaniem brachyterapii w leczeniu raka piersi przedstawionych podczas 38 Konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (*ang. European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*), która odbyła się w Mediolanie (Włochy) w dniach 26-30 kwietnia 2019 roku. W opracowaniu zawarte są informacje na temat przeprowadzonych sesji, sympozjów, debat, prezentacji ustnych oraz plakatowych wyróżnionych abstraktów dotyczących zastosowania brachyterapii w leczeniu raka piersi.

Abstract

The aim of this article is to present the newest trends and reports on brachytherapy for breast cancer treatment that were presented during European Society for Radiotherapy and Oncology Conference (ESTRO 38) which was held on April 26-30th, 2019 in Milan, Italy. The paper contains information on conducted sessions, symposia, debates, oral presentations and recognized abstracts concerning the use of brachytherapy in management of breast cancer.

Słowa kluczowe: brachyterapia, rak piersi, HDR, APBI, VAPBI

Keywords: brachytherapy, breast cancer, HDR, APBI, VAPBI

Adres do korespondencji

Adam Chichel

Zakład Brachyterapii z Izbą Przyjęć,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 918

e-mail: adam.chichel@wco.pl

Wstęp

Konferencja ESTRO 38 była wielkim wielodyscyplinarnym wydarzeniem niepozbanionym doniesień z zakresu brachyterapii raka piersi. W tym roku najczęściej powtarzającym się zagadnieniem okazało się przyspieszone częściowe napromienianie piersi (*ang. Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI*) oraz powtórne leczenie oszczędzające gruczoł piersiowy w przypadku nawrotu miejscowego w piersi uprzednio napromienionej.

Wykłady i sympozja

Niedzielną **sesja poranna** rozpoczęła się od doskonale przygotowanego wykładu edukacyjnego pt. „Powtórne napromienianie raka piersi” (*ang. „Re-irradiation for breast cancer”*) przedstawionego przez *Philipa Poortmansa* (Paryż, Francja), który skupił się na serii różnych sytuacji klinicznych raka piersi [1]. Okazuje się, że spośród pacjentek z różnymi historiami chorobowymi można ostrożnie wyselekcjonować takie, które, mimo uprzedniego leczenia napromienianiem, z powodzeniem można ratunkowo leczyć ponownie oferując chirurgiczne leczenie oszczędzające. Największym doświadczeniem i najlepszymi dowodami na zasadność takiego postępowania dysponuje radioterapia interwencyjna (brachyterapia), która w przypadku leczenia pojedynczych jednoogniskowych guzów nawrotowych o największym wymiarze ≤ 3 cm okazuje się być i efektywna i bezpieczna zarazem [2].

W tej samej sesji odbyło się **sympozjum** na temat powtórnego napromieniania, w którym wzięła udział *Christina Gutiérrez* (Barcelona, Hiszpania) wygłaszając bogaty i wszechstronny wykład pt. „Brachytherapy in the re-irradiation situation – what are benefits and limitations compared to modern EBRT?”. Prelegentka dokonała krytycznej rewizji wskazań do powtórnego leczenia nawrotowego raka piersi brachyterapią, przeglądu opublikowanych wyników badań naukowych oraz zaprezentowała wyniki swoich rodzimych badań z centrum onkologii w Barcelonie (ICO Barcelona, Hiszpania)[3]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że powtórne leczenie oszczędzające gruczoł piersiowy polegające na tumorektomii z następową brachyterapią uzupełniającą jest łatwe do przeprowadzenia w doświadczonym ośrodku, cechuje się podobnym odsetkiem występowania drugiej wznowy miejscowej i przeżycia całkowitego w porównaniu do ratunkowej mastektomii. Ponadto efekty kosmetyczne takiego postępowania nie są doskonałe, ale akceptowalne przez lekarzy i pacjentki.

