

Tamara Kuźba-Kryszak¹, Marta Biedka^{2,3},
Szymon Ziółkowski¹, Adrianna Makarewicz⁴

¹ Zakład Teleradioterapii, Centrum
Onkologii w Bydgoszczy

² Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii
UMK w Toruniu, Collegium Medicum
w Bydgoszczy

³ Oddział Radioterapii 1, Centrum
Onkologii w Bydgoszczy

⁴ Oddział Chemioterapii, Centrum
Onkologii w Bydgoszczy

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:

lek. med. Tamara Kuźba-Kryszak
Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48523743374
e-mail: tamara.kuzba-kryszak@tlen.pl

Received: 04.11.2013

Accepted: 17.04.2014

Published: 20.03.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2832/2357

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 1

References Piśmiennictwo 25

Intraoperative radiotherapy using in breast cancers of women

Radioterapia śródoperacyjna w raku piersi

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Initiation of mammographic screening and increase of patient's oncology knowledge make more and more diagnosis of breast cancer in early stages. The conventional treatment for early breast cancer includes breast-conserving surgery and radiotherapy to the whole breast with boost to the tumor bed.

Approximately 80% of the breast recurrences after breast irradiation occur in the area of the original tumor site; the relapses observed in a different quadrant are likely to be regarded as a new ipsilateral carcinoma instead of a true relapse of the primary tumor.

According to this observation, irradiation of the whole mammary gland could be avoided in select patients and adjuvant radiotherapy could be limited to the sterilization of residual cancer in the immediate vicinity of the tumor bed.

In APBI currently are applied several techniques: 1) Interstitial brachytherapy (HDR, PDR, permanent implants); 2) Brachytherapy using the balloons (Mammosite, Contura,); 3) Hybrid brachytherapy devices (SAVI applicator); 4) External beam radiotherapy (3D, IMRT); 5) IORT (intraoperative radiotherapy) with electrons or X-rays.

Results of trials in intraoperative radiotherapy show that treating with a single dose, during surgery can become new standard in selected group of patients with early stage breast cancer. Proceeding like that bring us closer to a scenario in which a patient with early breast cancer might complete all her local treatment at 2 visits in reference hospital.

Key words: intraoperative radiotherapy, breast cancer, IORT, APBI

Streszczenie

Wprowadzenie badań przesiewowych opartych na badaniach mammograficznych oraz coraz większa świadomość onkologiczna społeczeństwa, wpłynęły na diagnozowanie dużego odsetka pacjentek z rakiem piersi już we wczesnych stopniach zaawansowania tej choroby. Standardowym postępowaniem u tych kobiet jest operacja oszczędzająca pierś BCT (breast-conserving surgery), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (WBRT- whole breast radiotherapy) z podwyższeniem dawki - boostu na obszar łoży po guzie.

Około 80% nawrotów raka piersi po radioterapii uzupełniającej zlokalizowanych jest w obszarze guza pierwotnego, natomiast wznowy obserwowane w innym kwadrancie gruczołu, prawdopodobnie związane są z nowym ogniskiem raka, a nie z nawrotem z miejsca pierwotnego.

W oparciu o te dane kliniczne u wybranych chorych, zastępuje się adjuwantową radioterapię całej piersi, napromienianiem części gruczołu piersiowego (APBI- accelerated partial breast irradiation) – mającym na celu sterylizację łoży po guzie z komórek nowotworowych.

W APBI stosuje się obecnie kilka technik leczenia m.in: 1) brachyterapię śródtkankową (HDR, PDR, implanty stałe lub prowadnice igłowe); 2) brachyterapię przy użyciu aplikatorów balonowych (Mammosite, Contura) oraz aplikatorów Savi (HDR); 3) radioterapię (3D EBRT, IMRT); 4) radioterapię śródoperacyjną IORT (elektrony, promieniowanie X).

Wyniki badań dotyczących celowanej radioterapii śródoperacyjnej wskazują, że radioterapia z użyciem pojedynczej dawki, podanej już na sali operacyjnej, może stać się nowym standardem w leczeniu raka piersi u wybranych pacjentek. Takie postępowanie przybliży nas do sytuacji, w której pacjentka z wczesnym rakiem piersi, będzie mogła przejść całe leczenie tj. operację oszczędzającą i radioterapię w trakcie 2 wizyt w specjalistycznym ośrodku [14].

Słowa kluczowe: radioterapia śródoperacyjna, rak piersi, IORT, APBI

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer throughout the world, responsible for 34% cases of malignant cancer in women [1].

The introduction of screening tests based upon mammographic examination and the ever growing cancer awareness of the society influenced the diagnosing of a large proportion of patients already in early stages of this disease. A standard procedure in this case (when no contraindications exist and the patient consents it) is the breast-conserving therapy (BCT), then radiotherapy of the whole breast with the increased boost dose in the post-surgery location. Radiotherapy is used as supplementary treatment as there is high recurrence ratio within the treated breast, that reaches up to 20% after 10 years [2]. It was proven that the increase of dose by 10-16Gy in the post-tumor location decreases the recurrence risk by 40% [3]. The majority of patients experience recurrence within 2 to 5 years after treatment [4]. The patients with local recurrence are at increased risk of distant metastasis, and the risk is growing with the shortening period between the end of the treatment and the recurrence of the disease [4].

DESCRIPTION

Approximately 80% of breast cancer recurrences after supplementary radiotherapy are located in the area of the initial tumor, and the relapses are recorded in different breast quadrant, and probably connected with new cancer focus and not a recurrence from the initial tumor location [5,3]. Based upon that clinical data selected patients were treated not with the adjuvant radiotherapy of the whole breast, but with the irradiation of its section – that aims at the sterilization of the post-surgical location from the cancerous cells [5].

