

Redukcja dawki w sercu u pacjentek z lewostronnym rakiem piersi napromienianych na głębokim wdechu.

Wstępne doświadczenia Zakładu Teleradioterapii
Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Dorota Dupla, Maciej Raczkowski, Katarzyna Konat, Grzegorz Nowakowski,
Tomasz Siudziński, Magdalena Sadowska, Adam Maciejczyk, Marzena Janiszewska

Toksyczność kardiologiczna radioterapii

- Ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych u pacjentek z rakiem piersi poddanych radioterapii jest o 27 % wyższe niż u chorych nie naświetlanych. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
- Ryzyko powikłań choroby wieńcowej (zawał, śmierć z powodu zawału serca) rośnie liniowo wraz ze wzrostem dawki średniej w sercu o 7,4%/1Gy. Ryzyko powikłań kardiologicznych zwiększa się po 5 latach od zakończenia radioterapii i wykazuje stałą tendencję wzrostową. Sarah C. Darby, Ph.D., Marianne Ewertz, Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. The New England Journal of Medicine march 14, 2013 vol. 368 no. 11

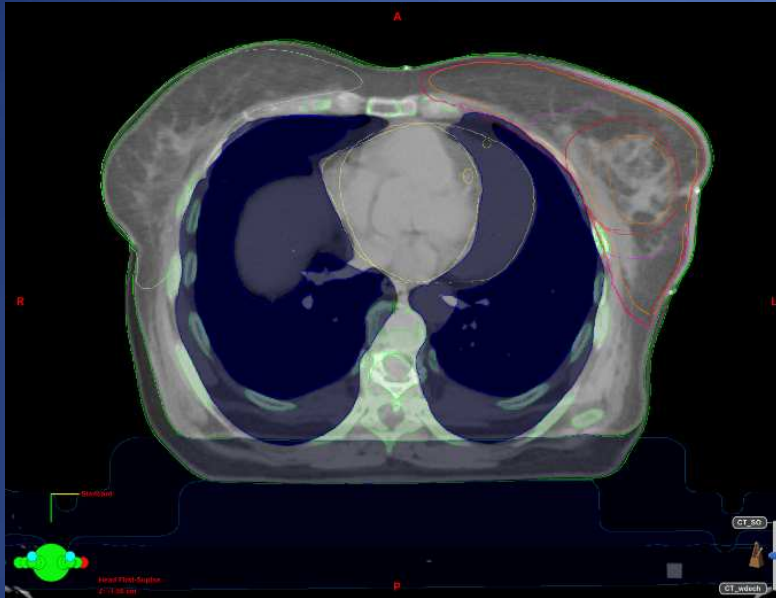
Cel pracy

- Ocena redukcji dawki w sercu, oraz tętnicy wieńcowej u pacjentek z lewostronnym rakiem piersi napromieniowanych na głębokim wdechu kontrolowanym za pomocą systemu RPM.

Ruchy klatki piersiowej w czasie głębokiego wdechu widoczne na KT lokalizacyjnym



Zmiana kształtu i położenia serca w trakcie głębokiego wdechu



Objętość płuca w czasie swobodnego oddechu 1200 ml

Objętość płuca w trakcie głębokiego wdechu 3200 ml

Zwiększenie objętości płuc powoduje:

1. kompresję serca – zmiana kształtu na bardziej wydłużony
2. przesunięcie serca za przeponą w dół w kierunku jamy brzusznej
3. odseparowanie serca od ściany klatki piersiowej przez rozprężone płuco

Materiał

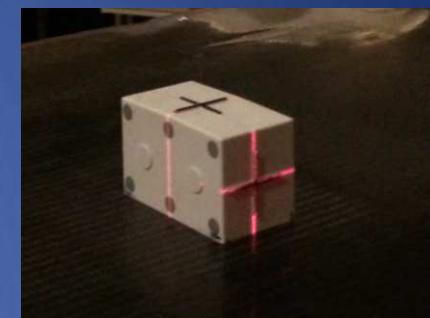
wiek	54,5 (26-71)
Tis	3
T1	29
T2	12
T3	2
T4	2
N0	40
N1	5
N2	1
ca ductale	45
tumor phylodes	1
wznowa	1
adenoides cysticum	1
kwadrantektomia	44
mastektomia	4