Prezentacje ustne

Na tegorocznej konferencji do **prezentacji ustnych** zostały zakwalifikowane cztery **abstrakty** z sześciu, które dotyczyły badań nad metodą APBI w różnych sytuacjach klinicznych. *Jean-Michel Hannoun-Levi* (Nicea, Francja) przedstawił aktualizację wyników badania nad drugim leczeniem oszczędzającym w przypadkach wznowy miejscowej w ramach Grupy Roboczej Raka Piersi GEC-ESTRO [4]. W latach 2000-2014 w 12 szpitalach z 7 krajów europejskich 331 pacjentek przeżyło ponowne leczenie oszczędzające. Po przeprowadzeniu ratunkowej tumorektomii chore poddane były przyspieszonemu częściowemu napromienianiu piersi (*ang. Accelerated Partial Breast re-Irradiation, APBrI*) przy użyciu brachyterapii o niskiej (30-55 Gy) lub wysokiej mocy dawki (28-34 Gy). Mediana okresu obserwacji wyniosła 72 miesiące, a okres wolny od wystąpienia drugiej wznowy miejscowej, okres wolny od wznowy regionalnej, okres wolny od wznowy odległej oraz czas całkowitego przeżycia specyficznego dla choroby i przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 92,9%, 96,4%, 87,4%, 90,1%, 85,8%. U 194 pacjentek (87%) wystąpiły objawy toksyczności późnej leczenia w stopniu G1-2, powikłania stopnia G3 obserwowane były u 13%. Należy podkreślić, że chore ze wznową miejscową i zaszeregowane do grupy niskiego ryzyka cieszyły się aż 99,3% odsetkiem przeżycia bez 2 nawrotu miejscowego choroby. We wnioskach autor stwierdził, że takie postępowanie stanowi ważną i wartą rozważenia opcję leczenia biorąc pod uwagę jej skuteczność onkologiczną i korzystny profil toksyczności powtórnego leczenia w porównaniu z okaleczającą mastektomią ratunkową.

Fabio Arcidiacono (Terni, Włochy) przedstawił 10-letnie wyniki badania klinicznego II fazy nad zastosowaniem brachyterapii HDR u pacjentek z wczesnym rakiem piersi [5]. 133 pacjentki były leczone uzupełniająco po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym metodą APBI w dawce 8 x 4 Gy. W 10-letniej obserwacji uzyskano 97% przeżycie wolne od wznowy miejscowej oraz efekt kosmetyczny oceniany jako dobry lub bardzo dobry w 93%.

Sylvia Kellas-Ślęczka z Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach (Polska) podzieliła się wynikami leczenia bardzo licznej grupy 481 chorych poddanych terapii uzupełniającej śródtkankowej wieloaplikatorowej brachyterapii HDR i obserwowanych przez medianę 55 miesięcy. 5- i 10-letnie przeżycie całkowite w badanej grupie wyniosło odpowiednio 94,4% i 83,5%. Tylko 7/481 pacjentek (1,45%) doświadczyło wznowy miejscowej; z kolei zaledwie 2,7% i 0,8% rozwinęło objawy późnej toksyczności skórnej odpowiednio w stopniu 2 i 3 [6].

Czwarty abstrakt dotyczył bardzo przyspieszonego częściowego napromieniania piersi (ang. „*Very Accelerated Partial Breast Irradiation, VAPBI: early effects of phase I-II multicenter trial*”) i był przedstawiony przez autora Jose-Luis Guinot (Walencja, Hiszpania) [7]. Badanie kliniczne zostało zatwierdzone przez Grupę Roboczą Raka Piersi GEC-ESTRO i opierało się na przyspieszonym schemacie napromieniania metodą około- (32%) lub pooperacyjnej (68%) wieloaplikatorowej śródtkankowej brachyterapii HDR (ang. *HDR-Multicatheter Interstitial Brachytherapy, HDR-MIBT*) w 4 dawkach po 6,25 Gy celem skrócenia całkowitego czasu leczenia do 2-3 dni. We wnioskach autorzy stwierdzili, że taki schemat leczenia jest wykonalny, pierwsze wyniki są podobne do tych osiągniętych w randomizowanym badaniu III fazy dotyczącym APBI [8], a toksyczność wczesna leczenia po 3-6 miesiącach obserwacji jest również porównywalna.