The essence of the accelerated partial breast irradiation (APBI) is the irradiation of the post-surgical location with a margin of 1 to 2 centimeters. This method can be considered in cases of early stages of breast cancer, after breast conserving surgery and in cases of low recurrence risk. APBI includes all techniques in which the fraction dose is larger than 2Gy and the breast fragment irradiated in a period shorter than 5 to 6 weeks [6].

Several treatment techniques are currently used in APBI – i.e.: 1) interstitial brachytherapy (HDR, PDR, permanent implants or needle ducts); 2) balloon catheter brachytherapy (Mammosite, Contura) and with use of Savi applicators (HDR); 3) radiotherapy (3D EBRT, IMRT); intraoperative radiotherapy (IORT – electrons, X-rays) [7,8].

Both the application of boost and APBI can take place as early as during surgery, directly after the removal of tumor, with use of brachytherapy or the intraoperative radiotherapy. Initially the IORT required transporting the patient from the surgery to the therapeutic bunker, where the treatment with external radiation beam took place, and after the radiotherapy session was ended the patient was

WSTĘP

Rak gruczołu piersiowego jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem w skali świata i stanowi około 34% ogółu kobiet żyjących z nowotworami złośliwymi [1].

Wprowadzenie badań przesiewowych opartych na badaniach mammograficznych oraz coraz większa świadomość onkologiczna społeczeństwa, wpłynęły na diagnozowanie dużego odsetka pacjentek już we wczesnych stopniach zaawansowania tej choroby. Standardowym postępowaniem u tych kobiet (przy braku przeciwwskazań i uzyskanej zgodzie pacjentki na leczenie) jest operacja oszczędzająca pierś BCT (breast-conserving therapy), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (WBRT- whole breast radiotherapy) z podwyższeniem dawki - boostu na obszar łoży po guzie. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w związku z wysokim odsetkiem wznów w obrębie leczonej piersi nawet do 20% po 10 latach [2]. Udowodniono, że podwyższenie dawki o 10-16Gy na obszar łoży po guzie, zmniejsza ryzyko wznowy o 40% [3]. U większości pacjentek jeżeli dochodzi do nawrotu choroby to w okresie od 2 do 5 lat od zakończenia leczenia [4]. U pacjentek ze wznową miejscową występuje podwyższone ryzyko przerzutów odległych, a ryzyko to jest tym większe, im wcześniej od zakończenia leczenia doszło do nawrotu choroby [4].

OMÓWIENIE

Okolo 80% nawrotów raka piersi po radioterapii uzupełniającej zlokalizowanych jest w obszarze guza pierwotnego, natomiast wznowy obserwowane w innym kwadrancie gruczołu, prawdopodobnie związane są z nowym ogniskiem raka, a nie z nawrotem z miejsca pierwotnego [5,3]. W oparciu o te dane kliniczne u wybranych chorych, zastępuje się adjuwantową radioterapię całej piersi, napromienianiem części gruczołu piersiowego – mającym na celu sterylizację łoży po guzie z komórek nowotworowych [5].

Istotą napromieniania części gruczołu piersiowego (APBI accelerated partial breast irradiation) jest napromienianie łoży po guzie z marginesem 1-2cm. Metoda ta może być rozważana w postaciach wczesnego raka piersi, po operacji oszczędzającej z niskim ryzykiem wznowy choroby. APBI obejmuje wszystkie techniki, w których dawka frakcyjna jest większa niż 2Gy i fragment piersi jest napromieniany w czasie krótszym niż 5-6 tygodni [6].

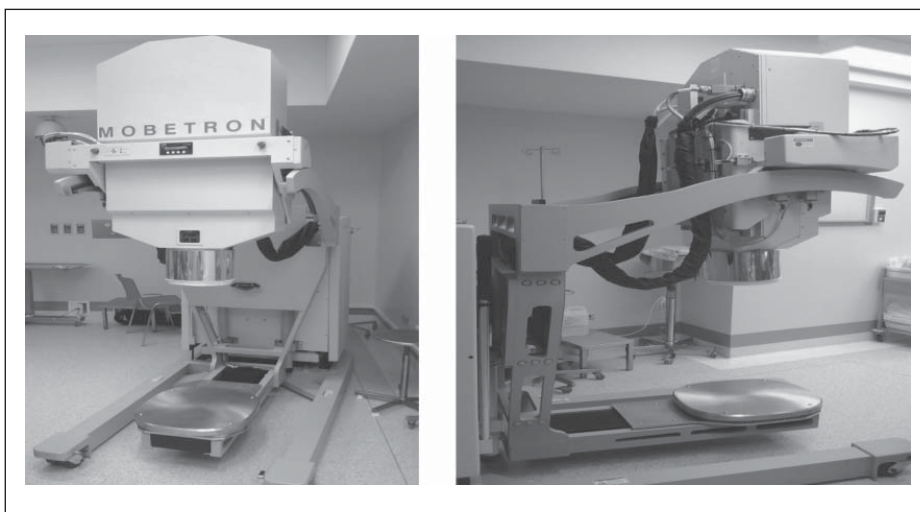
W APBI stosuje się obecnie kilka technik leczenia m.in.: 1) brachyterapię śródtkankową (HDR, PDR, implanty stałe lub przewodnice igłowe); 2) brachyterapię przy użyciu aplikatorów balonowych (Mammosite, Contura) oraz aplikatorów Savi (HDR); 3) radioterapię (3D EBRT, IMRT); 4) radioterapię śródoperacyjną IORT (elektrony, promieniowanie X),[7,8].

