

Zastosowanie śródoperacyjnej radioterapii u chorych na wczesnego raka piersi – ocena efektywności i toksyczności leczenia

Intraoperative radiotherapy in early breast cancer: effectiveness and toxicity assessment

Применение интраоперационной лучевой терапии у больных ранней стадией РМЖ – оценка эффективности и токсичности лечения

¹ Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

² Katedra i Zakład Elektroradiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Oddział Radioterapii Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁴ Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁵ Zakład Radiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Correspondence to: Prof. UM dr hab. n. med. Andrzej Roszak, Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Oszczędzające leczenie chorych na raka piersi (*breast-conserving therapy*, BCT) z uzupełniającą radioterapią stworzyło skuteczną alternatywę dla mastektomii. Standardowym postępowaniem po BCT jest napromienianie całego gruczołu piersiowego przez 5-7 tygodni. **Cel pracy:** Ocena skuteczności leczenia, analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych, efektu kosmetycznego oraz jakości życia. **Materiał i metody:** Przeanalizowano 150 pacjentek po BCT, śródoperacyjnej radioterapii (*intraoperative radiation therapy*, IORT) oraz napromienianiu z pól zewnętrznych (*external beam radiotherapy*, EBRT) z minimalnym okresem obserwacji 1 roku. Obserwacja w 1., 6., 12., 24. miesiącu od zakończenia leczenia obejmowała: badanie kliniczne, zdjęcie gruczołów piersiowych, analizę odczynów wczesnych i późnych. Po 6 miesiącach wykonano MMR i USG gruczołów piersiowych. **Wyniki:** Nie stwierdzono wznowy miejscowej. Ostra reakcja popromienna (w stopniach 1. i 2.) w obrębie skóry wystąpiła u 21,2% chorych (brak odczynów w stopniach 3. i 4.), bardzo dobry i dobry efekt kosmetyczny leczenia odnotowano u 81,5% badanych. Ból w obrębie gruczołu piersiowego zgłaszało 20,6%, a zwiększoną wrażliwość skóry – 17% pacjentek. Obrzęk gruczołu piersiowego stwierdzono u 81,3% chorych po 1 miesiącu, 63,4% po 6 miesiącach, 54,9% po 12 miesiącach i u 56% po 2 latach od zakończenia radioterapii. Zmianę zabarwienia skóry odnotowano u 67,8% chorych po 1 miesiącu, 44,1% po 6 miesiącach, 37,8% po 12 miesiącach i u 31% po 2 latach od zakończenia teleradioterapii. **Omówienie:** W trakcie obserwacji chorych nie stwierdzono wznowy miejscowej oraz odczynów w stopniu ciężkim. Śródoperacyjna radioterapia skróciła czas leczenia o tydzień, umożliwiła objęcie jednorodną dawką PTV i zmniejszyła ryzyko błędu geograficznego.

Słowa kluczowe: rak piersi, śródoperacyjna radioterapia, toksyczność leczenia, jakość życia, odczyn popromienny

Summary

Introduction: Breast-conserving therapy (BCT) with adjuvant radiotherapy in the management of patients with breast cancer is an effective alternative for mastectomy. A standard adjunct to BCT is irradiation of the entire breast for 5-7 weeks. **Aim of paper:** Evaluation of treatment effectiveness, analysis of early and delayed radiation-induced reactions, cosmetic effect and quality of life. **Material and methods:** Analysis encompassed 150 patients undergoing BCT, intraoperative radiotherapy (IORT) and external beam radiotherapy (EBRT) followed up for at least one year. Follow-up examination 1 month, 6 months, 12 months and 24 months after completion of treatment included: physical examination, breast photography, analysis of early and delayed post-radiation reactions. Nuclear magnetic resonance mammography and sonography of the breasts was obtained after 6 months of

observation. **Results:** No cases of local recurrence have been noticed. Acute radiation-induced reaction of the skin (grade 1 and 2) developed in 21.2% patients. No cases of grade 3 and 4 reactions have been noticed. Very good and good cosmetic effect was obtained in 81.5% of the patients. Breast pain has been reported by 20.6% of the patients, and skin hyperesthesia – by 17% of them. Breast edema was seen in 81.3% of the patients 1 month, in 63.4% 6 months, in 54.9% 12 months and in 56% 2 years after completion of radiotherapy. Altered skin pigmentation was noticed in 67.8% of the patients 1 month, in 44.1% 6 months, in 37.8% 1 year and in 31% 2 years after completion of radiotherapy. **Conclusion:** No cases of local recurrence or severe (high-grade) radiation-induced reactions were noticed during follow-up. Intraoperative radiotherapy reduced duration of treatment by one week, enabling inclusion the entire planning target volume (PTV) by a homogenous radiation dose and reduced the risk of geographic error.

Key words: breast cancer, intraoperative radiotherapy, treatment-related toxicity, quality of life, radiation-induced reaction

Содержание

Введение: Органосохраняющее лечение у больных раком молочной железы (*breast-conserving therapy*, ВСТ) с дополнительной радиотерапией создало эффективную альтернативу для мастэктомии. Стандартной терапией после ВСТ является облучение всей молочной железы в течение 5-7 недель. **Цель работы:** Оценка результативности лечения, анализ ранних и поздних постлучевых реакций, косметического эффекта и качества жизни. **Материал и методы:** Проанализировали 150 пациенток после ВСТ, интраоперационной лучевой терапии (*intraoperative radiation therapy*, IORT), а также после наружной дистанционной лучевой терапии (*external beam radiotherapy*, EBRT) с минимальным сроком наблюдения в 1 год. Наблюдение в 1, 6, 12, 24 месяце с момента завершения курса лечения охватывало: клиническое исследование, снимок молочных желез, анализ ранних и поздних реакций. Спустя 6 месяцев выполнили МРТ и УЗИ молочных желез. **Результаты:** Местного рецидива не обнаружили. Острую постлучевую кожную реакцию (степени 1 и 2) наблюдали у 21,2% больных (отсутствие реакций степеней 3 и 4), очень хороший и хороший косметический эффекты лечения отметили у 81,5% испытуемых. Об ощущении боли в области молочной железы заявляли 20,6%, о повышенной чувствительности кожи – 17% пациенток. Отек молочной железы наблюдали у 81,3% больных спустя 1 месяц, у 63,4% спустя 6 месяцев, у 54,9% спустя 12 месяцев и у 56% через 2 года после завершения радиотерапии. Изменения пигментации кожи отметили у 67,8% больных спустя 1 месяц, у 44,1% спустя 6 месяцев, у 37,8% спустя 12 месяцев и у 31% через 2 года после завершения телерадиотерапии. **Изложение:** В ходе наблюдений не констатировали местного рецидива, а также реакций тяжелой степени. Интраоперационная лучевая терапия сократила продолжительность курса лечения на одну неделю, позволила применить однородную дозу PTV и снизила риск географической ошибки..