48 pacjentek z lewostronnym rakiem piersi leczonych w okresie od 12.2012 do 09.2013

Stosowane dawki:

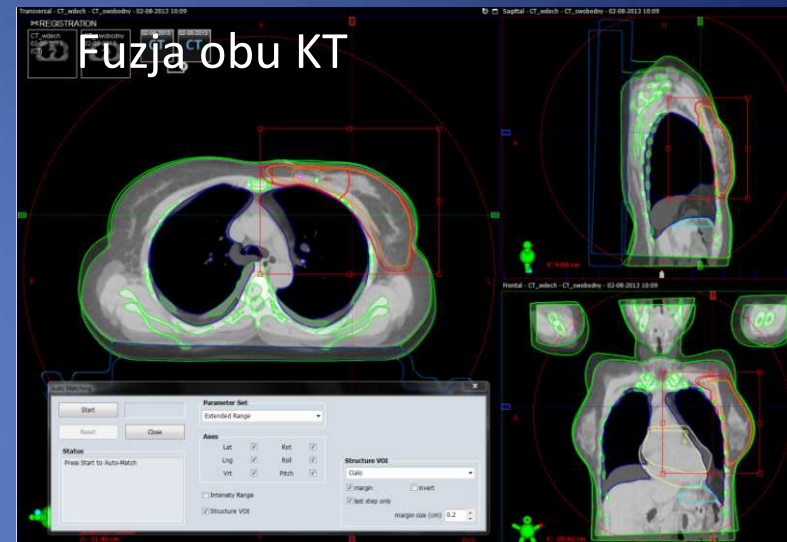
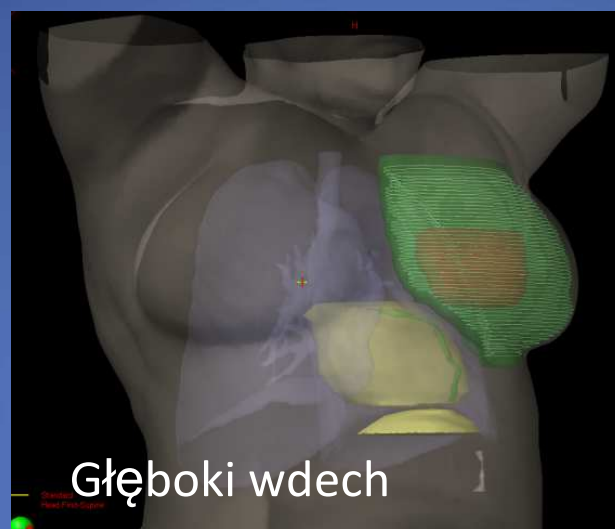
dawka w piersi	50 Gy	44
dawka w ścianie klatki piersiowej	50 Gy	4
dawka w nadobojczu	50 Gy	4
dawka boostu	10-16 Gy	43

Kontrola oddechu za pomocą RPM™ Respiratory Gating System Real-time Position Management™



- 2 tomografie lokalizacyjne;
1. Na swobodnym oddechu
2. Na głębokim wdechu po ustaleniu referencyjnej fazy oddechowej

Opracowanie tomografii lokalizacyjnej



- Kontury: CTV pierś, CTV boost
- PTV pierś: marginesy 0,5 cm, 1 cm margines górny i dolny
- PTV boost marginesy 1,5 cm
- Narządy krytyczne: płuca, serce, lewa tętnica wieńcowa
- Struktury pomocnicze: kopia przepony po stronie lewej
- MARY FENG; Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 1, pp. 10–18, 2011