Zarówno podanie boostu jak i APBI mogą odbywać się już na sali operacyjnej, bezpośrednio po wycięciu guza poprzez wykorzystanie brachyterapii lub radioterapii śródoperacyjnej (IORT- Intraoperative Radiotherapy).

returned to the operating theatre for completion of the surgical procedure, which was connected with large risk of wound infection as there were problems with safeguarding aseptic conditions. Modern mobile therapeutic devices allow for the radiotherapy to be applied directly during surgery, on the surgical table. The patient is no longer required to be transported to the teletherapy lab for irradiation, and thus the risk of infections and the time of the surgery are largely reduced [9]. After the tumor has been removed the material is sent for mid-surgery analysis and if the margin is free of cancerous cells, the treatment with radiation beam can start. The area for radiotherapy is defined on the basis of the mid-surgical evaluation and includes the tumor bed with a margin of 1 centimeter of healthy tissues. In order to minimize the dose in the area of critical organs an aluminum plate is placed over heart muscle [10]. It is of utmost importance that the surgery field is dry, because the presence of blood and other fluids can change the distribution of the dose within the irradiated tissues. Proper applicator is adjusted to the size of the tumor bed – its size, depending on the manufacturer, can differ from 0.32 to 5cm. Use of a spherical applicator allows for more homogenous distribution of the dose [10]. The tissues should adhere strictly to the applicator, with the exception of the skin, which should be removed from it to prevent teleangiectasia. In order to achieve this non-traumatic hooks affixed to a frame [5] or stitches of the skin [10] are applied. The medical personnel leaves the operating theatre for the duration of the radiotherapy, with just the anesthetist staying, protected by special radiation shielding [11]. In the Targit procedure the whole team leaves the operating theatre, together with the anesthetist team, which may form the largest difficulty in the whole procedure.

Początkowo IORT wymagała transportu pacjenta z sali operacyjnej do bunkra terapeutycznego, gdzie odbywało się leczenie wiązką promieniowania zewnętrznego, a po zakończeniu seansu radioterapii następował powrót na salę operacyjną, celem dokończenia zabiegu chirurgicznego, co wiązało się to z dużym ryzykiem infekcji rany, ze względu na trudności z zachowaniem aseptyki. Współczesne mobilne aparaty terapeutyczne pozwalają na stosowanie radioterapii bezpośrednio podczas zabiegu, na stole operacyjnym. Chory nie musi być przewożony do zakładu teleterapii na napromienianie, w związku z czym spada ryzyko zakażenia, jak i również skraca się czas procedury [9]. Po wycięciu guza, materiał jest wysyłany do badania śródoperacyjnego, jeżeli margines jest wolny od komórek nowotworowych, można przystąpić do leczenia wiązką energii promienistej. Obszar do radioterapii jest definiowany w oparciu o ocenę śródoperacyjną i obejmuje łożę po wyciętym guzie z 1 centymetrowym marginesem zdrowych tkanek. W celu zminimalizowania dawki w obrębie narządów krytycznych, na mięsień piersiowy umieszcza się aluminiową płytkę [10]. Bardzo istotne jest, aby pole operacyjne było suche, ponieważ obecność krwi czy innych płynów może zmienić rozkład dawki w obrębie tkanek napromienianych. Do wielkości łoży, dobierany jest odpowiedni aplikator -jego wielkość różni się w zależności od producenta i waha się w zakresie 0,32 do 5cm. Użycie sferycznego aplikatora pozwala uzyskać bardziej jednorodny rozkład dawki [10]. Tkanki powinny ściśle przylegać do aplikatora, za wyjątkiem skóry, która powinna być od niego odsunięta celem zapobieżenia powstawania teleangiektazji. Aby to osiągnąć stosuje się atraumatyczne haki przymocowane do ramy [5] lub zakłada się szwy na skórę [10]. Na czas radioterapii, personel opuszcza salę operacyjną, pozostaje tylko anestezjolog, chroniony przed promieniowaniem specjalną osłoną [11]. W badaniu Targit na czas radioterapii cały personel opuszczał salę operacyjną włącznie z zespołem anestezjologicznym, co stanowi największą trudność w całej procedurze. Zespół anestezjologiczny ma nadzór nad chorym z sąsiedniego pomieszczenia, skąd

Fig. 1. Mobetron transportable accelerator providing a beam of electrons of 4,6,9,12MeV energies
Ryc. 1. Przewoźny akcelerator Mobetron wytwarzający wiązkę elektronów o energii 4,6,9,12MeV



The anesthetist team supervises the patient from adjacent room, and shall there be such a need it can swiftly return to the patient. The anesthetist devices together with the monitoring devices for life parameters are placed in such a way, that their readings are well visible for the personnel and are not interfering with the radiotherapy devices [12].

A) IORT WITH USE OF X-RAYS

Starting in 2000 the international Targit research group was concerned with the comparison of conventional WBRT with the administration of one fraction of intraoperative radiotherapy with use of Intrabeam device [13]. The system is equipped with a miniature low energy (50kV) X-ray radiation source. The beam is modulated through a spherical applicator placed in the tumor bed [11]. After administration of the previously set dose the applicator and the miniature source are removed and the surgical wound closed. In 2000 the prospective, randomized Targit-A (TARGeted Intra-operative radiation Therapy) research was started, that included 28 centers in 9 different countries. The research aimed at the evaluation whether the administration of a single intraoperative dose of radiotherapy would be equal to a conventional 3 to 6 week radiotherapy, aiming at reduction of recurrence risk. The research included women aged over 45, who after conservative surgeries of invasive intraductal breast carcinoma were randomly assigned to one of two groups: the first one received conventional radiotherapy of the whole breast, the other was subjected to the intra-operative radiotherapy. Fifteen percent of the patients initially assigned to the APBI branch, after the results mid-surgery histopathology examination, required additional whole breast irradiation due to factors such as: histopathology result other than invasive intraductal carcinoma, internal intraductal component or the widening of the surgical field due to cancer-positive margins [14]. The APBI procedure uses the dose of 20Gy on the surface of the applicator the dose is reduced to 10Gy 5mm away from the applicator and to 5Gy 10mm away [3]. The biological effect of irradiation dose administered in one fraction, directly after removal of tumor with a margin of healthy tissue is significantly higher when compared to the traditional radiotherapy, applied in conventional fractions and corresponds to a dose of approximately 70Gy which is also connected with the lack of loss of some of the dose due to the proliferation of cancerous cells [13]. In case of patients who received whole breast radiotherapy the total dose ranged from 40 to 56 Gy +/- the 10 to 16Gy boost. The total toxicity of treatment was comparable in both of the groups. The third degree of toxicity measured with the RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) scale was observed in case of just 0.5% Targit patients, compared to 2.1% of the WBRT patients, and the local accumulation of serum fluid that required its aspiration was more frequent in the Targit group (2.1% vs. 0.8%). The fourth degree of RTOG toxicity was not observed. In June 2010 the published

