ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ЛЯВА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА – ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТЕХНИКА С АВТОМАТИЧНО АПАРАТНО КОНТРОЛИРАНО ЗАДЪРЖАНЕ НА ДИШАНЕТО В ДЪЛБОК ИНСПИРИУМ

Теодора Гуглева, Елица Енчева

Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение
Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна

RADIATION THERAPY OF LEFT-SIDED BREAST CANCER: APPLICATION OF DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD TECHNIQUE (DIBH) WITH ACTIVE BREATHING CONTROL (ABC)

Teodora Gugleva, Elitsa Encheva

Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy
Clinic of Radiotherapy, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Следоперативното лъчелечение (ЛЛ) заема важна част от лечението при карцинома на млечната жлеза (КМЖ), тъй като намалява риска от рецидив и редуцира риска от онкологична смърт. Това поставя проблемите, свързани с дългосрочната токсичност и по-конкретно късната сърдечна токсичност. Целта на статията е да представи приложението на техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум (ААКЗДДИ) посредством приложение на ABC системата при жени, подлежащи на следоперативно ЛЛ за КМЖ с лява локализация. В периода м. 04.2017 г. – м. 07.2022 год. в Клиниката по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна при 100 пациентки се проведе адювантно ЛЛ с DIBH, с ABC система по повод лява локализация на КМЖ. Приложението на техниката в клиниката по ЛЛ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и получените резултати от това показват, че приложението на техниката с ААКЗДДИ с ABC система редуцира реализираната доза в сърцето, в сравнение с ЛЛ при свободно дишане. Тези резултати корелират с публикуваните до момента проучвания по темата.

ABSTRACT

Adjuvant radiotherapy (RT) is an important part of breast cancer treatment, as it reduces the risk of recurrence and the risk of oncological death. This raises the issue of long-term toxicity, specifically late cardiac toxicity. The aim of the article is to present the breath-hold technique (DIBH) using the active breathing coordinator (ABC) in women undergoing adjuvant radiotherapy for left breast cancer. In the period of April 2017–July 2022, in the Clinic of Radiotherapy at St. Marina University Hospital in Varna, 100 patients underwent adjuvant RT with DIBH, using the ABC for left breast cancer. The application of the technique and the obtained results show that the application of DIBH with ABC reduces the mean heart dose compared to RT during free breathing. These results corroborate published studies on the subject to date.

Keywords*: radiotherapy, left-sided breast cancer, cardiac toxicity, application of deep inspiration breath hold (DIBH) with active breathing coordinator (ABC)*

Ключови думи: *лъчелечение, карцином на млечна жлеза с лява локализация, сърдечна токсичност, приложение на техника на автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум*

ВЪВЕДЕНИЕ

В България през 2017 г. са диагностицирани 3491 жени с карцином на млечна жлеза (КМЖ), като при 441 от тях е локализиран в централната част на млечната жлеза (МЖ), при 549 – във вътрешните квадранти на МЖ, при 1807 – във външните квадранти на МЖ, при 3 в аксиларно удължение на МЖ и при 694 – в повече от един или неуточнен квадрант на МЖ (11). Локализацията на КМЖ заема важно място в лечението както за преценка облъчване на парастернални лимфни възли, така и за техниката на облъчване. Следоперативното ЛЛ заема важна част от лечението при КМЖ, тъй като намалява риска от рецидив и редуцира риска от онкологична смърт (1). Подобрената преживяемост поставя проблемите, свързани с дългосрочната токсичност и по-конкретно късната сърдечна токсичност, тъй като сърцето е един от органите в риск при облъчване на КМЖ. Предвид близостта му с PTV (планирания мишенен обем), особено при лява локализация на КМЖ, то е изложено на нежелано облъчване, което води до развитие на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) след години. Рискът от сърдечни заболявания и коронарни събития се увеличава с 4-7% за всяко увеличение на средна доза в сърцето с 1 Gy, което води до извода, че няма минимална доза, под която няма риск от сърдечно увреждане (9). Така възниква необходимостта от създаване на техники на облъчване, които да минимизират дозите в органите в риск. Една от тези техники е облъчване при дълбок инспириум, когато белият дроб е раздут и гръдната стена и/или млечната жлеза са съответно максимално отдалечени от сърцето и сърдечните структури. Прилагат се различни техники в практиката с доброволно задържане на въздуха (vDIBH) и с апаратно контролирано задържане (DIBH). Техниката vDIBH със системата на Varian RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, САЩ) (4) използва инфрачервена камера и маркери, поставени върху гръдния кош пациента, който е инструктиран да задържи дъха си в определени точки на цикъла на дишане. Маркерите проследяват движението на гръдния кош при дишане, но често външната позиция не отговаря на вътрешната анатомия. Затова е разработена и техника DIBH, използваща системата Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD).