Technika napromieniania na wdechu



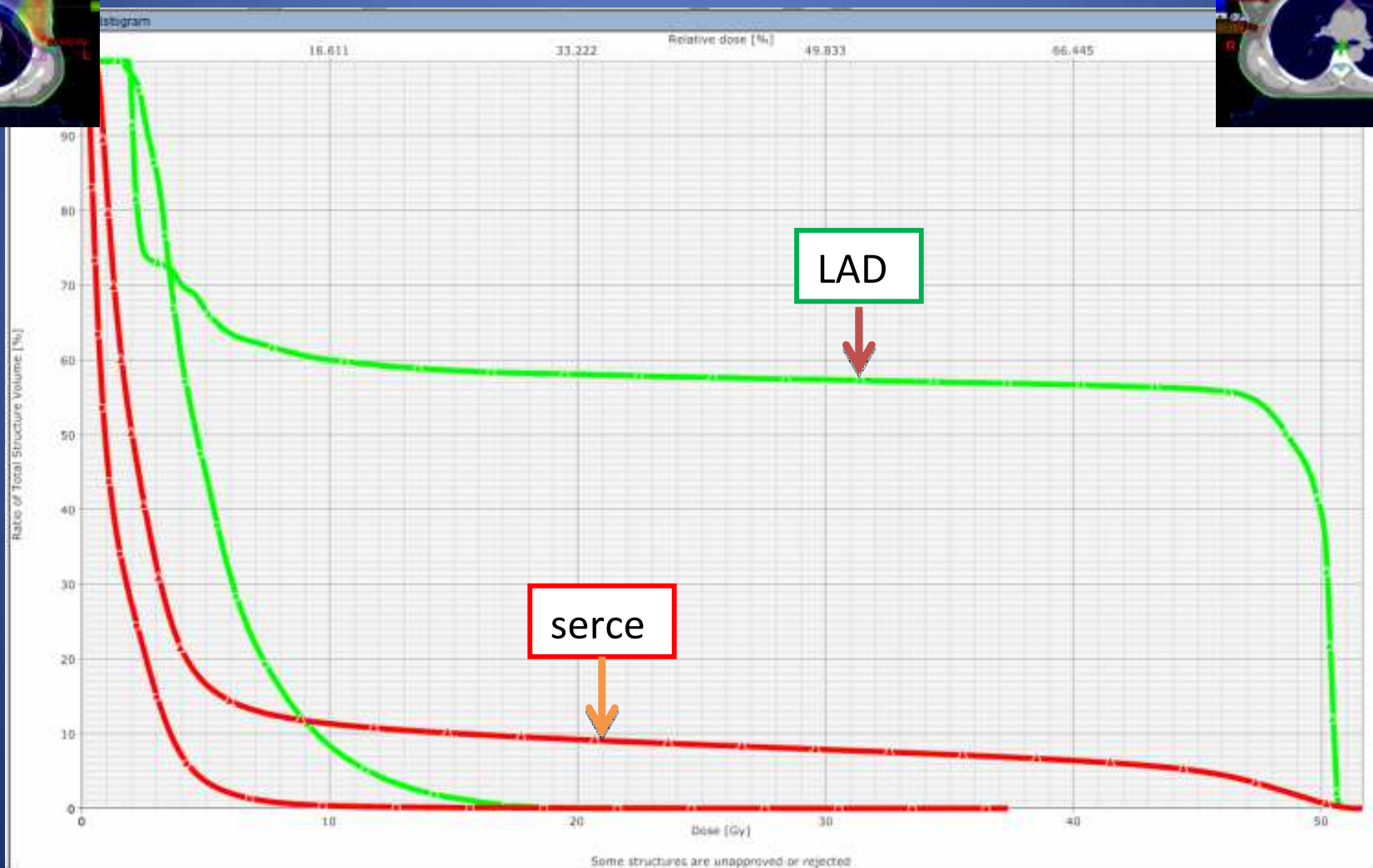
3D/IMRT/SIB:

- pierś 50,4 Gy, boost 60,2 Gy lub 64,4 Gy w 28 frakcjach
- 80% dawki z 2 otwartych pól tangencjalnych
- 20% dawki podano za pomocą 2 pól IMRT kompensujących brak klina w wiązkach tangencjalnych
- 1 dodatkowe pole IMRT w obszar boostu
- TPS ECLIPSE 10.0.36
- Algorytm obliczeniowy AAA