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, токсичность лечения, качество жизни, постлучевые реакции

WSTĘP

Ostatnio opublikowano wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych z długim okresem obserwacji, w których udowodniono, że oszczędzające leczenie chirurgiczne raka piersi uzupełnione radioterapią na cały gruczoł piersiowy (*whole breast irradiation*, WBI) daje takie same wyniki jak mastektomia w odniesieniu do czasu całkowitych przeżyć⁽¹⁻³⁾. Obecnie leczenie oszczędzające (*breast-conserving therapy*, BCT) uznawane jest za „złoty standard” w przypadku chorych na wczesnego raka piersi⁽⁴⁾.

W trzech randomizowanych badaniach wykazano, że dostarczenie dodatkowej dawki promieniowania w okolice łoży po wyciętym guzie, niezależnie od napromieniania całego gruczołu piersiowego, w znaczący sposób zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej⁽⁵⁻⁷⁾. Rutynowo po BCT radioterapia uzupełniająca składa się z napromieniania

INTRODUCTION

Recently published results of several randomized clinical trials with a long follow-up demonstrate that sparing surgical treatment of breast cancer with adjuvant radiotherapy encompassing the entire breast (whole breast irradiation, WBI) results in the same treatment outcomes as mastectomy in terms of overall survival time⁽¹⁻³⁾. At present, breast-conserving therapy (BCT) is considered a “golden standard” in the management of patients with early-stage breast cancer⁽⁴⁾.

Three randomized trials have proven that delivery of a radiation boost to the tumor bed independent of irradiation of the entire breast, significantly reduced the risk of local recurrence⁽⁵⁻⁷⁾. In the scope of BCT, a routine adjuvant radiotherapy consists in irradiation of the entire breast up to a total dose of 50 Gy in classic 2 Gy fractions 5 times a week and a 10 Gy boost over the tumor bed in

całego gruczołu piersiowego do całkowitej dawki 50 Gy w klasycznym schemacie frakcjonacji po 2 Gy dziennie, 5 razy w tygodniu oraz *boost* na łożo 10 Gy w szóstym tygodniu. Ponieważ współczynnik α/β dla tkanki gruczołu piersiowego jest mniejszy od 3, coraz częściej stosuje się wyższe dawki frakcyjne. Skuteczność hipofrakcjonowanej radioterapii potwierdza wiele badań klinicznych⁽⁸⁾. Jest wiele metod umożliwiających zwiększenie dawki w obszarze łoża pooperacyjnej: brachyterapia śródtkankowa oraz dojamowa (różne systemy aplikatorów: MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapy System, Contura, SAVI, ClearPath), radioterapia z pól zewnętrznych (elektronowa lub fotonowa) oraz radioterapia śródoperacyjna (Mobetron, Novac-7, INTRABEAM)⁽⁹⁾.

Definicja objętości tkanki gruczołu piersiowego poddanej dodatkowo napromienianiu (10 Gy do całkowitej dawki 60 Gy) budzi wiele kontrowersji. Istotnym zagadnieniem jest odpowiednie wyznaczenie tego obszaru w obrębie gruczołu, w celu uzyskania odpowiednio wysokiej kontroli miejscowej przy jednoczesnym dobrym wyniku kosmetycznym leczenia⁽¹⁰⁾. Konturowanie łoża w systemie planowania leczenia (*treatment planning system*, TPS) nie tylko niesie ze sobą pewne ryzyko błędu geograficznego, ale jednocześnie wiąże się z niepotrzebną ekspozycją zdrowej tkanki na promieniowanie. Niezwykle ważne staje się zapewnienie wysokiej jakości w przestrzennym ustaleniu warunków i kontroli jakości w wyznaczaniu objętości łoża pooperacyjnej w kontekście miejscowego podwyższenia dawki promieniowania⁽¹¹⁾.

Celem jest wyznaczenie objętości łoża do napromieniania zapewniającej objęcie izodozą referencyjną obszaru PTV przy maksymalnym zaoszczędzeniu zdrowej tkanki gruczołowej, co przekłada się na poprawę kontroli miejscowej oraz dobry efekt kosmetyczny.

Śródoperacyjna radioterapia (*intraoperative radiation therapy*, IORT) ma przewagę nad teleterapią (w aspekcie wykorzystania jej jako metody *boost*) w zakresie ochrony zdrowych tkanek (ściana klatki piersiowej, płuca, skóra, serce) poprzez duży gradient dawki w obrębie granicy pola napromieniania oraz homogenny rozkład w precyzyjnie zdefiniowanej i wyznaczonej objętości łoża po guzie nowotworowym. Właściwe wypreparowanie tkanki gruczołu piersiowego oraz odpowiednie zbliżenie do siebie brzegów łoża pooperacyjnej przy jednoczesnym odsunięciu skóry od aplikatora niewątpliwie wpływa na redukcję dawki w skórze oraz poprawę efektu kosmetycznego. Dodatkowo zaletami metody są mniejsze ryzyko popełnienia błędu geograficznego oraz skrócony całkowity czas leczenia o 1 tydzień, co wpływa w znaczący sposób na obniżenie kosztów leczenia oraz większy komfort. Skuteczność IORT jako metody pozwalającej lokalnie podwyższyć dawkę promieniowania w najbliższym sąsiedztwie guza została udowodniona w kilku badaniach klinicznych⁽¹²⁻¹⁵⁾. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Ponieważ czas obserwacji we wspomnianych wyżej badaniach jest odpowiednio długi, a odsetki wznów

