

Artykuły przeglądowe • Review articles

**Metody wyznaczania i podawania dodatkowej dawki (*boost*),
w oszczędzającym leczeniu raka piersi**

Krystyna Serkies, Ewa Węgrzynowicz, Jacek Jassem

W leczeniu oszczędzającym piersi (ang. breast-conserving therapy, BCT) radioterapia obejmuje napromienianie całej piersi, najczęściej dawką 50 Gy, oraz dopromienianie łoży (ang. boost) po usunięciu guza dodatkową dawką 10-20 Gy. Zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego poprzez zastosowanie dodatkowej dawki potwierdzono w dużym badaniu randomizowanym. Dokładne określenie obszaru łoży jest niejednokrotnie trudne, zalecane umieszczanie metalowych znaczników w ścianach ubytku tkankowego po guzie nie jest jeszcze powszechnie stosowane. W pozostałych przypadkach obszar łoży wyznaczany jest na podstawie innych dostępnych informacji – wyjściowego położenia guza, lokalizacji blizny pooperacyjnej i stwardnienia gruczołu lub opisu preparatu pooperacyjnego. Metody te związane są z ryzykiem popełnienia istotnego błędu. Alternatywnymi metodami zapewniającymi dużą dokładność jest śródoperacyjne umieszczenie prowadnic do brachyterapii, z aplikacją izotopu krótko po zabiegu, lub śródoperacyjne napromienianie wiązką zewnętrzną. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego metod wyznaczania obszaru łoży guza piersi, który powinien być objęty dodatkową dawką oraz metody jej podawania, a także amerykańskie zalecenia dotyczące brachyterapii jako metody podwyższania dawki.

**The methods of tumor bed localization
and boost dose delivery during conservative breast cancer treatment**

Breast-conserving therapy (BCT) consists of whole breast irradiation, usually at a dose of 50 Gy, and a boost dose of 10-20 Gy to the tumor bed. A decreased risk of local recurrence in patients administered the boost has been confirmed in a large randomized trial. The precise localization of the tumor bed (boost dose volume) is often difficult, while the recommended intraoperative placement of metal markers into the tumor cavity walls is not always performed. It is more common to localize the tumor bed using other available data, such as tumor site at the initial clinical examination or mammograms, skin scar localization, postoperative induration of the mammary gland, and histological examination. All these methods are considered less exact than the volume outlined by surgical clips. Alternative approaches allowing precise delivery of radiotherapy to the tumor bed are intraoperative placement of brachytherapy catheters or intraoperative external beam irradiation. In this review we discuss the methods used of determining the tumor bed and the different radiotherapy boost techniques used in breast cancer patients managed with BCT. We also present guidelines of the American Brachytherapy Society for the use of brachytherapy as a boost method.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie zachowawcze, radioterapia, dawka dodatkowa

Key words: breast cancer, breast-conserving therapy, radiation therapy, boost dose

Wprowadzenie

Mimo że leczenie oszczędzające piersi (ang. *breast-conserving therapy*, BCT) stosowane jest u chorych na wczesnego raka piersi od ponad dwudziestu lat, szereg elementów tej procedury pozostaje nadal przedmiotem dyskusji. Jednym z nierozstrzygniętych zagadnień jest optymalna objętość usuwanego mięszu piersi (bezpieczny margines) wokół guza nowotworowego. Stosuje się: wycięcie guza piersi (ang. *excisional biopsy, tumorectomy*), usunięcie guza z makroskopowym marginesem 1 cm (ang.

lumpectomy) oraz wycięcie obszaru odpowiadającego wielkością segmentowi lub kwadrantowi gruczołu (ang. odpowiednio: *segmentectomy, quadrantectomy*). Niezależnie od wielkości usuniętego mięszu piersi, konieczne jest uzyskanie „wolnego” marginesu zdrowych tkanek wokół raka. Napromienianie piersi, jako główny czynnik zmniejszający ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego, pozostaje integralną częścią BCT. Leczenie wyłącznie chirurgiczne obciążone jest ryzykiem nawrotu miejscowego rzędu 35%, w porównaniu do 10% u chorych poddanych uzupełniającemu napromienianiu piersi [1-3]. Standardową dawką napromieniania zajętej piersi jest 50 Gy. Zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych w wyniku podwyższenia dawki w obszarze łoży po usunięciu guza – dpro-