Debaty

W niedzielne popołudnie przeprowadzona została debata na temat: „**Jaka jest najlepsza technika brachyterapii w częściowym napromienianiu piersi** (ang. *PBI, Partial Breat Irradiation*)? **Pułapki, wyniki i aktualne zalecenia**”. W debacie udział wzięło czworo prelegentów: Jean-Michel Hannoun-Levi (Nicea, Francja), który opowiadał się za pooperacyjną MCBT [9]; Kristina Lössl (Berno, Szwajcaria) broniła zasadności leczenia okołooperacyjnego; Peter Niehoff (Offenbach, Niemcy) podzielił się swoim doświadczeniem z jednoweściowymi aplikatorami balonowymi typu Mammosite i Contura [10]; z kolei Adam Chichel (Poznań, Polska) przedstawił wyniki leczenia pacjentek przy użyciu jednoweściowych wielokanałowych aplikatorów objętościowych typu SAVI (ang. *Strut Adjusted Volume Implant*) [11]. Jakże były wnioski płynące ze spotkania? APBI jest obecnie standardem leczenia uzupełniającego u pacjentek rakiem piersi niskiego ryzyka. W zależności od lokalnych uwarunkowań pacjentka wraz z chirurgiem i radioterapeutą (brachyterapeutą) może wspólnie wybrać najlepszą dla siebie opcję postępowania po indywidualnej ocenie swojego przypadku. Wszystkie sposoby postępowania: około- lub pooperacyjne leczenie uzupełniające, aplikatory mnogie lub jednoweściowe, różnorodnie pojmowany komfort pacjentki, metody wyznaczania obszaru do napromieniania (ang. *CTV, Clinical Target Volume*) oraz zmiany decyzji terapeutycznych na podstawie ostatecznych raportów histopatologicznych mają swoje korzyści oraz ograniczenia. Najlepszym rozwiązaniem jest wdrożenie najlepiej dostosowanego sposobu postępowania, który będzie się wpasowywał w lokalne i instytucjonalne uwarunkowania w celu zapewnienia pacjentkom swobodnego dostępu do leczenia metodą APBI przy użyciu brachyterapii.

„**Jaka jest najlepsza technika do stosowania w APBI?**” To pytanie zostało zadane innym prelegentom w kolejnej sesji związanej z brachyterapią raka piersi. Cztery bardzo ciekawe i merytoryczne wykłady zostały zaprezentowane przez: Charlotte Coles (England), która była adwokatem teleradioterapii w APBI i opierała się na wynikach badania IMPORT LOW trial [12]; Vratislav Strnad (Erlangen, Niemcy). Wyniki tego badania wyraźnie podkreślają znaczenie randomizowanych dowodów naukowych poziomu I dla APBI metodą MIBT [8]; Tibor Major (Budapest, Węgry) przedstawił w ciekawy sposób spojrzenie fizyka medycznego na zagadnienia związane z różnymi technikami APBI; z kolei Jose-Luis Guinot (Walencja, Hiszpania) skupił się na radiobiologicznych aspektach i ograniczeniach APBI [13]. Wykłady zostały okraszone interesującą **debatą** na temat wszystkich za i przeciw stosowanych metod APBI. Ekspertki podkreślili, że żadna

z dostępnych technik nie jest uniwersalna i nie może być stosowana u wszystkich pacjentek. Dane kliniczne i dowody naukowe wspierają zasadność przyspieszonego napromienianie zarówno różnymi technikami brachyterapii jak i teleradioterapią (IMRT). Podkreślono również, że dla wybranych pacjentek APBI jest już standardem leczenia uzupełniającego, a nie opcją. Do jeszcze lepszego i dokładniejszego spojrzenia na to zagadnienie klinicyści oczekują na więcej wyników badań nad częściowym napromienianiem piersi również technikami teleradioterapii (np. amerykański trial NSABP-B39). Również koncepcja okołoperacyjnego wykonywania aplikacji śródtkankowych z następowym napromienianiem w ciągu kilku kolejnych dni jest bardzo atrakcyjna i wymaga potwierdzenia swojego bezpieczeństwa i onkologicznej efektywności.