the 6th week of treatment. As the α/β coefficient for the breast tissue is less than 3, higher fraction doses are used increasingly frequently. Effectiveness of hypofractionated radiotherapy was confirmed by several clinical trials⁽⁸⁾. Several techniques enable delivery of an increased dose to the tumor bed: interstitial and intracavitary brachytherapy (various applicator systems: MammoSite, Axxent Electronic Brachytherapy System, Contura, SAVI, ClearPath), external beam radiotherapy (electron- or photon-based) and intraoperative radiotherapy (Mobetron, Novac-7, INTRABEAM)⁽⁹⁾.

An issue of much debate remains the definition of volume of breast gland subjected to additional irradiation (10 Gy up to a total dose of 60 Gy). Adequate determination of irradiated area within the breast is paramount in obtaining sufficiently high local control rates with concomitant acceptable cosmetic outcomes⁽¹⁰⁾. Contouring of tumor bed using the treatment planning system (TPS) not only is associated with a sizeable risk of geographic error, but also with unnecessary exposition of health tissue to ionizing radiation. Therefore, in the context of local increment of radiation dose, of extraordinary importance becomes high quality of volumetric definition of parameters and quality control in defining volume of tumor bed⁽¹¹⁾.

The purpose is to define tumor bed volume for irradiation so as to ensure including by reference isodose the entire PTV with maximum sparing of health glandular tissue, resulting in an improved local control and good cosmetics effect.

Intraoperative radiotherapy (IORT) has an advantage over external beam radiotherapy as a boost-delivering technique due to its ability to spare health tissues (chest wall, lungs, skin, heart), to a steep dose gradient at the margins of irradiated field and to a homogenous dose distribution within a precisely defined volume of tumor bed. Proper preparation of breast tissue and approximation of tumor bed walls, with concomitant displacement of skin far from the applicator, undoubtedly plays a role in reducing radiation dose absorbed by skin and thus improving the cosmetic effect. Further advantages include lower risk of geographic error and reduced total duration of treatment by 1 week, thus significantly reducing treatment costs and improves the patients' comfort. Effectiveness of IORT as a technique enabling local increase of radiation dose in tissues directly adjacent to the tumor has been amply proven in several clinical trials⁽¹²⁻¹⁵⁾. The results are summarized in table 1.

Follow-up time in abovementioned studies is long enough and local recurrence rates are very low (a mean of 1.5% in these four analyses), IORT is now increasingly replacing the classic boost technique.

IORT is being used at the Greater Poland Cancer Center since end 2008. This procedure is interdisciplinary by nature and requires close collaboration of a radiologist, surgeon, oncologist-radiation therapist, clinical oncologist, pathologist and psychologist. Until publication

miejscowych bardzo niskie – średnio 1,5% w tych czterech analizach, IORT zaczyna wypierać klasyczną metodę *boost*.

Śródoperacyjną radioterapię stosuje się w Wielkopolskim Centrum Onkologii od końca 2008 roku. Procedura ta ma interdyscyplinarny charakter i wymaga udziału radiologa, chirurga, onkologa radioterapeuty, onkologa klinicznego, patomorfologa i psychologa. Do momentu publikacji niniejszej pracy leczonych tą metodą było ponad 200 chorych.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia chorych po BCT z następową radioterapią uzupełniającą na cały gruczoł piersiowy i *boost* na łożę zrealizowanym za pomocą IORT z zastosowaniem wiązki elektronowej, a także analiza wczesnych i późnych odczynów popromiennych oraz ocena efektu kosmetycznego.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto grupę 150 chorych na raka gruczołu piersiowego, leczonych operacyjnie metodą oszczędzającą BCT z zastosowaniem IORT oraz napromieniania z pół zewnątrznych (*external beam radiotherapy*, EBRT). Leczenie chorych prowadzono w latach 2008-2011 w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu – minimalny okres obserwacji tych chorych wynosił 12 miesięcy, maksymalny 4 lata. Stopień zaawansowania klinicznego chorych wg siódmej edycji klasyfikacji AJCC wraz z oceną histopatologiczną przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Z zawartych w tabelach 2 i 3 danych wynika, że do analizy wybrano chore we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego – w I i II stopniu. Dominującym utkaniem histopatologicznym był przewodowy, inwazyjny rak piersi z komponentą *in situ* lub bez niej.

Chorych z cechą N+ było 25.

Średni wiek analizowanych pacjentek wynosił 59 lat (zakres 38-75 lat).

of the present paper, over 200 patients have been treated using this technique.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess the effectiveness of BCT with subsequent radiotherapy over the entire breast and boost to the tumor bed using electron beam IORT, analysis of early and delayed radiation-induced reactions and evaluation of final cosmetic effect.

MATERIAL AND METHODS

Analysis encompassed 150 patients with breast cancer treated by the breast-sparing surgery (BCT) and either IORT or EBRT. Treatment has been performed since 2008 thru 2011 at the Greater Poland Cancer Center in Poznań. Follow-up time ranged from 12 months to 4 years. Patients' clinical stage according to AJCC 7th edition classification system correlated with histological findings is presented in tables 2 and 3.

Data summarized in tables 2 and 3 indicate that analysis encompassed patients at an early clinical stage (I and II). Predominating histological type was ductal invasive breast cancer with or without *in situ* component. There were 25 N(+) patients. Mean age of patients recruited for the study was 59 years (range: 38-75 years).

TREATMENT PROTOCOL

As preoperative conditioning, in patients with tumors undetectable by clinical examination, radiomarker (technetium isotope) is injected under sonographic guidance into the tumor 1-4 hours prior to surgery, emitting low-energy gamma radiation, designed to mark the carrier – albumin macroaggregates – which, due to size of the molecules, do not penetrate blood vessels (Masol). This is the so-called ROLL technique (radioguided occult lesion localization). At surgery, tumor is located using a scintillation counter and excised with a safety margin of adjacent health tissues.