mienianie łoży (ang. *boost*), szczególnie u młodszych chorych, potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 5318 chorych w stopniu T1-2, N0-1, M0 [4]. W badaniu tym chore, po wykonaniu oszczędzającego zabiegu operacyjnego, usunięciu pachowych węzłów chłonnych i napromienianiu piersi dawką 50 Gy, przydzielano losowo do napromieniania dodatkową dawką 16 Gy na obszar łoży po guzie lub do obserwacji. Dawkę tę podawano w formie wiązki zewnętrznej lub brachyterapii śródtkankowej (BT). W tym drugim przypadku napromieniana objętość obejmowała łożę guza z 1,5 lub 3 cm marginesem (odpowiednio chore po całkowitym wycięciu guza oraz chore z nasilonymi zmianami śródprzewodowymi). Podwyższenie dawki związane było z mniejszą częstością nawrotów miejscowych (10,2% w porównaniu z 19,5% w grupie bez *boostu*). Po 5 latach 47% ogółu nawrotów zlokalizowanych było w łoży guza, 9% w bliźnie, 29% poza łożą i 27% – w całej piersi.

Metody wyznaczania łoży po guzie (obszaru objętego dodatkową dawką)

W piśmiennictwie anglojęzycznym obszar łoży po guzie określany jest słowami: *tumor bed*, *lumpectomy site*, *lumpectomy cavity*, *primary tumor site*, *tumor cavity*, *excision cavity*. Obszar objęty dodatkową dawką (ang. *clinical target volume*, CTV) nie zawsze jest ściśle zdefiniowany. Typowy *target* to nieregularnego kształtu obszar, obejmujący łożę po usuniętym guzie z około 1-2 cm marginesem. Ponieważ większość niepowodzeń po BCT występuje w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego, dokładne określenie i wyznaczenie obszaru dodatkowej dawki, niezależnie od sposobu jej podania, ma szczególne znaczenie. W praktyce wyznaczenie tego obszaru bywa trudne i może być obciążone błędem. Najprostszym sposobem wyznaczania położenia łoży jest pozostawienie metalowych znaczników („klipsów”) w ścianach ubytku tkankowego po wycięciu guza. Metoda ta nie jest jednak nadal powszechnie stosowana [5]. Alternatywą jest zlokalizowanie łoży po usuniętym guzie za pomocą badania ultrasonograficznego (USG) lub tomokomputerowego (TK). W codziennej praktyce łoża guza jest często wyznaczana na podstawie danych klinicznych – odtworzenia położenia guza w badaniu klinicznym lub mammograficznym sprzed zabiegu, umiejscowienia stwardnienia miększu piersi oraz pooperacyjnej blizny na skórze, a także makroskopowego i mikroskopowego opisu preparatu pooperacyjnego. Tak wyznaczony obszar może się jednak znacznie różnić od obszaru oznaczonego klipsami lub zlokalizowanego przy użyciu USG i TK [5-12]. W pracy Bedwinek i wsp. [6] u 54% spośród 35 chorych obszar łoży po wyciętym guzie piersi, wyznaczony na podstawie pooperacyjnego stwardnienia miększu z marginesem 2 cm lub położenia blizny z marginesem 3 cm nie obejmował obszaru oznaczonego klipsami. W pracy Perera i wsp. [7] blizna na skórze nie odpowiadała położeniu łoży guza piersi u 11 spośród 12 analizowanych chorych. W materiale Denham i wsp. [8] niezgodność obszaru łoży wyznaczonej na podstawie informacji z zabiegu operacyjnego i położenia blizny z obszarem objętym klipsami dotyczyła 37% badanych przypadków. W innej pracy klinicznie wyznaczony obszar łoży jedynie w 30% przypadków odpowiadał obszarowi wyznaczonemu na podstawie badania TK i położenia klipsów [9]. Harrington i wsp. [10] wykazali, że aż w 68% przypadków pole wiązki elektronowej wyznaczone na podstawie danych klinicznych nie obejmowało obszaru zaznaczonego klipsami. Machtay i wsp. [11] w materiale 316 chorych analizowali różne plany leczenia, wykonane na podstawie położenia blizny z różnej wielkości marginesem. Zależnie od wielkości i kształtu hipotetycznego pola *boostu* elektronowego, dla większości powszechnie stosowanych