ЦЕЛ

Целта на статията е да представи приложението на техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум (ААКЗДДИ) посредством приложение на ABC системата при жени, подлежащи на следоперативно ЛЛ за КМЖ с лява локализация, с цел редукция на дозата в сърцето и сърдечните структури, в Клиниката по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

През месец април 2017 г. в Клиниката по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, се приложи за първи път в българската лъчетерапевтична практика техниката с ААКЗДДИ с ABC система. На тази техника на облъчване подлежат жени с КМЖ с лява локализация, показани за ЛЛ, с дясна локализация и показания за облъчване и на парастернални лимфни възли и пациентки с двустранен КМЖ.

Посредством системата ABC се отчита и възпроизвежда обемът на задържания въздух от пациентката (съответно и вътрешната анатомия на органите в риск и мишенните обеми) и дихателните движения на пациентката се синхронизират с облъчването на линейния ускорител. То се стартира автоматично, когато пациентът задържи дишането си в инспириум за време, индивидуално определено (обикновено 20–30 сек) и при достигане на предварително зададения обем въздух, и се преустановява при възстановяване на дишането. Процедурата и устройство на системата са описани детайлно в друга публикация (2).

При първоначалния консулт пациентът се информира и се запознава с процедурата и се преценява способността на пациентката да провежда ЛЛ с ААКЗДДИ.

При постъпване в клиниката на пациентките се провежда подробен инструктаж, запозна-

ват се със системата, уточняват се индивидуалните параметри – капацитетът на белите дробове, възможността за задържане на въздуха, както и позициониране на тялото им по максимално удобен начин. Провежда се локализационна компютърна томография (КТ) при свободно дишане и локализационна КТ в състояние на задържано дишане. КТ образите се импортират в планираща система Monaco и следва анатомотопографското планиране – контурират се органите в риск и мишенните спрямо RTOG (Breast cancer atlas for radiation therapy planning). При предхождаща квадрантектомия, клиничният мишенен обем (CTV) включва остатъчната тъкан на млечната жлеза, а при мастектомия – гръдната стена. Понеже АВС системата осигурява и обездвижване на торакса, прилаганата осигурителната зона от CTV до PTV е 5 мм. Органите в риск, които се контурират, са сърце, лява камера, лява предна десцендентна коронарна артерия (LAD), белият дроб – ляв, десен и общ, миелон, трахея, хранопровод, брахиален плексус, контралатерална гърда. Сърцето се контурира заедно с перикардния сак, aLAD – от началото на предния интервентрикуларен жлеб до върха на сърцето.

Обикновено се предписва ООД от 50 Gy в 25 фракции, всяка с ДОД 2 Gy. Жени на възраст под 50 години и провели квадрантектомия провеждат свръхдозиране (буст) в областта на туморното ложе до 60 Gy. Бустът може да е последователен, т.е. след реализиране на ООД от 50 Gy, но може и да е едновременен – предписват се 28 фракции, като за млечната жлеза се реализира ДОД 1,8Gy, а за областта на туморното ложе се реализира ДОД 2,25Gy. При патологично ангажирани лимфни възли или тумор над 5 см се облъчват и регионални лимфни възли с ДОД 2Gy или 1,8Gy до ООД 50Gy, или съответно 50,4Gy.

Прилагат се VMAT и IMRT техники на облъчване. Чрез техниката VMAT може да бъде постигнато максимално конформално разпределение на дозата, независимо от формата на туморния обем, при максимално съхранение на органите в риск. Геометрията се състои в две срещуположни тангенциални арки с дължина между 60° и 70° и една полуарка с дължина около 220°, която обхваща целия обем. Тангенциалните арки са разположени така, че минимално да засягат срещулежащата гърда и прилежащата околна здрава тъкан. Изоцентърът на плана е избран индивидуално за всеки пациент спрямо геометрията на обема за облъчване. За да се компенсира нееднаквото вдишване при отделните пациенти, се използва функцията „autoflash“, която разширява полето с 2 см около мишенния обем само в посока извън пациента. Дозиметричните планове са индивидуално анализирани за всяка пациентка и целта е планираният мишенен обем да е покрил с 95% изодозната линия (принципите на ICRU50), а сърцето и съответно лява камера и aLAD да получат възможно най-ниски средни и максимални дози. При дозиметричното планиране са приложени следните констрейни:

- при VMAT: ляв (ипсилатерален) бял дроб V20Gy </=20%, десен (контралатерален) бял дроб Dmean </=5Gy, бял дроб общ V20Gy </=20%, сърце V25Gy </=10%, лява камера V20Gy </=20%, лява десцендентна артерия V20Gy</=20%, трахея Dmax </=50Gy, дясна млечна жлеза V5Gy </=15%, миелон Dmax</=50Gy, брахиален плексус Dmax </=50Gy, хранопровод V35Gy </=40%.
- при 3D: ипсилатерален бял дроб: при облъчване на гърда V20Gy </=15%, V10Gy </=35%, V5Gy </=50%, сърце V50%</=10см3, средна доза </=4Gy; при облъчване на гърда с надключие: V20Gy</=30%, V10Gy </=50%, V5Gy </=65%.