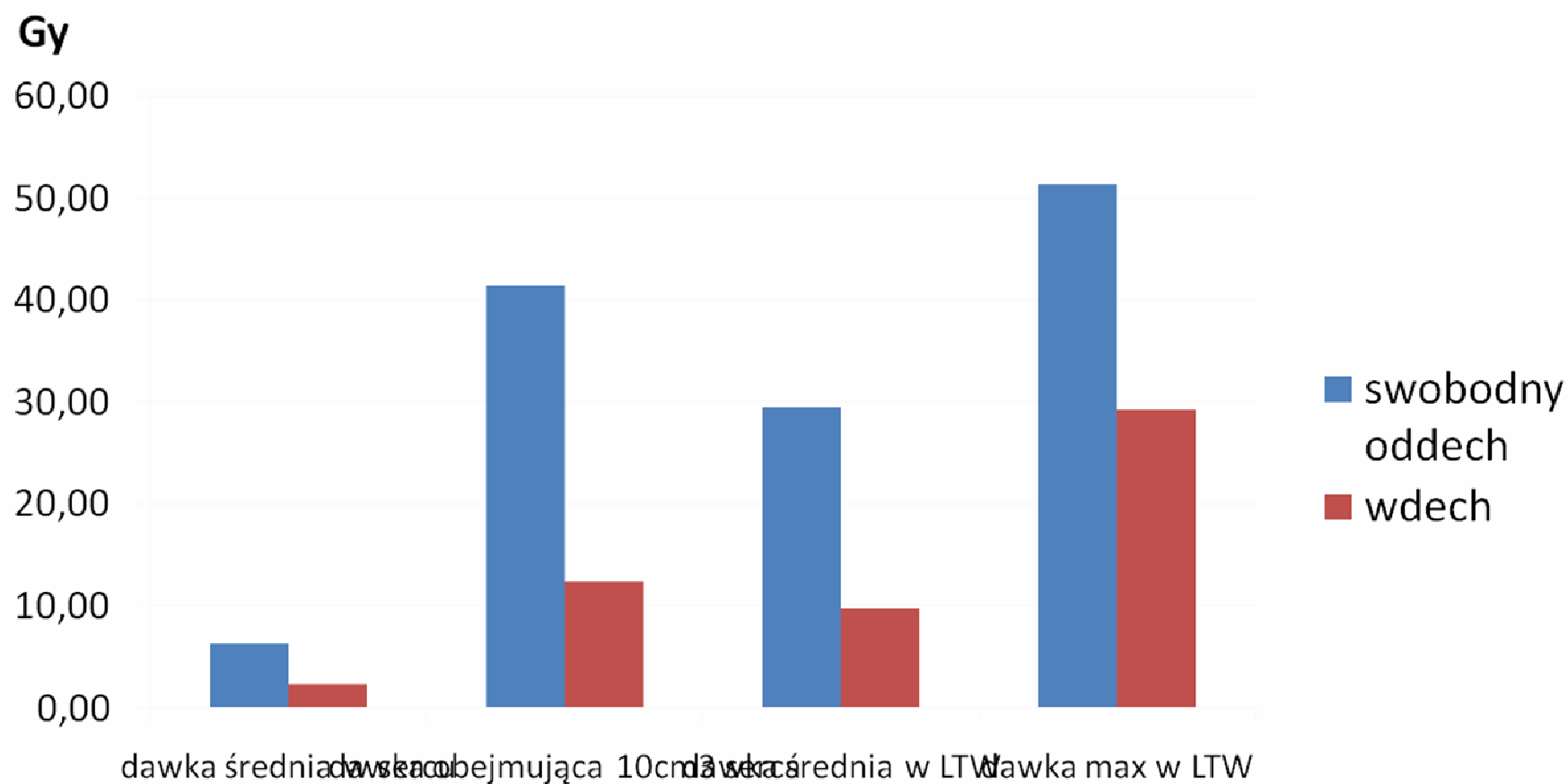
	D min (V98%)	Dmax (V2%)	D50%
PTV pierś	47±1,04 Gy	59±3Gy	51,5±1,2Gy
PTV boost	94,9±1,4%	102,4±1,3%	100,1±0,7%

Gerben R. Borst, M.D., Ph.D., Jan-Jakob Sonke; Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 78, No. 5, pp. 1345–1351, 2010

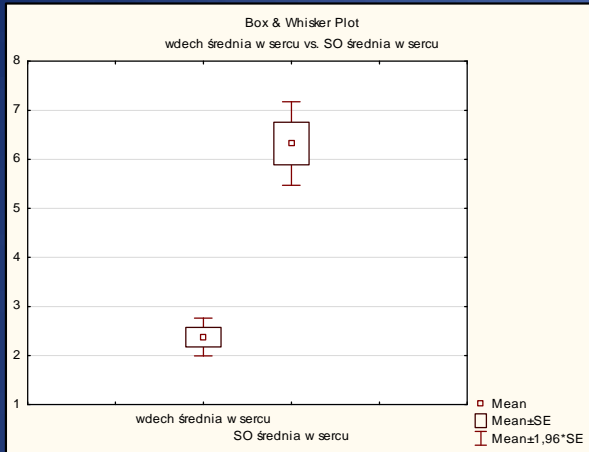
Porównanie histogramów planów na swobodnym oddechu i głębokim wdechu