w razie potrzeby można szybko dotrzeć do pacjenta. Aparat do znieczulenia wraz z urządzeniami monitorującymi parametry życiowe są tak ustawione, aby były dobrze widoczne dla personelu oraz aby nie kolidował z urządzeniami służącymi do radioterapii [12].

A) IORT Z WYKORZYSTANIEM PROMIENIOWANIA X

Od 2000 roku międzynarodowa grupa badawcza Targit zajęła się porównaniem konwencjonalnej WBRT z podaniem jednej frakcji radioterapii śródoperacyjnie przy użyciu urządzenia Intrabeam [13]. System posiada miniaturowe źródło promieniowania rentgenowskiego, które generuje promieniowanie X o niskiej energii (50kV). Wiązka jest modulowana przez sferyczny aplikator umieszczony w łoży pooperacyjnej [11]. Po podaniu określonej dawki, aplikator i miniaturowe źródło zostają usunięte, a rana pooperacyjna zostaje zamknięta. W 2000 roku rozpoczęto prospektywne, randomizowane badanie Targit-A (TARGeted Intra-operative radiation Therapy), w którym uczestniczyło 28 ośrodków w 9 krajach. Celem badania jest ocena czy podanie pojedynczej dawki radioterapii śródoperacyjnie jest równoważne do konwencjonalnej radioterapii trwającej 3-6 tygodni, a której zadaniem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Badanie dotyczyło kobiet w wieku powyżej 45 lat, które po leczeniu oszczędzającym z powodu inwazyjnego raka wewnątrzprzewodowego piersi, były losowo przydzielane do dwóch z grup: z czego jedna grupa otrzymała tradycyjną radioterapię na obszar całej piersi, a w drugiej przeprowadzono procedurę śródoperacyjną. Piętnaście procent pacjentek pierwotnie przydzielonych do ramienia APBI, po uzyskaniu śródoperacyjnego wyniku histopatologicznego, wymagało dodatkowo napromieniania na obszar całej piersi z powodu czynników takich jak: rozpoznanie histopatologiczne inne niż inwazyjny rak przewodowy, komponenta wewnątrzprzewodowa lub poszerzenie zakresu operacji w wyniku dodatnich marginesów [14]. W procedurze APBI stosuje się dawkę 20Gy na powierzchnię aplikatora, w odległości 5mm od niego dawka spada do 10Gy, a na głębokości 10mm wynosi 5Gy [3]. Skuteczność biologiczna dawki promieniowania podanej w jednej frakcji, bezpośrednio po wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek, jest znacznie wyższa w porównaniu do radioterapii frakcyjowanej konwencjonalnie i odpowiada dawce około 70Gy co też wiąże się z brakiem utraty części dawki z powodu proliferacji komórek nowotworowych [13]. U pacjentek, które otrzymały radioterapię na obszar całej piersi dawka całkowita wynosiła od 40 do 56Gy +/- boost 10-16Gy. Ogólna toksyczność leczenia była porównywalna w obu grupach badanych. Trzeci stopień toksyczności w skali RTOG (ang. The Radiation Therapy Oncology Group) obserwowano jedynie u 0,5% pacjentek w grupie Targit w porównaniu do 2,1% w grupie WBRT, natomiast miejscowe nagromadzenie płynu surowiczego wymagające aspiracji występowało częściej w grupie Targit (2,1% vs 0,8%). Czwartego stopnia toksyczności wg RTOG nie obserwowano. W czerwcu 2010 roku w opublikowanych

results of Targit research showed that in selected patients the intraoperative radiation therapy with one dose, with use of Intrabeam system, forms an alternative to the conventional tele-radiotherapy method.

Similar results were obtained in the research of U.Kraus-Tiefenbacher that included 57 patients with invasive breast cancer, including 49 with I and II stage and 7 with local relapse after a previous BCT and radiotherapy, and one patient with second primary focus of the disease in the previously irradiated breast area. The patients were treated with use of Intrabeam device in the period from February 2002 till June 2003. Average patient age was 63 and the diameter of tumor up to 3 centimeters. All patients were subjected to breast conserving surgery (primary or secondary) and radiotherapy: the patients with diagnosed of local relapse after the prior radiotherapy and 16 of the patients with primary changes received IORT up to the dose of 20Gy specified at the level of applicator as the sole treatment (APBI). All remaining patients were subjected to EBRT up to the dose 46Gy in 2Gy fractions apart from the IORT. The median of observations was 18 months. The cosmetic effect, as evaluated by the patients, was very good. One patient subjected to both intra-operative and external field irradiation experienced a local relapse. Two patients experienced the spreading of the disease [15].