pól w 20-50% przypadków obszar napromieniania nie odpowiadał położeniu klipsów. W pracy Sedmayera i wsp. [12] u 52% chorych konieczna była weryfikacja wyznaczonego „klinicznie” obszaru *boostu* w stosunku do położenia klipsów, a u chorych z dużym rozmiarem piersi odsetek ten wynosił aż 79%. Autorzy nie obserwowali różnic położenia klipsów na radiogramach wykonanych po zabiegu usunięcia guza i po zakończeniu brachyterapii. De Biase i wsp. [5] porównali obszar łoży, wyznaczony na podstawie badania klinicznego, mammografii, opisu zabiegu, wyniku mikroskopowego preparatu i położenia blizny, z łożą widoczną w obrazie USG. W 87% przypadków „klinicznie” wyznaczony obszar łoży był mniejszy co najmniej w jednym wymiarze w stosunku do obszaru widocznego w USG. Dodatkowo śródoperacyjna USG wykazała zbyt płytkie położenie dolnej palisady igieł do brachyterapii w stosunku do wewnętrznej (od strony ściany klatki piersiowej) granicy łoży u 7 spośród 9 badanych chorych. W badaniu tym aplikacje wykonywano przy użyciu plastikowego imadła, a *target volume* definiowano jako objętość obejmującą łożę guza z 1-2 cm marginesem. W materiale tym klipsy umieszczono śródoperacyjnie u 37% chorych. W opinii autorów tego doniesienia USG stanowi bardzo dobrą metodę pooperacyjnej weryfikacji łoży, pod warunkiem, że ocena ta jest wykonywana przed upływem 8 tygodni od zabiegu. Kuske i wsp. [13] opisali nowatorską metodę lokalizacji łoży tuż przed wprowadzeniem igieł do brachyterapii, poprzez podanie do niej środka kontrastowego pod kontrolą USG. Metoda ta pozwala poprawić dokładność umieszczenia prowadnic do brachyterapii, jednak ma charakter inwazyjny i jest kosztowna. Podobnie, stosowanie wstępnego planu leczenia brachyterapii (ang. *preplanning*) z wykorzystaniem położenia klipsów, obrazów TK i znaczników na skórze, mimo poprawy dokładności aplikacji, wydaje się być zbyt pracochłonne w rutynowym postępowaniu [14].

Dodatkową trudnością w lokalizacji łoży po wycięciu raka piersi może być różnorodność stosowanych technik operacyjnych (zeszycie lub pozostawienie ubytku tkankowego, stosowanie materiałów hemostatycznych, pozostawienie drenu). Miejscowe warunki anatomiczne mogą być szczególnie zmienione w przypadku stosowania równoczesnej rekonstrukcji piersi z użyciem własnych tkanek chorej. Wpływ tych czynników nie jest dotychczas dobrze poznany.

Niezależnie od dużej wartości lokalizacyjnej umieszczenia klipsów w łoży guza, znaczenie tej metody dla uzyskania miejscowego wyleczenia pozostaje przedmiotem dyskusji [15, 16]. Fein i wsp. [15] analizowali grupę 1364 chorych na raka piersi, poddanych wycięciu guza piersi, operacji węzłowej i uzupełniającej radioterapii, obejmującej także *boost* (elektrony lub fotony w dawce 14-20 Gy). W badaniu tym u 57% kobiet wykonano powtórne wycięcie miększu, a u 41% pozostawiono klipsy (grupy chorych z klipsami i bez klipsów były porównywalne). Planowanie radioterapii odbywało się na podstawie obrazu TK. Paradoksalnie, odsetek nawrotów miejscowych raka w grupie chorych bez zastosowania i z zastosowaniem klipsów wynosił po 5 latach odpowiednio 2% i 5%, a po 10 latach 5% i 11% ($p=0,01$). W grupie z pozostawionymi klipsami nawroty raka obserwowano częściej u chorych, u których nie stosowano leczenia uzupełniającego, bez przerzutów do węzłów chłonnych, z nieznanym stanem marginesów, poddanych jednemu zabiegowi wycięcia oraz z guzem położonym w zewnętrznych kwadrantach. Po wyłączeniu z analizy jednego operatora, w odniesieniu do którego margines preparatu był nieznaną aż w 48% przypadków, a nawroty raka obserwowano u 21% chorych (w porównaniu z 6% u innych operatorów), zastosowanie klipsów nie miało jednak znamiennej wpływu na odsetki nawrotów.