Цели се 95% от обема на PTV за МЖ/гръдната стена и за лимфните възли да бъде покрит минимум с 95% от дозата. Терапията се провежда на линеен ускорител Elekta Versa HD, съвместим с АВС система, чиято дейност автоматично се синхронизира с дихателните движения на пациентите. Всички пациенти са облъчени с 6 MV, като това е енергия, масово използвана в практиката. Пациентът се позиционира по знаци от локализационния КТ, а верификация на позицията му се прави с помощта на системата за триизмерна образна визуализация XVI (Elekta VersaHD). Облъчването се извършва само в състояние на задържано дишане. При готовност пациентката натиска бутон, разположен в дясната ръка, и поема дълбоко въздух. След като е достигнала необходимия праг, пневматичните клапи в спирометъра се затварят, което предпазва пациента от издишване или вдишване извън изискания праг. Освобождаването на бутона прекъсва задържането на дишане и апаратът автоматично се изключва при възстановени дихателните движения, тъй като АВС системата е свързана с него.

РЕЗУЛТАТИ

В периода м.04.2017 г. – м. 07.2022 г. в Клиниката по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна при 50 пациентки (50%) се проведе адювантно ЛЛ с DIBH, с АВС система по повод лява локализация на КМЖ след проведена мастекто-

мия с аксиларна лимфна дисекция. При 39 от тях (78%) са доказани хистологично ангажирани аксиларни лимфни възли, което наложи облъчване на регионален лимфен басейн (РЛБ) – аксиларни, супра-, инфраклавикуларни лимфни възли. В същия период от време 50 пациентки (50%) проведоха адювантно ЛЛ с DIBH, с АВС след квадрантектомия с аксиларна лимфна дисекция. При 20 от тях (40%) е доказано хистологично ангажиране на лимфните възли, което налага облъчване на РЛБ. Средната възраст на всички пациентки е 55 год., а при 46 от тях (46%) – данни за придружаващо заболяване хипертонична болест или захарен диабет, или и двете. При останалите 54 от тях (54%) липсват придружаващи заболявания. По отношение на разпределението по стадии е както следва: 31 пациентки (31%) са били в стадий I, 46 (46%) – II стадий, 23 (23%) – III стадий. Разпределението по локализация на първичната туморна формация е следното: при 56 (56%) пациентки – латерален квадрант, при 13 (13%) – медиален квадрант, при 12 (12%) централен квадрант, при 15 (15%) – в повече от един квадрант, а при 4 (4%) – липсва конкретна информация в оперативния протокол. Неоадювантна ХТ е приложена на 23 (23%) пациентки, адювантна ХТ – при 56 (56%), а при 21 (21%) – не е приложена ХТ. Използваната техниката на облъчване е VMAT, единствено при 3 пациентки е използвана IMRT. При 52 (52%) пациентки след квадрантектомия е облъчена ЛМЖ, а при 19 (36,5%) от тях е проведен буст – при 12 (63,2%) последователен и при 7 (36,8%) едновременен. При 60 жени (60%) се проведе облъчване на регионалните лимфни възли, като при 39 (65%) от тях са облъчвани парастернални лимфни възли. Техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането се понася добре от пациентките. При всички пациентки се постигна максимално конформално дозно разпределение, като 95% от PTV е покрит с 95% изодозна линия на МЖ, а за РЛБ – 95%-98% изодозна линия. Средната сърдечна доза е 9,7 Gy, а 3,2% от обема на сърцето получават 25Gy. Средно 3,38% от обема на лява камера получава 20Gy .

Продължителността на процедурата на машината за облъчването е около 35-40 мин, а всяко задържане на дишането е за средно време 20-30 сек и обемът на въздуха в белите дробове е средно 1,8 см³.

ДИСКУСИЯ

Osman S. et al. (7) сравняват двете техники на облъчване при ЛЛ на КМЖ с лява локализация: 3Д конформално ЛЛ (3D-CRT) и обемно модулирано ротационно ЛЛ (VMAT), съответно при свободно дишане (FB) и при доброволно задържано дишане (vmDIBH). Авторите докладват, че плановете с техника VMAT превъзхождат плановете с 3D-CRT техника по отношение максималната доза в планирания мишенен обем, покритието на парастерналните лимфни възли, както и реализираната доза в прилежащия бял дроб и общия бял дроб – структурата, обединяваща двата бели дроба (7). Средната доза, реализирана в сърцето, е подобна при 3DCRT (vmDIBH) и VMAT(FB). Но приложението на VMAT и vmDIBH показват редукция на сърдечната доза. Тя се наблюдава в случаите, когато средната сърдечна стойност е над 3,2 Gy при използване на 3D-CRT, FB техника. При стойности, по-ниски от 3,2 Gy, при 3D-CRT използването на техниката VMAT повишава средната сърдечна доза. Данните показват, че VMAT подобрява покритието, намалява дозата на сърцето и намалява необходимия брой на мониторни единици (MUs) и следователно времето за облъчване (6,8). Докладва се и леко увеличение на контралатералната белодробна доза при VMAT, но дозата остава приемливо ниска (5).