	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Średni wiek <i>Mean age</i>	Wielkość guza <i>Tumor size</i>	Status N <i>Nodal status N</i>	Wielkość marginesów <i>Width of resection margins</i>	Średni czas obserwacji <i>Mean follow-up time</i>	5-letni odsetek wznowy miejscowej <i>5-years' local recurrence rate</i>
Mannheim⁽¹²⁾	154	63 (30-83)	T1/T2	N0/N1	-	34 miesiące 34 months	1,5%
Salzburg⁽¹³⁾	190	59	T1/T2	Do N2 Up to N2	>3-5 mm	26 miesięcy 26 months	0%
ISIORT⁽¹⁴⁾	1031	-	Do T3 Up to T3	Do N3 Up to N3	>2 mm	52 miesiące 52 months	0,6%
Montpellier⁽¹⁵⁾	50	59	<3 cm	Do N3 Up to N3	Ujemne Negative	9 lat 9 years	4% (10-letnie ryzyko) 4% (10 years' risk)

Tabela 1. Badania kliniczne
Table 1. Clinical trials

Wielkość guza <i>Size of tumor</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Tis	9
T1mi	1
T1a	1
T1b	45
T1c	79
T2	15
T3	0
T4	0

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego

Table 2. Clinical stage

PROTOKÓŁ LECZENIA

W ramach procedury przygotowującej do operacji, w przypadku zmian nowotworowych niewyczuwalnych w badaniu klinicznym, od 1 do 4 godzin przed zabiegiem operacyjnym pod kontrolą USG w okolicę guza podaje się radioznacznik – izotop technetu, emitujący promieniowanie gamma o niskiej energii, służący do znakowania nośnika, jakim są makroagregaty albuminy, które ze względu na wielkość cząsteczki nie przenikają do naczyń krwionośnych (Masol). Jest to tzw. ROLL (*radioguided occult lesion localization*). Następnie w trakcie zabiegu operacyjnego przy użyciu licznika scyntylicyjnego określa się lokalizację guza, który chirurg usuwa wraz z marginesem zdrowych tkanek.

Zgodnie z europejskimi zaleceniami w przypadku stwierdzenia klinicznie niepowiększonych węzłów chłonnych pachy wykonuje się w trakcie zabiegu biopsję węzła wartowniczego. Procedura polega na podaniu przed zabiegiem operacyjnym w okolicę otoczki brodawki gruczołu piersiowego radioznacznika – izotopu technetu (Nanocoll), emitującego promieniowanie gamma o niskiej energii, który służy do znakowania nośnika, jakim jest kolooidalna nanoalbumina. W miejscu najwyższej detekcji promieniowania ocenianej przy użyciu ręcznego licznika scyntylicyjnego wykonuje się cięcie i pobiera węzeł chłonny do badania śródoperacyjnego. Za węzeł wartowniczy uznaje się ten o najwyższej radioaktywności. Po usunięciu węzła wartowniczego za pomocą ręcznego detektora promieniowania gamma ocenia się łożę po usuniętym węźle w poszukiwaniu ewentualnych innych węzłów aktywnych promieniotwórczo (wychwyty określany jako ujemny wynosi <10% wychwyty węzła wartowniczego).

Kolejnym krokiem jest wykonanie kwadrantektomii. W Wielkopolskim Centrum Onkologii materiał tkankowy przekazywany był do Zakładu Patologii Nowotworów. Po uzyskaniu informacji o „czystości” marginesów wokół zmiany pierwotnej przystępowano do procedury napromieniania łoży po wyciętym nowotworze oraz ewentualnej limfadenektomii trzech pięter układu chłonnego dołu

Histopatologia <i>Histopathology</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Rak przewodowy <i>Ductal invasive</i>	71
Rak zrazikowy <i>Lobular invasive</i>	2
Rak przewodowy + DCIS <i>Ductal invasive + DCIS</i>	52
Rak zrazikowy + LCIS <i>Lobular invasive + LCIS</i>	1
DCIS	8
LCIS	0
Śluzowy, apokrynowy, cewkowy <i>Mucinous, apocrinal, tubular</i>	16

Tabela 3. Utkanie histopatologiczne

Table 3. Histological diagnoses

According to European recommendations, if axillary lymph nodes are not enlarged, only the sentinel node is excised for intraoperative examination. The procedure consists in administration of a radiomarker (technetium isotope Nanocoll) into the periareolar area emitting low-energy gamma radiation, designed to mark the carrier – colloidal nanoalbumin.

Incision made and lymph node is collected for intraoperative histological study where the highest radiation is detected using a hand-held scintillation counter. Sentinel node is defined as the most radioactive one. After excision of sentinel node, surgical site is inspected using a hand-held detector of gamma radiation, looking for possible other radioactive nodes (reading is considered negative when activity is less than 10% of that seen in sentinel node).

The next step is quadrantectomy. At our facility, surgical specimens are sent to the Department of Tumor Pathology. When resection margins around the primary lesion prove tumor-free, surgical site is irradiated. If cancer cells are detected in the sentinel node, we perform lymphadenectomy, excising the three levels of axillary fossa lymphatics.

At our facility, IORT is performed using a linear accelerator Mobetron (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, CA), generating electron (beta) rays at megavolt energy level. The system includes three independent modules: steering console, calculating and power-supplying unit and radiation emitter. In order to obtain a desired energy of electron beam, two parallel linear accelerators are used (wave length: 3 cm, frequency: 10 GHz). This obviates the need to use a deviating magnet, thereby reducing electron leak⁽¹⁶⁾.

Use of electron beam ensures high homogeneity of dose distribution within the irradiated volume.