B) IORT WITH USE OF ELECTRONS

The Italian group, also participating in Targit research, leads and aimed intra-operative radiotherapy with use of Novac-7 system, within the framework of ELIOT research that has started in 2000 [9]. Novac-7 is a mobile accelerator on a robotic arm, generating electrons of 3,5,7 or 9 MeV of energy, the header is connected with an applicator cone, the collimating systems are cylindrical in shape, starting with just 0.5cm [16,17]. Similarly to the Intrabeam system it can be used in the operating theatre and it does not require special systems to provide radiological protection. The Eliot research compares the intraoperative administration of an accelerated radiotherapy in the dose of 21Gy with the conventional irradiation of the whole breast with a dose of up to 50Gy with the local increase (60Gy) of dose for tumor bed. The administration of 21Gy in one fraction corresponds to the conventional treatment of 60Gy in doses of 2Gy a day [5,9] and the dose was specified as and isodose of the 90% of the shield area. Patients aged over 48 were qualified for the treatment, with a single focus breast cancer sized up to 2.5cm were qualified for the research. The distance from device header to the patient's surface was 80 to 100cm. The patient quality of life after IORT in the Eliot research was better than that of the comparable patients subjected to conventional supplementary radiotherapy [5]. The dose for critical organs such as skin, lung, subdermal tissues was lower, when compared to standard treatment [18]. Local relapses in the quadrant of the initial tumor was observed in case of 2.3% of the

wynikach badania Targit, wykazano, że u wybranych pacjentek śródoperacyjna radioterapia w pojedynczej dawce z użyciem systemu Intrabeam stanowi alternatywną metodę leczenia wobec konwencjonalnej teleradioterapii.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu U.Kraus-Tiefenbacher'a, w którym udział wzięło 57 pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi, w tym 49 z pierwotnym rakiem piersi w stopniu I i II, 7 kobiet ze wznową miejscową po uprzedniej BCT (Breast-conserving therapy) i radioterapii oraz jedna chora z drugim pierwotnym ogniskiem w obrębie wcześniej napromienianej piersi. Chore były leczone z wykorzystaniem urządzenia Intrabeam, od lutego 2002 roku do czerwca 2003 roku. Średnia wieku pacjentek wyniosła 63 lata, a średnica guza osiągała do 3 cm. Wszystkie pacjentki przeszły operację oszczędzającą (pierwotną bądź powtórna) oraz radioterapię: chore z rozpoznaniem wznowy miejscowej po uprzedniej radioterapii oraz 16 chorych ze zmianą pierwotną otrzymały IORT do dawki 20Gy specyfikowanej na powierzchnię aplikatora jako leczenie samodzielne (jako APBI). U wszystkich pozostałych pacjentek poza IORT zastosowano EBRT do dawki 46Gy frakcjonowanej po 2 Gy. Mediana obserwacji wyniosła 18 miesięcy. Efekt kosmetyczny po leczeniu pacjentki oceniły jako bardzo dobry. U jednej chorej napromienianej śródoperacyjnie oraz z pól zewnętrznych rozpoznano wznowę miejscową. U dwóch pacjentek nastąpił rozsiew choroby [15].

B) IORT Z WYKORZYSTANIEM ELEKTRONÓW

Włoska grupa, biorąca również udział w badaniu Targit, prowadzi celowaną radioterapię śródoperacyjną za pomocą systemu Novac-7 w ramach badania ELIOT, które rozpoczęło się w 2000r [9]. Novac-7 to mobilny przyspieszacz na ramieniu robota, generujący elektrony o energii 3,5,7 lub 9MeV, głowica połączona jest ze stożkiem aplikatora, układy kolimujące są kształtu cylindrycznego o wielkości już od 0,5cm [16,17]. Podobnie jak systemu Intrabeam, można go używać na sali operacyjnej, nie wymaga specjalnych systemów aby zapewnić ochronę radiologiczną. Badanie Eliot porównuje podanie śródoperacyjnie przyspieszonej radioterapii w dawce 21Gy z konwencjonalnym napromienianiem całej piersi do dawki 50Gy z podwyższeniem dawki na łożę po guzie do 60Gy. Podanie 21Gy w jednej frakcji odpowiada konwencjonalnemu leczeniu tj. 60Gy po 2Gy na dzień [5,9], a dawkę specyfikowano na izodozę 90% obszaru tarczowego. Do badania kwalifikowano chore powyżej 48rż, z jednoogniskowym rakiem piersi o wymiarze do 2,5cm. Odległość od głowicy aparatu do powierzchni pacjenta wynosiła 80-100cm. Jakość życia chorych po IORT w ramach badania Eliot jest oceniana lepiej w porównaniu do pacjentek poddanych konwencjonalnej radioterapii uzupełniającej [5]. Dawka w narządach krytycznych takich jak skóra, płuco, tkanki podskórne była niższa w porównaniu do leczenia standardowego [18]. Wznowa miejscowa dotycząca kwadrantu, w którym był guz wystąpiła u 2,3% kobiet natomiast poza tym obszarem wystąpiła u 1,3%, a całkowite dziesięcioletnie przeżycie wy-

women and outside that quadrant – in 1.3%, with total ten year survivability rate 89.7% (94.6% excluding deaths from unrelated causes) [9].

Another research of the uses of IORT in breast cancer was conducted by Veronesi. In the period from July 1999 till December 2003 it included 590 patients with average age of 59, diagnosed with early stages of breast cancer, with a single focal change sized up to 2.5cm in the largest dimension, after BCT surgery. The patients received the accelerated intraoperative radiotherapy with use of electrons (ELIOT) as a supportive treatment (574 patients) or as a boost – increasing the dose in connection with conventional tele-radiotherapy (16 patients). The majority of patients received a dose of 21Gy which corresponds to a dose of 58-60Gy in conventionally fractionated radiotherapy. The patients who received IORT as a boost were administered a dose of 10-15Gy and then 40-44Gy from external sources. The adverse effects were evaluated with use of RTOG scale. The Follow-up examinations took place in 1st, 3rd, 6th and 12th month after surgery, and then at 6 month intervals. The average observation period was 24 months (from 4 to 57 months). 3.2% patients have experienced fibrosis of the irradiated area, 0.5 experienced local relapses, 3 patients developed a new focus in another quadrant, 5 patients developed cancer of the other breast. One patient died due to the spreading of the disease.