Osman S. et al (7) докладват, че средната сърдечна доза при използване на техника VMAT и vmDIBH е 4,1 ±1,4 Gy, а 2,1 ±2,4% от обема на сърцето получават 20 Gy. Данните от приложението на VMAT и DIBH в Клиниката по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна показват, че средната сърдечна доза е 9,7 Gy, а 3,2% от обема на сърцето получават 25 Gy. При пациентките се наблюдава завишена средна сърдечна доза, което е резултат от постигнато по-добро покритие на PTV. Облъчването на РЛБ и парастернални лимфни възли също води до увеличаване на средната сърдечна доза, но при всички пациентки по-малко от 10% от обема на сърцето получават 25 Gy. Средно 3,38% от обема на лява камера получава 20 Gy .

Основен недостатък при приложението на VMAT е увеличението на средната доза в контралатералната гърда от 2,7 Gy в сравнение с 0,7 Gy при 3D-CRT. Това увеличава риска от лъчево индуцирани вторични онкологични заболявания, който се наблюдава при стойности на средната доза >1 Gy (10), но при жени под 40-годишна възраст (7). При по-възрастни пациентки рискът е обратнопропорционален и техниката VMAT(vmDIBH) може да бъде предпочитаната. Комбинирането на VMAT с vmDIBH се препоръчва и при пациенти с особена анатомия (3).

Европейското дружество по кардиология препоръчва техниките на облъчване да редуцират реализираната доза в сърцето и по-конкретно препоръчва техниката на облъчване при задържане на дишането в дълбок инспириум (12). Тя позволява отдалечаване на сърцето от мишенните обеми и намаляване на дозата в него, без да се компрометира дозовото покритие на мишенния обем. Но не всички пациенти толерират техниката. Тези с дихателна недостатъчност или невъзможност за задържане на въздуха си, както и психически обремененните, са неподходящи. А пациентите със сърдечна патология биха имали най-голяма полза.

ИЗВОД

Приложението на техниката в Клиниката по ЛЛ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и получените резултати от това показват, че приложението на техниката с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум с ABC система редуцира реализираната доза в сърцето, в сравнение с ЛЛ при свободно дишане. Тези резултати корелират с публикуваните до момента международни проучвания по темата. Приложението на техниката с автоматично апаратно задържане на дишането в дълбок инспириум при жени, подлежащи на следоперативно ЛЛ за КМЖ с лява локализация, комбинирана с техника VMAT, се очаква да доведе до редукция на късната токсичност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Darby, S. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 378, 1707-1716, doi:10.1016/ S0140-6736(11)61629-2 (2011)
2. Гуглева Т, Елица Енчева Е, Намаляване на сърдечната токсичност при лъчелечение на карцином на лява млечна жлеза - мисия възможна с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум, Списание МД, Брой 3 (105), Година XV, Юни 2018
3. Haert PM, Pohl F, Weidner K, Groeger C, Koelbl O, Dobler B. Treatment of left sided breast cancer for a patient with funnel chest: volumetric-modulated arc therapy vs. 3D-CRT and intensity-modulated radiotherapy. Med Dosim 2013;38:1–4
4. Kubo H., Len P., Minohara S., Mostafava H. Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center. Med Phys. 2000; 27:346–52 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10718138
5. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose–volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S70–6.
6. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, Vanetti E, Cozzi L. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed field intensity modulated therapy. Radiat Oncol 2009;4:27.
7. Osman S., Hol S., Poortmans Ph., Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation, Radiotherapy and Oncology 112 (2014) 17–22.
8. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:287–95.
9. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. Radiother Oncol (2012) Radiother Oncol (2012) 103:133–42.10.1016/j.radonc.2012.02.008; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391054
10. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1021–30
11. Университетска специализирана болница за активно лечение по онкология University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology Български национален раков регистър Bulgarian National Cancer Registry; Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017; Том XXVI 2020;
12. Zamorano J, Lancellotti P, Muñoz D et al.2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801.

Адрес за кореспонденция:
Теодора Стоянова Гуглева
Клиника по лъчелечение
УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: teodora_gugleva@abv.bg