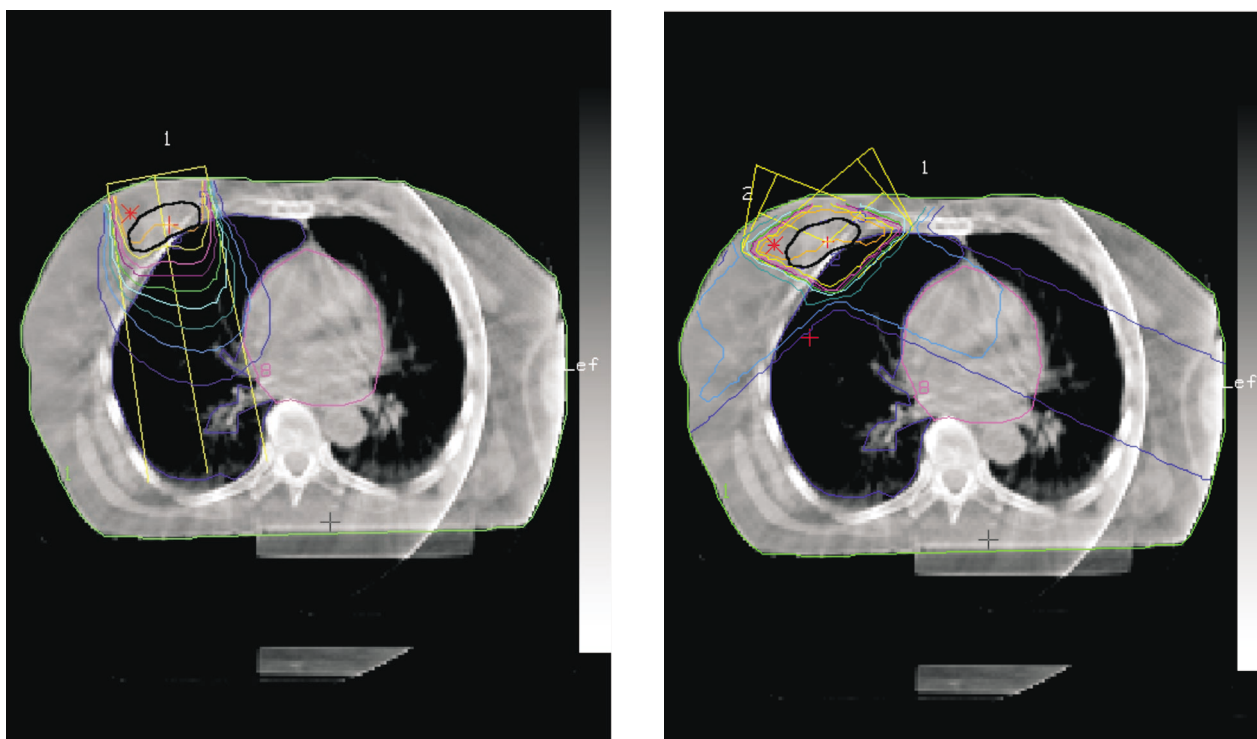
Metodami obciążonymi najmniejszym ryzykiem popełnienia błędów przy wyznaczaniu obszaru dodatkowej dawki wydają się być śródoperacyjne umieszczenie prowadnic do BT w obszarze łoży (z aplikacją izotopu w czasie zabiegu lub w ciągu kilku następnym dni) lub śródoperacyjne napromienianie otwartej łoży wiązką elektronów lub fotonów o niskiej energii [17, 18]. Dodatkowymi zaletami tych metod jest skrócenie całkowitego czasu le-

czenia oraz, w przypadku brachyterapii, uniknięcie kolejnego znieczulenia. Poza ograniczoną dostępnością, ich wadą jest brak ostatecznego wyniku badania mikroskopowego (w szczególności marginesów preparatu operacyjnego) w momencie przeprowadzania leczenia.