Another research that indicates that intraoperative radiotherapy can be an alternative and safer method of treatment in case of selected group of patients, including those in older ages is the one conducted by Lemański et al. The research included 94 patients aged over 65 with a tumor of an average diameter of 10mm, who were irradiated with use of IORT in the tumor bed, up to a dose of 21Gy, specified as 90% isodosis of the shield area, with use of electrons. The period of observation averaged 30 months (12 to 49 months), all patients received the planned dose. The cosmetic effect was evaluated, by patients, as good. The patients did not observe the worsening of their life quality during the observation. Two women experienced the development of local relapses [20].

C) IORT WITH USE OF BRACHYTHERAPY

Another technique used with successes in breast cancer is the near-surgery interstitial brachytherapy that is based upon placement of needle rails or elastic applicators, also during the surgery, in the tumor bed. During lumpectomy/quadrantectomy the surgeon places surgical clips (6 as a standard), that will be enormously helpful for planning the brachytherapy treatment. Three research efforts aimed at evaluating the interstitial brachytherapy efficiency in role of APBI method, the 5-year risk of relapse was less than 2% [3]. Balloon brachytherapy is used as an alternative for interstitial brachytherapy, and has the advantage of easier application [7,8]. The MammoSite applicator is ended with an elastic, silicone balloon with a catheter that includes a duct for filling the balloon with

niosło 89,7%, wyłączając zgony z innych przyczyn 94,6%[9].

Kolejnym badaniem zajmującym się wykorzystaniem IORT w raku piersi było badanie Veronesiego. W okresie od lipca 1999r do grudnia 2003r udział wzięło 590 chorych, w wieku średnio 59 lat, z rozpoznaniem wczesnego raka piersi, z jednoogniskową zmianą o wielkości do 2,5cm w największym wymiarze, po operacji BCT. Pacjentki otrzymały przyspieszoną radioterapię śródoperacyjną przy użyciu elektronów (ELIOT) jako leczenie uzupełniające (574 pacjentki) lub jako boost – podwyższenie dawki w skojarzeniu z teleradioterapią konwencjonalną (16 pacjentek). Większość chorych otrzymało dawkę 21Gy co odpowiada dawce 58-60Gy w radioterapii frakcjonowanej konwencjonalnie. Pacjentki, u których zastosowano radioterapię śródoperacyjną jako boost otrzymały dawkę 10-15Gy, a następnie dawkę 40-44Gy z pól zewnętrznych. Działania niepożądane zostały ocenione w oparciu o skalę RTOG (ang. The Radiation Therapy Oncology Group). Wizyty kontrolne odbyły się w 1,3,6 i 12 miesiącu po leczeniu operacyjnym a następnie w odstępach 6 miesięcznych. Okres obserwacji wyniósł średnio 24 miesiące (od 4 do 57 miesięcy). U 3,2% kobiet wystąpiło zwłóknienie w obrębie napromienianego obszaru, u 0,5% chorych rozwinęła się wznowa miejscowa, u 3 pacjentek pojawiło się nowe ognisko w innym kwadrancie, u 5 chorych rozwinął się rak drugiej piersi. Jedna pacjentka zmarła z powodu rozsiewu choroby [19].

Kolejne badanie wskazujące na to, że radioterapia śródoperacyjna może być alternatywną oraz bezpieczną metodą leczenia u wyselekcjonowanej grupy chorych również w wieku podeszłym to badanie Lemańskiego i wsp. W badaniu tym udział wzięły 94 chore w wieku powyżej 65 lat, z guzem wielkości średnio 10mm, które napromieniano z wykorzystaniem IORT na obszar łoży po guzie, do dawki 21Gy, specyfikowanej na izodozę 90% obszaru tarczowego, przy użyciu elektronów. Okres obserwacji chorych wyniósł średnio 30 miesięcy (12-49 miesięcy), wszystkie pacjentki otrzymały zaplanowaną dawkę. Efekt kosmetyczny został oceniony przez chore jako dobry. Pacjentki nie zaobserwowały pogorszenia jakości życia podczas obserwacji. U dwóch kobiet rozwinęła się wznowa miejscowa.[20].

C) IORT Z WYKORZYSTANIEM BRACHYTHERAPII

Inną techniką z powodzeniem stosowaną w raku piersi jest okołooperacyjna brachyterapia śródtkankowa polegająca na założeniu prowadnic igłowych lub elastycznych aplikatorów również w trakcie zabiegu operacyjnego w miejscu łoży po guzie. W trakcie lumpektomii/ kwadrantektomii chirurg zakłada klipsy chirurgiczne (standardowo powinno ich być 6), które w następnym etapie są bardzo pomocne w planowaniu leczenia z wykorzystaniem brachyterapii. W 3 badaniach oceniających skuteczność brachyterapii śródtkankowej jako metody APBI 5-cio letnie ryzyko wznowy wynosiło mniej niż 2% [3]. Jako alternatywa wobec brachyterapii śródtkankowej stosuje się brachyterapię balonową, której dużą zaletą jest

air, and 1 to 8 canals for introduction of the radioactive isotope. The SAVI applicator consists of several applicators that adjust to the shape of tumor bed. The balloon technique is reserved solely to the supportive treatment of early stages of breast cancer with APBI method and is not used as an additional boost after teleradiotherapy [8]. The published treatment results suggest good cosmetic effects [21,22].