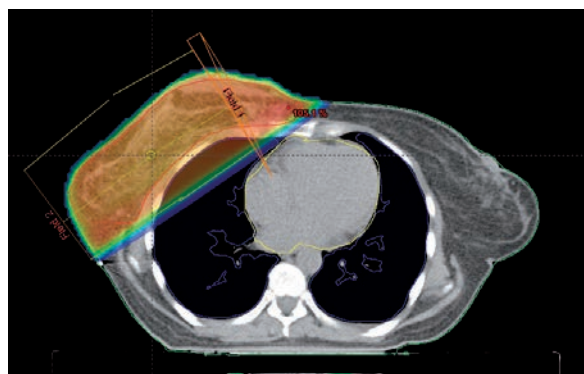
pachowego w przypadku potwierdzenia obecności komórek raka w węzle wartowniczym.

W naszym ośrodku w ramach radioterapii śródoperacyjnej używa się akceleratora liniowego Mobetron (IntraOP Medical Inc, Santa Clara, CA), generującego megawoltowe promieniowanie elektronowe. System składa się z trzech niezależnych modułów: konsoli sterującej, części zasilająco-obliczeniowej oraz z samego aparatu. Aby uzyskać odpowiednią energię wiązki elektronowej, użyto dwóch równoległe do siebie ułożonych przyspieszaczy liniowych (długość fali 3 cm, częstotliwość 10 GHz). Dzięki temu nie trzeba stosować magnesu uginającego, co wpływa na redukcję przecieku fotonowego⁽¹⁶⁾. Zastosowanie wiązki elektronowej zapewnia wysoką jednorodność rozkładu dawki w objętości napromienianej. Napromienianie chorej przeprowadza się na sali operacyjnej w trakcie trwania zabiegu radiochirurgicznego po zdefiniowaniu objętości napromienianej i umieszczeniu aplikatorów/kolimatorów w ranie pooperacyjnej. Dzięki temu można uniknąć błędu geograficznego lokalizacji łoża po usunięciu guzie i właściwie napromienić chorą. Na łożo po wycięciu guzie dostarcza się jednorazową dawkę 10 Gy przy użyciu wiązki elektronowej 4, 6, 9 lub 12 MeV o zasięgu terapeutycznym do 4 cm. Moc wiązki promieniowania wynosi 10 Gy/min. Pozwala ona na uzyskanie bardzo jednorodnej dawki w zakresie 10-25 Gy w pojedynczej frakcji⁽¹⁷⁾. Dawkę specyfikuje się na objętość izodozy referencyjnej obejmującej 90% dawki zadanej. W celu właściwego napromieniania określonej objętości łoża pooperacyjnej użyto kolimatora o średnicy 4-6 cm i kącie nachylenia 0-30°. Energia wiązki elektronowej dobierana jest w zależności od grubości napromienianych tkanek. Ochronę ściany klatki piersiowej oraz



Rys. 1. Mobetron
Fig. 1. Mobetron

Patient is irradiated at the operating room during a radio-surgical procedure, after determination of target volume and placement of applicators (collimators) in the surgical wound. Thereby one may avoid geographic error associated with location of tumor bed and perform correct irradiation of the patient. A single dose of 10 Gy is delivered onto the tumor bed, using an electron beam of 4, 6, 9 or 12 MeV with therapeutic range of 4 cm. Radiation beam power was 10 Gy/min. This provides a very homogenous dose in the 10-25 Gy range in a single fraction⁽¹⁷⁾. Dose is specified to reference isodose volume including 90% of planned dose. In order to obtain an adequate irradiation of specified volume of tumor bed, we used collimators of 4-6 cm diameter and tilt angle of 0-30°. Electron beam energy is defined adjusted depending on thickness of irradiated tissue. Chest wall and critical organs are protected by an aluminum-lead plate placed between breast tissue and the pectoralis major muscle. All patients undergoing surgery and IORT, also underwent external beam radiotherapy. Patients were placed supine with arms above the head and immobilized on a special set of supports, ensuring a reliable consistency of patient's position on the treatment couch. Computed tomography provided transverse scans of patient's body 5 mm apart, encompassing the entire chest. Next, imaging data were transferred to a 3-dimensional planning unit (Varian). Clinical target volume (CTV) included the entire breast. In the case of invasion of three or more axillary lymph nodes and violation of node capsule by cancer cells, CTV was expanded to cover the entire invaded axillary fossa and ipsilateral supraclavicular area (acc. to the guidelines of Polish Union of Oncology). Irradiation was performed using two oblique beams (tangential fields) at 6 MeV generated by a linear accelerator (Clinac) in 25 fractions, up to the total dose of 50 Gy. Dose distribution was calculated using a special algorithm accounting for non-homogeneity of lung tissue. Normalization of plan, according to the ICRU guidelines (International Commission on Radiation Units and Measurements) has been set at the reference point. Wedges were used in order



Rys. 2. Układ wiązek
Fig. 2. Pattern of radiation beams

narządów krytycznych zapewniała ołowiano-aluminiowa płytka umieszczona pomiędzy tkanką gruczołu piersiowego a mięśniem piersiowym większym.

U wszystkich pacjentek po operacji z IORT zastosowano teleradioterapię. Chore były leczone w pozycji na plecach z rękoma uniesionymi ponad głowę i unieruchamiane na specjalnym zestawie podstawek, co zapewniało odpowiednią odtwarzalność ułożenia na stole terapeutycznym. Na tomografie komputerowym wykonano poprzeczne skany ciała pacjentek co 5 mm, obrazując całą klatkę piersiową. Następnie dane obrazowe przesyłano do trójwymiarowego systemu planowania firmy Varian. Kliniczny obszar leczenia (*clinical target volume*, CTV) obejmował cały gruczoł piersiowy. W przypadku zajęcia trzech lub więcej węzłów chłonnych dołu pachowego oraz w sytuacji przekroczenia przez komórki nowotworowe torebki węzła obszar CTV powiększono o objętość zajętego dołu pachowego razem z okolicą nadobojczykową po tej samej stronie (wg wytycznych Polskiej Unii Onkologii). Napromienianie przeprowadzono przy użyciu dwóch wiązek skośnych (pola tangencjalne) o energii 6 MeV, wytwarzanych w akceleratorze liniowym Clinac, w 25 frakcjach do dawki całkowitej 50 Gy. Rozkład dawki został obliczony według specjalnego algorytmu uwzględniającego niehomogenność gęstości w płucach. Normalizacja planu zgodnie z ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) przypadła na punkt referencyjny. W celu poprawy homogenności rozkładu dawki użyto klinów zgodnie z rekomendacjami 50. raportu ICRU. Po wykonaniu planu analizowano poszczególne histogramy, uwzględniając dawki w narządach krytycznych, takich jak: zdrowa pierś, płuca, serce, rdzeń kręgowy, główki kości ramiennych. Zastosowano następujące ograniczenia w narządach krytycznych: 5% objętości serca oraz 20% płuc nie mogło otrzymać więcej niż 50% zadanej dawki całkowitej (25 Gy). Dodatkowo żaden punkt w obrębie zdrowej piersi nie mógł otrzymać więcej niż 15% dawki całkowitej.