Sposób podwyższania dawki w obszarze łoża po usuniętych guzie piersi

Dodatkową dawkę na łożę po guzie (najczęściej 10-20 Gy) podaje się za pomocą wiązki elektronów (o energii 9 MeV lub częściej 12 MeV), brachyterapii oraz – najrzadziej – wiązki fotonów (Ryc. 1). Poza względami praktycznymi (dogodność, koszty leczenia i dostępność aparatu-

lających na ich równoczesne osiągnięcie bywa trudne. Oprócz szeregu czynników, takich jak lokalizacja i wielkość ogniska pierwotnego, objętość usuniętych tkanek, technika radioterapii i dawka frakcyjna, wpływ na ostateczny efekt estetyczny może mieć także metoda radioterapii, dawka oraz wielkość obszaru objętego *boostem* [19-22]. Wykazano, że efekt estetyczny brachyterapii okołoperacyjnej (ze śródoperacyjnym wprowadzeniem prowadnic) i brachyterapii zastosowanej po zakończeniu napromieniania wiązką zewnętrzną jest podobny [21]. Podanie wyższych dawek (30 Gy) brachyterapii o niskiej mocy na zwiększony obszar pozwala uzyskać dobry efekt estetyczny jedynie u 38% chorych [22].



Ryc. 1. Przykładowy rozkład dawki dopromieniania łoża po guzie (ang. *boost*) w leczeniu oszczędzającym pierś przy użyciu wiązki elektronów 16 MeV D_{boost} 15 Gy/80% (A) i wiązki fotonów X 6 MV D_{boost} 15 Gy/100% (B)

Figure 1. An example of dose distribution used to boost tumor bed in breast conserving therapy with the use of electrons 16 MeV D_{boost} 15 Gy/80% (A) and tangential fields X 6 MV D_{boost} 15 Gy/100% (B)

tery), wybór metody zależy głównie od położenia guza w piersi. Brachyterapia, w porównaniu z wiązką elektronową, pozwala zmniejszyć dawkę integralną oraz dawkę na skórę i mięsz płucny, a także łatwiej uzyskać wysoką dawkę w głębi mięszu piersi. Korzyści stosowania brachyterapii, szczególnie w przypadkach guzów głęboko położonych w dużych piersiach, potwierdzono w analizie dozymetrycznej z użyciem fantomów piersi [19]. Typowy dla brachyterapii wysoki gradient dawki wiąże się jednak, w przypadku nieprawidłowego umiejscowienia implantu, z niebezpieczeństwem przesunięcia obszaru wysokiej dawki poza łożę guza piersi.

Obok wyleczenia miejscowego, u chorych poddawanych BCT, istotne znaczenie ma uzyskany efekt estetyczny. Te dwa cele niejednokrotnie są sobie przeciwstawne, a określenie optymalnej dawki i techniki leczenia, pozwala-

Podsumowanie

Podwyższenie dawki w obszarze łoża po guzie piersi u chorych poddanych BCT pozwala uzyskać wyższe odsetki wyleczeń miejscowych. Umieszczenie metalowych znaczników w ścianach łoża po usuniętych guzie pozostaje najprostszym sposobem wyznaczenia obszaru dodatkowej dawki. Wyznaczenie tego obszaru jedynie na podstawie danych klinicznych stwarza ryzyko popełnienia istotnego błędu. Dokładniejszą metodą jest zlokalizowanie łoża guza na podstawie badania ultrasonograficznego. Szczególnie wysoką dokładność leczenia zapewnia śródoperacyjne umieszczenie aplikatorów do brachyterapii lub śródoperacyjne napromienianie łoża guza wiązką zewnętrzną. Upowszechnianie się BCT u chorych na wczesnego raka piersi stwarza konieczność standaryzacji procedury podwyż-