D) DISADVANTAGES AND ADVANTAGES OF IORT

Use of IORT brings several advantages. Most of all during the surgery, directly after removal of tumor with margin we can precise the irradiated area. The radiotherapist, together with the surgeon, place the applicator, chooses its size, forms the breast tissues in such a way that they adhere to the applicator. In case of such a need the USG apparatus is used to ascertain that the tissues are of homogenous echo, are not compressed or too loose and also to measure their thickness. This eliminates the risk of geographical error and guarantees better dose distribution [11]. Another advantage of IORT is the limitation of the dose in the critical organs – skin or chest organs, through the use of an aluminum plate. First observations of IORT patients also indicate a better cosmetic effect when compared to conventional radiotherapy. It is caused by lower area of irradiation and the removal of skin from the irradiated field. Use of IORT both as APBI and as a boost largely shortens the period of adjuvant treatment. APBI is just 30-40 minutes long and the intraoperatively administered boost shortens the whole treatment by 1 to 1.5 weeks. Due to the fact, that IORT with use of mobile accelerators does not require the transportation of patient to the therapeutic bunker this treatment can be performed in every hospital during the surgery, which makes this form of treatment more widely accessible.

The disadvantages if the intraoperative radiotherapy are most of all those connected with radiobiology and concern the fact that the cancerous cells are in different stages of cellular cycle, that is are of different radioactivity vulnerability, the gain from the conventional fractioning is that during the following days the radioactivity immune cells can pass on to radioactivity vulnerable forms of cellular cycle, increasing the number of cells killed; there are also fewer hypoxic cells due to re-oxygenation processes between the following fractions of the conventional radiotherapy, which is not observed in case of intraoperative radiotherapy [17].

SUMMARY

Results of research on the targeted intraoperative radiotherapy indicate that the single dose radiotherapy, administered already in the operating theatre, may become the new standard in treatment of breast cancer of selected patients. The ASTRO (American Society of Radiation Oncology) recommendation of 2009 directly indicates which patients qualify for APBI procedure. These are

łatwiejsza aplikacja[7,8]. Aplikator MammoSite zakończony jest elastycznym, silikonowym balonem z cewnikiem zawierającym kanał do napełniania balonika powietrzem oraz od 1 do 8 kanałów służących do wprowadzania izotopu promieniotwórczego. Aplikator SAVI składa się z kilku aplikatorów, które dopasowują się do kształtu łoży po guzie. Technika balonowa jest zarezerwowana jedynie do leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi metodą APBI, nie jest stosowana jako boost uzupełniający po teleradioterapii [8]. Publikowane wyniki leczenia sugerują dobre efekty kosmetyczne [21,22].

D) WADY I ZALETY IORT

Zastosowanie IORT przyniosło kilka korzyści. Przede wszystkim podczas zabiegu, bezpośrednio po wycięciu guza z marginesem, możemy dokładnie sprecyzować obszar napromieniany. Radioterapeuta razem z chirurgiem zakłada aplikator, dobiera rozmiar, formuje tkanki gruczołu piersiowego tak, aby przylegały do aplikatora. W razie potrzeby używa się aparatu usg, celem upewnienia się czy tkanki gruczołu są jednorodnie echogenne, czy nie są ściśnięte bądź zbyt rozluźnione, jak również mierzy się ich grubość. Eliminuje to ryzyko błędu geograficznego oraz zapewnia lepszy rozkład dawki [11]. Kolejną zaletą IORT jest ograniczenie dawki w organach ryzyka – skórze czy narządach klatki piersiowej poprzez użycie aluminiowej płytki. Pierwsze obserwacje pacjentek po IORT wskazują również na lepszy efekt kosmetyczny w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii. Jest to spowodowane mniejszym obszarem napromienianym oraz odsuwaniem skóry z pola promieniowania. Zastosowanie IORT zarówno jako APBI jak również jako boost bardzo skraca czas leczenia adjuwantowego. APBI trwa ok 30-40 minut, natomiast boost podany śródoperacyjnie skraca całkowity czas leczenia o 1-1,5 tygodnia. Z uwagi na to, że IORT z wykorzystaniem mobilnych akceleratorów nie wymaga przewożenia pacjentki do bunkra terapeutycznego leczenie to może być przeprowadzone w każdym szpitalu podczas zabiegu operacyjnego, co zwiększa dostępność tej formy leczenia.

Wady śródoperacyjnej radioterapii są przede wszystkim związane z radiobiologią i dotyczą tego, że komórki nowotworowe są w różnych etapach cyklu komórkowego czyli są o różnej promieniowrażliwości, zyskiem z konwencjonalnego frakcjonowania jest to, że w kolejnych dniach komórki promieniooporne mogą przechodzić do radiowrażliwych faz cyklu komórkowego, zwiększając liczbę komórek zabitych; następuje także zmniejszenie liczby komórek hipoksycznych poprzez procesy reoksygenacji między kolejnymi frakcjami konwencjonalnej radioterapii czego nie obserwuje się w radioterapii śródoperacyjnej [17].

PODSUMOWANIE

Wyniki badań dotyczących celowanej radioterapii śródoperacyjnej wskazują, że radioterapia z użyciem pojedynczej dawki, podanej już na sali operacyjnej, może stać się nowym standardem w leczeniu raka piersi u wybra-

women aged 60 or more, not encumbered with the BRCA 1 and/or 2 mutation, with tumors measuring up to 2cm, negative surgical margins, with one foci change, positive estrogen receptors, with infiltrating intraductal breast carcinoma without infiltration of lymph spaces, without the component of internal duct carcinoma in the histopathology examination and without metastases in lymph nodes [10,23]. The works cited above show, that administration of a single fraction of radiation in high dose gives effects similar, when it comes to the therapeutic outcome, to the conventional, adjuvant radiotherapy without increased risk of adverse effects. This procedure brings us closer to a situation in which a patient with early stage of breast cancer can be subjected to the whole treatment (that is the conservative surgery and the radiotherapy) in just 2 visits to a specialized centre [13] and also allows to an even bigger personalization of treatment in each case.