Plakaty cyfrowe

Organizatorzy konferencji ESTRO umożliwiają coraz szerszy dostęp do technologicznie zaawansowanych sposobów prezentacji **plakatów cyfrowych**. Spośród wielu prezentowanych można było zidentyfikować 3 dotyczące brachyterapii raka piersi. *Fabrizio Piro* i wsp. (Cosenza, Włochy) przedstawił „Długoletnie wyniki leczenia brachyterapią HDR jako boost (*ang. boost – miejscowe zwiększenie dawki promieniowania*) śród- lub pooperacyjny [14]. Autorzy nie znaleźli różnic w odsetkach wznów miejscowo-regionalnych, czasach wolnych do wystąpienia przerzutów oraz czasach całkowitego przeżycia u 75 pacjentek w okresie obserwacji 8,2 lat. *Andre Figueiredo* i wsp. (Lizbona, Portugalia) przedstawili swoje wyniki „APBI przy użyciu MIBT w porównaniu z napromienianiem całej piersi we wczesnym raku piersi” [15]. Zebrali oni wyniki leczenia 25 pacjentek leczonych APBI wobec 260 pacjentek leczonych WBI (*ang. Whole Breast Irradiation*) i przeanalizowali je stosując metodologię dopasowywania wyników skłonności (*ang. propensity-score matching*). Ponownie, także i w tym doniesieniu, wyniki pozostają w zgodzie z wcześniej opublikowanymi badaniami randomizowanymi i potwierdzają równoważność efektywności klinicznej APBI względem WBI pod kątem długoterminowej skuteczności onkologicznej oraz korzystnego profilu toksyczności leczenia. Trzeci plakat został zaprezentowany przez *Kazunori Miyaura* i wsp. (Tokio, Japonia). W tej pracy autorzy przedstawili „Efekty niepewności pozycjonowania aplikatora SAVI pomiędzy frakcjami napromieniania” u 50 chorych leczonych APBI [16]. Autorzy wnioskuje, że w procesie leczenia zachodzą zmiany w zakresie wskaźnika objętościowego rozkładu dawki (*ang. Dose Volume Histogram, DVH*) z powodu niedokładności pozycjonowania aplikatora w obrębie łoży po guzie pomiędzy frakcjami napromieniania. Zmiany te są szacowane na około 5% różnicę pomiędzy poszczególnymi ułożeniami aplikatora w łoży, co może skutkować koniecznością przeprowadzenia ponownego planowania leczenia.

Kolejne międzynarodowe spotkanie dotyczące brachyterapii, w tym brachyterapii raka piersi, odbędzie się w Wiedniu w dniach 2-4 kwietnia 2020 pod nazwą World Congress of Brachytherapy 2020.

Bibliografia:

- [1] Kaidar-Person O, Oldenborg S, Poortmans P. Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2018 Feb;30(2):73-84.
- [2] Forster T, Akbaba S, Schmitt D, et al. Second breast conserving therapy after ipsilateral breast tumor recurrence – a 10-year experience of re-irradiation. Journal of Contemporary Brachytherapy. 2019;11(4):312-319.
- [3] Cozzi S, Jamal D, Slocker A, et al. Second breast-conserving therapy with interstitial brachytherapy (APBI) as a salvage treatment in ipsilateral breast tumor recurrence: a retrospective study of 40 patients. J Contemp Brachytherapy 2019;11(2):101-107.
- [4] Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal A, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiother Oncol 2013 Aug;108(2):226-31.
- [5] OC-0318 10-year clinical and cosmetic outcomes of high-dose-rate brachytherapy for early breast cancer. Radiat Oncol 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S165.
- [6] OC-0319 Twelve years clinical outcomes with APBI with interstitial multicatheter brachytherapy after BCS. Radiat Oncol 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S165.
- [7] Guinot J, Gonzalez-Perez V, Meszaros N et al. OC-0321 Phase I-II multicenter trial Very Accelerated

- Partial Breast Irradiation (VAPBI): early effects. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S166.
- [8] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 Jan 16; 387(10015):229-38.
- [9] SP-0343 Postoperative multicatheter brachytherapy. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S173.
- [10] SP-0345 Single catheter balloon brachytherapy (Mammosite, Contura). *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S174.
- [11] SP-0346 Single catheter brachytherapy (SAVI) - Pitfalls, results and current recommendations. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S174.
- [12] Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060.
- [13] SP-0492 Radiobiology of APBI: aspects and limitations. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S252.
- [14] EP-2119 HDR BRT boost in breast cancer: postoperative vs intraoperative procedure, long-term outcomes. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S1173.
- [15] EP-2123 APBI with Interstitial Brachytherapy versus Whole-Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S1174.
- [16] EP-2118 Effects of interfraction uncertainty with Strut Adjusted Volume Implant applicator. *Radiat Oncol* 2019, Vol. 133 (Suppl. 1):S1172.