W kolejnym etapie, w okresie co najmniej rocznej obserwacji po zabiegu operacyjnym z IORT oraz w 1., 6., 12. i 24. miesiącu po zakończeniu teleradioterapii pacjentki poddano badaniu klinicznemu oraz wykonano zdjęcia gruczołów piersiowych. Analizę odczynów wczesnych przeprowadzono przy użyciu skali RTOG/EORTC odczynów późnych, używając skali SOMA LENT. Chore w trakcie każdej wizyty wypełniały ankietę oraz oceniały efekt kosmetyczny (QLQ-BR23), zgodnie z zaleceniami RTOG/EORTC. Sześć miesięcy po zakończeniu teleradioterapii u każdej pacjentki wykonano pierwsze badanie mammograficzne oraz USG gruczołów piersiowych, następnie kontynuowano kontrolę mammograficzną oraz ultrasonograficzną (badanie co 12 miesięcy).

WYNIKI

W przeanalizowanej grupie 150 chorych nie stwierdzono żadnej wznowy miejscowej.

to improve homogeneity of dose distribution, according to recommendations included in the 50th ICRU report. After the procedure, individual histograms were analyzed and doses absorbed by critical organs, e.g. healthy breast, lungs, heart, spinal cord, humeral heads, were checked. The following dose limits for critical organs were adopted: 5% of heart volume and 20% of lung volume should not receive more than 50% of planned total dose (25 Gy). Furthermore, no point in the healthy breast should receive more than 15% of the total dose.

In the next step, during the follow-up of at least one year after the IORT procedure, and 1, 6, 12 and 24 months after completion of EBRT, patients underwent clinical examination, including photos of their breasts. Early radiation-induced reactions were assessed using the RTOG/EORTC scale, while delayed post-radiation reactions – using the SOMA LENT scale. At each visit, patients filled-in a questionnaire and self-assessed their cosmetic result using the QLQ-BR23 battery, according to the RTOG/EORTC recommendations. Each patient has had her first mammography and sonography of the breasts performed 6 months after completion of EBRT; subsequent such studies were obtained at yearly intervals.

RESULTS

In the study population of 150 women, no cases of local recurrence have been documented.

Acute radiation-induced reaction (G1, 2) within the skin was observed in 21.2% of the patients; no grade 3 and 4 reactions were noticed. This is a very good result, directly affecting improvement of quality of life in the analyzed group of patients.

Very good and good cosmetic result was reported by 81.5% of women treated.

Breast edema was reported by 81.3% of patients after 1 month, by 63.4% after 6 months, by 37.8% after 12 months and by 56% after two years since completion of EBRT.

Altered skin pigmentation was reported by 67.8% of patients after 1 month, by 44.1% after 6 months, by 54.9% after 12 months and by 31% after two years since completion of EBRT.

DISCUSSION

BCT is the preferred strategy in management of patients with early-stage breast cancer. It includes excision of primary lesion (lumpectomy, quadrantectomy, extended local excision) and adjuvant radiotherapy encompassing the entire breast gland (whole breast irradiation, WBI). Total dose of 45-50 Gy is delivered over 5-6 weeks (1.8-2 Gy per fraction). Place of BCT as “gold-en standard” in the treatment of early forms of breast cancer has been confirmed by several prospective trials. The NSABP B-06 trial confirmed equivalence of BCT



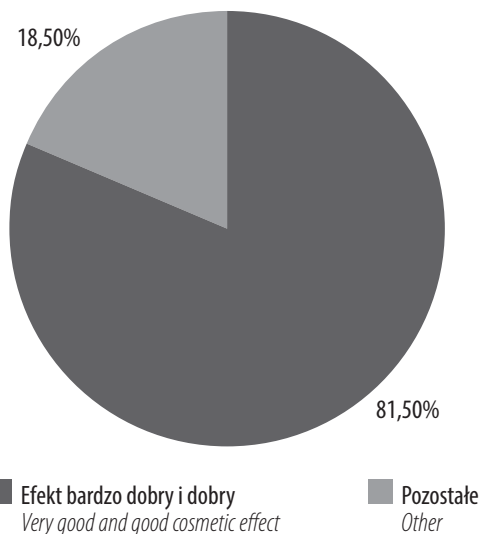
Rys. 3. Odsetek wznów miejscowych
Fig. 3. Local recurrence rate

Ostra reakcja popromienna (G1, 2) w obrębie skóry wystąpiła u 21,2% chorych, nie stwierdzono odczynów w stopniach 3. i 4. Jest to bardzo dobry wynik, który bezpośrednio przełożył się na poprawę jakości życia w analizowanej grupie pacjentek.