nych pacjentek. Rekomendacja ASTRO (American Society of Radiation Oncology) w 2009r. dokładnie wskazuje u jakich chorych może zostać przeprowadzona procedura APBI. Są to kobiety w wieku 60 lat lub więcej, nie obciążone mutacją BRCA 1 i/lub 2, z guzem wielkości do 2cm, z ujemnymi marginesami chirurgicznymi, ze zmianą jednoogniskową, z dodatnimi receptorami estrogenowymi, z naciekającym rakiem przewodowym, bez naciekania przestrzeni limfatycznych, bez komponenty raka wewnątrzprzewodowego w badaniu histopatologicznym oraz przerzutów do węzłów chłonnych [10,23]. Przytoczone powyżej badania pokazują, że podanie jednej frakcji promieniowania w wysokiej dawce daje podobne efekty co do wyleczenia w porównaniu do konwencjonalnej, adiuwantowej radioterapii, bez zwiększenia ryzyka działań niepożądanych. Takie postępowanie przybliży nas do sytuacji, w której pacjentka z wczesnym rakiem piersi, będzie mogła przejść całe leczenie tj. operację oszczędzającą i radioterapię w trakcie 2 wizyt w specjalistycznym ośrodku [13] ponadto pozwala na jeszcze większe spersonalizowanie leczenia u każdej chorej.

References/Piśmiennictwo:

1. International Agency for Reaserch on Cancer (IARC), Globocan 2002, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>,
2. Nagadowska M., Niwińska A.: "Leczenie oszczędzające w raku piersi" *Współczesna Onkologia* 2002 vol.6; 2:82-88
3. Reitsamer R., Sedlmayer F., Kopp M. et al.: " Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy for breast cancer" *Breast Cancer* (2008) 15:40-46.
4. Huston TL, Simmons RM.: " Locally recurrent breast cancer after conservation therapy". *Am J Surg.* 2005 Feb;189(2):229-35.
5. Mussari S., Sala W., Busana L. et al.: First Report on Late Toxicity and Cosmetic Results from a Single-Institution Experience, "Full-Dose Intraoperative Radiotherapy with Electrons in Breast Cancer" *Strahlenther Onkol* 2006 No.10 Urban&Vogel.
6. Gisterek I.: *Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu- Radioterapia raka piersi, Rak piersi rozdział VIII str 84, CMKP Warszawa 2011.*
7. Skowronek J., Wawrzyniak-Hojczyk M., Ambrochowicz K.: "Brachytherapy in accelerated partial breast irradiation (APBI) – review of treatment methods" *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2012 vol.4;3:152-164, Termedia Publishing House
8. Skowronek J., Ambrochowicz K., Wawrzyniak-Hojczyk M. i wsp.: "Przyspieszone częściowe napromienianie raka piersi (APBI) – aktualne wskazania i metody leczenia" *Nowotwory* tom 63; nr 2:132-143, via medica
9. Veronesi U, Orecchia R, Luini A I wsp.: "Intraoperative radiotherapy during breast-conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons" *Breast Cancer Treat* 2010, 124:141-151.
10. Bitterman A., Kessner R., Goldman I. et al.: "Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer" *IMAJ | The Israel Medical Association Journal* Vol 14 April 2012.
11. Vaidya J., Tobias J., Baum M. et al.: "Intraoperative radiotherapy for breast cancer" *The Lancet Oncology* vol 5 March 2004.
12. Wojcieszek E., Woźniakowska W., Kołosza Z. I wsp.: "Znieczulenie ogólne do zabiegów radioterapii śródoperacyjnej po operacji oszczędzającej u chorych na raka piersi – doświadczenia własne" *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1/2006, s.21-24;Borgis
13. Vaidya J., Joseph D., Tobias J. Et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 376, Issue 9735, 91 - 102, 2010
14. Sautter-Bihl M., Sedlmayer F., Budach W. et al.: "Intraoperative Radiotherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation for Early Breast Cancer" *Strahlenther Onkol* 2010 No 12 Urban&Vogel.
15. Kraus-Tiefenbacher U., Scheda A., Steil V. et al.: "Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system" *Tumori*, 91, 339-345, 2005
16. Beddar S., Biggs P., Chang S. et al.: "Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72". *Med Phys* 2006;33:1476-1489.
17. Biedka M., Śpiewankiewicz B.: "Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet" *Current Gynecologic Oncology* 2013,3(12);10 215-225.

18. Veronesi P, Caldarella P, Gatti G. et al.: "The intraoperative radiotherapy with electrons (Eliot) at the European Institute of Oncology in Milan: results and perspectives". Riv.It.Ost.Gin. -2007 Vol.14:655-657
19. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al.: "Full-Dose Intraoperative Radiotherapy With Electrons During Breast-Conserving Surgery" Experience With 590 Cases. Annals of Surgery Vol 242, Nr 1, 2005
20. Lemanski C., Azria D., Gourgon-Bourgade S. et al.: "Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial" International Journal of Radiation Oncology Biology Physics vol 76, 2010, 698-703
21. Chao K.K., Vicini F., Wallace M. et al.: "Analysis of Treatment Efficacy, Cosmesis, and Toxicity Using the MammoSite Breast Brachytherapy Catheter to Deliver Accelerated Partial-Breast Irradiation: The William Beaumont Hospital Experience"
22. Forszpaniak J.: "Balloon brachytherapy: how I do it". Nowotwory 2004;1:11-14
23. Carlson R., Craig D., Anderson B. et al.: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer" version 3.2012 www.nccn.com
24. Boon H. Chua, Henderson M., Milner A. et al.: "Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy". Strahlenther Onkol 2006 No.10 Urban&Vogel.
25. Vaida JS, Baum M, Tobias JS et al.: "The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer". EUR J Surg Oncol 2002;28: 447-454.