Tab. I. Wybrane zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii dotyczące leczenia śródtkankowego chorych na raka piersi z zastosowaniem BCT (wg Nag i wsp. [23])

Table I. Selected recommendations by American Brachytherapy Society concerning interstitial brachytherapy in breast cancer patients managed conservatively

Zalecenia

1. Przy wyznaczaniu CTV zaleca się margines 2 cm wokół łoży po guzie, o ile pozwala na to odległość od skóry i ściany klatki piersiowej.
2. Zaleca się pozostawienie metalowych klipsów w ścianie łoży po usuniętym guzie, bowiem ich obecność ułatwia lokalizację implantu oraz ocenę jakości założenia.
3. Zaleca się stosowanie co najmniej dwupłaszczyznowego implantu (implant jednopłaszczyznowy dopuszcza się, jeśli grubość *targetu* nie przekracza 2 cm).
4. Prawidłowo położona prowadnica powinna sięgać od 1 do 2 cm na zewnątrz od granicy CTV.
5. Zaleca się właściwy plan leczenia tj. obejmujący jednorodną dawkę cały obszar CTV oraz dokonanie oceny jakości implantu za pomocą dostępnych wskaźników (ang. *uniformity*, *quality*, *homogeneity index*) i histogramu dawka-objętość.
6. Zalecana dawka w obszarze CTV wynosi 10-20 Gy a moc dawki 30-70 cGy/godzinę (lub dawki równoważne dla źródeł wysokiej mocy).

Objaśnienia: CTV – ang. *clinical target volume*

szenia dawki w obszarze łoży po usuniętym guzie piersi. Odnośnie brachyterapii uczyniło to Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii (Tab. I) [23].

Dr med. Krystyna Serkies
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna Gdańsk
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: onkol@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Clark RM, Whelan T, Levine M i wsp. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
2. Fisher B, Redmond CK, Poisson R i wsp. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-8.
3. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M i wsp. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
4. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P i wsp. for the 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: 1378-87.
5. DeBiose DA, Horwitz EM, Martinez AA i wsp. The use of ultrasonography in the localization of the lumpectomy cavity for interstitial brachytherapy of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 755-9.
6. Bedwinek J. Breast conserving surgery and irradiation: the importance of demarcating the excision cavity with surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 675-9.
7. Perera F, Chisela F, Engel J i wsp. Method of localization and implantation of the lumpectomy site for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 4: 959-65.
8. Denham JW, Hamilton CS, Cross P. Breast conservation, the problem of treating the excision site effectively: Physical criteria for the choice of technique used. *J Clin Oncol* 1991; 3: 250-6.
9. Regine WF, Ayangar KJ, Komarnicky LT i wsp. Computer-CT planning of the electron boost in definitive breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 121-5.
10. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P i wsp. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: A qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 579-84.
11. Machtay M, Lanciano R, Hoffman J i wsp. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 43-8.
12. Sedmayer F, Rahim HBK, Kogelnik HD i wsp. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1133-9.
13. Kuske RR. Breast brachytherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 543-58.
14. Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM i wsp. Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 629-35.
15. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL i wsp. Does the placement of surgical clips within the excision cavity influence local control for patients treated with breast-conserving surgery and irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 1009-17.
16. Morrow M. Improving local control in breast conserving therapy: To clip or not to clip? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 1173-4.
17. Perera F, Engel J, Holliday R i wsp. Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 1997; 65: 263-8.
18. Veronesi U, Orecchia R, Luini A i wsp. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2178-83.
19. Sarin R, Dinshaw KA, Skrivastava SK i wsp. Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 285-92.
20. Vrieling C, Collette L, Fourquet A i wsp. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmesis outcome in the EORTC „boost versus no boost” trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 677-85.
21. Pieters BR, Hart AA, Russell NS i wsp. A comparison in cosmetic outcome between per-operative interstitial breast implants and delayed interstitial breast implants after external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67: 159-64.
22. Resch A, Potter R, van Limbergen E i wsp. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63: 47-58.
23. Nag S, Kuske RR, Vicini FA i wsp. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. *Oncology* 2001; 15: 195-202.

Otrzymano: 7 października 2003 r.
Przyjęto do druku: 23 marca 2004 r.