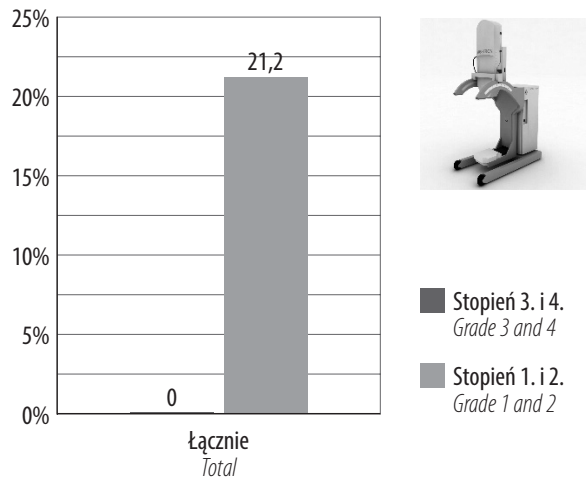
Bardzo dobry i dobry efekt kosmetyczny zadeklarowało 81,5% leczonych kobiet.

Obrzęk gruczołu piersiowego odczuwało 81,3% chorych po 1 miesiącu, 63,4% po 6 miesiącach, 37,8% po 12 miesiącach oraz 56% po dwóch latach od zakończenia tele-radioterapii na cały gruczoł piersiowy.

Zmianę zabarwienia skóry odnotowało 67,8% chorych po 1 miesiącu, 44,1% po 6 miesiącach, 54,9% po 12 miesiącach oraz 31% po dwóch latach od zakończenia teleradioterapii.



Rys. 5. Efekt kosmetyczny
Fig. 5. Cosmetic effect



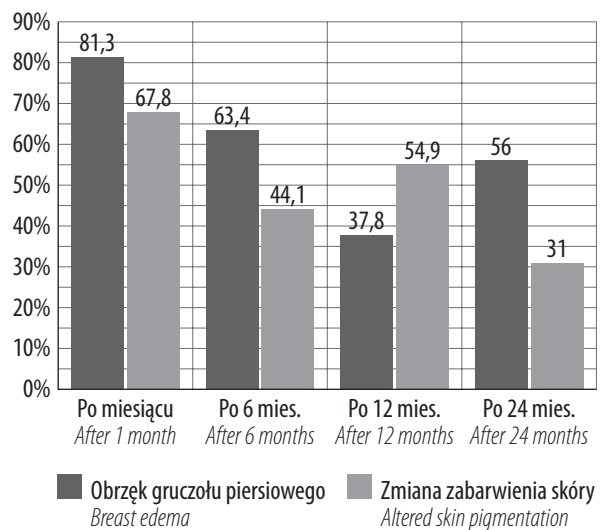
Rys. 4. Ostre reakcje popromienne ze strony skóry
Fig. 4. Acute dermal radiation-induced reactions

and mastectomy, concerning both overall survival time and local recurrence rate^(1,3,18).

Value of radiotherapy as component of BCT has been confirmed in a study comparing stand-alone lumpectomy and lumpectomy combined with radiotherapy. Threefold reduction of local recurrence risk in the group of patients exposed to ionizing radiation.

Randomized NSABP and EORTC trials, recruiting patients with ductal cancer *in situ* (DCIS) treated by lumpectomy or lumpectomy and radiotherapy, showed reduction of local recurrence risk by 55% and 47%, respectively.

BCT is generally well tolerated; its advantages include minimal rate of delayed complications, acceptable cosmetic effect and reduced trauma associated with breast



Rys. 6. Objawy uboczne leczenia
Fig. 6. Adverse effects of treatment

OMÓWIENIE

Leczenie oszczędzające jest metodą z wyboru u chorych na wczesnego raka piersi. W zakres BCT wchodzi wycięcie zmiany pierwotnej (lumpektomia, kwadrantektomia, szerokie lokalne wycięcie) oraz uzupełniająca radioterapia na cały gruczoł piersiowy – WBI. Całkowita dawka 45-50 Gy jest dostarczona w okresie 5-6 tygodni (1,8-2 Gy na frakcję). Rola BCT jako tzw. „złotego standardu” w leczeniu wczesnych postaci raka piersi została potwierdzona w licznych prospektywnych badaniach. W programie badawczym NSABP B-06 udowodniono równoważność BCT i mastektomii w zakresie zarówno czasu przeżyć całkowitych, jak i odsetka wznów miejscowych^(1,3,18).

Wartość radioterapii jako składowej BCT została potwierdzona w badaniu porównującym samodzielną lumpektomię i lumpektomię wraz z uzupełniającą radioterapią. Wykazano trzykrotne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej w grupie chorych, u których zastosowano promieniowanie jonizujące.

W randomizowanych badaniach NSABP oraz EORTC obejmujących chorych z rakiem przewodowym *in situ* (DCIS), u których zastosowano lumpektomię lub lumpektomię z radioterapią, stwierdzono zmniejszenie ryzyka wznowy w obrębie piersi odpowiednio o 55% i 47%.

BCT jest dobrze tolerowaną metodą leczenia – wśród jej zalet wymienia się minimalny odsetek późnych powikłań, dobry efekt kosmetyczny oraz zmniejszenie traury spowodowanej amputacją piersi. Radioterapia jest nieodłączną składową tego leczenia, która nie tylko zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, ale również przedłuża życie. Potwierdzają to również obserwacje prowadzone na ponad 1000 chorych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. *Boost* w radioterapii ma na celu podwyższenie dawki w miejscu, w którym istnieje najwyższe ryzyko wznowy nowotworu. W przypadku raka piersi jest to łoża po wyciętej masie guza. Poprzez ograniczenie objętości napromienianej do ww. obszaru zapobiega się wystąpieniu wielu powikłań oraz zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego choroby⁽⁵⁻⁷⁾. Udowodniono, że *boost* jest najbardziej skuteczny u chorych poniżej 60. roku życia⁽¹⁹⁾.

Radioterapia śródoperacyjna jest jedną z metod podwyższenia dawki w obrębie łoża po wyciętym guzie, tzw. *boost* w leczeniu uzupełniającym z powodu raka gruczołu piersiowego. Potencjalną zaletą tej metody jest dostarczenie promieniowania, zanim komórki ulegną proliferacji. Dodatkowo tkanka bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym posiada bogate unaczynienie, co wpływa na lepszą odpowiedź na radioterapię (efekt tlenowy). Dzięki odpowiedniej preparatyce oraz precyzyjnemu umieszczeniu kolimatora udaje się znacząco zmniejszyć dawkę w skórze i tkance podskórnej, co bezpośrednio przekłada się na końcowy efekt kosmetyczny. Zastosowanie płytki ogranicza dawkę deponowaną w sercu i płucach. Metoda ta pozwala na precyzyjne napromienianie obszaru łoża pooperacyjnej, dzięki zastosowaniu radioterapii bezpośrednio w trakcie zabiegu operacyjnego.

amputation. Radiotherapy is an inseparable component of this therapeutic modality, not only reducing the risk of local recurrence, but also prolonging life. This is confirmed also by observations based on over 1000 patients treated at the Greater Poland Cancer Center.

Local boost is designed to increase dose of radiation delivered precisely where risk of tumor recurrence is highest. In the case of breast cancer, it is the cavity remaining after tumor excision. Limitation of irradiated volume to the abovementioned area prevents the development of several complications and reduces the risk of local recurrence⁽⁵⁻⁷⁾. Boost proved most effective in patients over 60⁽¹⁹⁾.

Intraoperative radiotherapy is one of techniques enabling elevation of total dose absorbed by the tumor bed, providing the so-called boost in adjuvant treatment of breast cancer. A potential advantage of this method consists in delivery of radiation before the cells start to proliferate again. Furthermore, directly after surgical procedure, the tissue is richly vascularized, contributing to a better response to radiotherapy (oxygen-dependent effect). Proper preparation of tissues and precise placement of collimator result in a significant reduction of radiation dose absorbed by skin and subcutaneous tissue, directly affecting final cosmetic effect. Use of a shield limits radiation dose absorbed by heart and lungs. Application of radiotherapy at the time of surgery enables precise irradiation of postoperative bed. Precise preparation and mobilization of adjacent tissues helps to avoid geographic error of irradiated area, which is a frequent occurrence when using EBRT. This error may result from change of patient's position during radiotherapy session, incorrect patient's position on therapeutic couch or difficulty with correct identification of tumor bed several weeks after surgery. As estimated, this problem is encountered in as much as 70% of patients receiving a boost in a conventional way⁽²⁰⁾.

Treatment tolerance was good and cosmetic effect was satisfactory. IORT and EBRT administered after surgery did not compromise the patients' quality of life and appearance of the treated breast in a significant way. Over 81% of patients inquired considered the ultimate cosmetic effect as very good or good.

To sum up, due to its exceptional physical and radiobiological properties, IORT may be a viable alternative for other techniques of increasing radiation dose in the tumor bed in the treatment of breast cancer at an early clinical stage, enabling a precise treatment of area left after tumor excision.

Dokładnie przygotowując i mobilizując tkanki otaczające, możemy uniknąć błędów geograficznego obszaru napromieniania, częstego w trakcie radioterapii z pól zewnętrznych. Błąd ten może być spowodowany zmianą pozycji chorego w trakcie seansu radioterapii, niewłaściwym ułożeniem na stole terapeutycznym, trudnością w prawidłowej identyfikacji łoża po kilku tygodniach od operacji chirurgicznej. Szacuje się, że problem ten dotyczy nawet 70% przypadków chorych otrzymujących *boost* w konwencjonalny sposób⁽²⁰⁾. Chore dobrze znosiły leczenie, uzyskano też dobry efekt kosmetyczny. Radioterapia śródoperacyjna oraz zastosowana po zabiegu operacyjnym radioterapia z pól wewnętrznych nie wpłynęły znacząco na pogorszenie jakości życia chorych i wygląd gruczołu piersiowego poddanego leczeniu. Ponad 81% badanych oceniło efekt kosmetyczny jako bardzo dobry lub dobry.

Podsumowując, ze względu na swój wyjątkowy charakter fizyczny i radiobiologiczny radioterapia śródoperacyjna może być korzystną alternatywą dla innych metod zwiększania dawki w obszarze łoża pooperacyjnej w leczeniu raka gruczołu piersiowego w niskim stopniu zaawansowania, dającą możliwość precyzyjnego leczenia obszaru po usunięciu guza nowotworowego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233-1241.
2. van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. i wsp.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1143-1150.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. i wsp.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1227-1232.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.
5. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. i wsp.: European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1378-1387.
6. Polgár C., Fodor J., Orosz Z. i wsp.: Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther. Onkol.* 2002; 178: 615-623.
7. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. i wsp.: 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: 963-968.
8. Kacprowska A., Jassem J.: Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer: review of phase III studies. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 66-70.
9. Algara M., Arenas M., De las Peñas Eloisa Bayo D. i wsp.: Radiation techniques used in patients with breast cancer: results of a survey in Spain. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 122-128.
10. Pezner R.D.: Cosmetic breast fibrosis: it's the local boost! *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30: 1251-1252.
11. Malicki J.: The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2012; 17: 63-65.
12. Wenz F., Welzel G., Blank E. i wsp.: Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 1309-1314.
13. Reitsamer R., Peintinger F., Koop M. i wsp.: Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther. Onkol.* 2004; 180: 38-44.
14. Sedlmayer F., Fastner G., Merz F. i wsp.: International Society of Intraoperative Radiotherapy: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther. Onkol.* 2007; 183 Spec No 2: 32-34.
15. Lemanski C., Azria D., Thezenas S. i wsp.: Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1410-1415.
16. Daves J.L., Mills M.D.: Shielding assessment of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2001; 2: 165-173.
17. Beddar A.S., Krishnan S.: Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2005; 6: 95-107.
18. Poggi M.M., Danforth D.N., Sciuto L.C. i wsp.: Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98: 697-702.
19. Antonini M., Horiot J.C., Poortmans P. i wsp.: Local control and age after breast conserving treatment with complete resection; EORTC Trial 22881 [abstract]. *Radiother. Oncol.* 2004; 73: 127.
20. Benda R.K., Yasuda G., Sethi A. i wsp.: Breast boost: are we missing the target? *Cancer* 2003; 97: 905-909.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwiła doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.