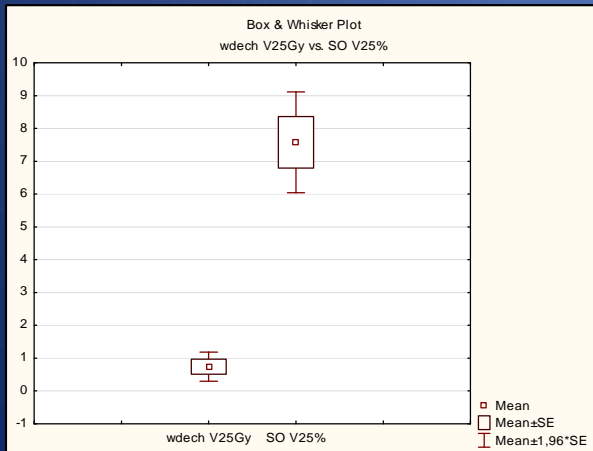
Redukcja dawek w sercu i lewej tętnicy wieńcowej



Wyniki:

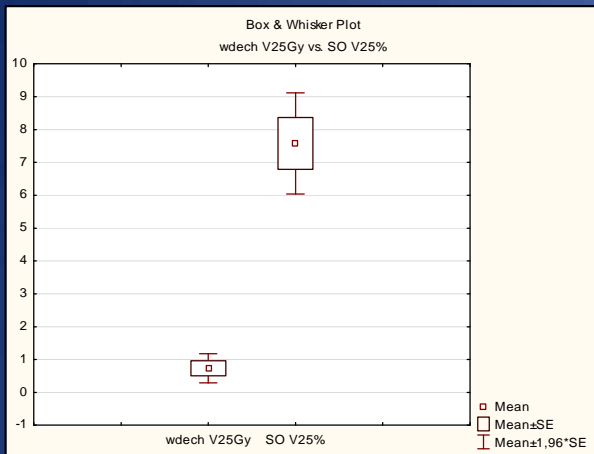


- **Dawka Średnia w sercu**
- Redukcja dawki średniej w sercu o 58% z $6,3 \pm 3$ Gy na swobodnym oddechu do $2,3 \pm 1,3$ Gy na wdechu p 0,000001
- U 75 % chorych redukcja dawki średniej w sercu była większa niż 50%
- Wzrost dawki średniej o 1 Gy powoduje wzrost ryzyka powikłań kardiologicznych o 7,4%

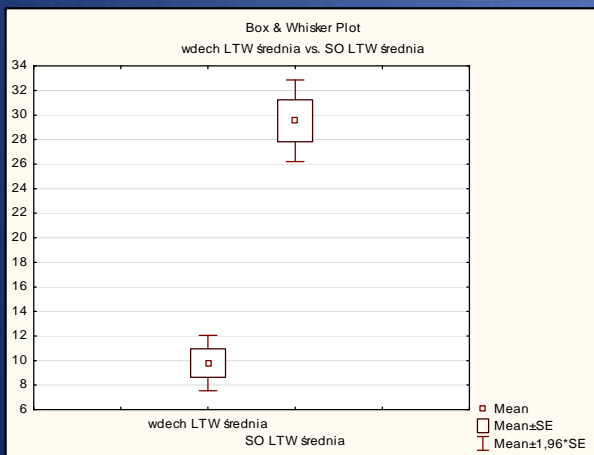


- **Dawka max (dawka obejmująca 10cm³ serca)**
- Redukcja dawki z $41,5 \text{ Gy} \pm 13,8 \text{ Gy}$ na swobodnym oddechu do $12,3 \text{ Gy} \pm 12 \text{ Gy}$ p 0,000001
- Średnia redukcja dawki o $67\% \pm 27\%$
- U 75% pacjentek uzyskano większą niż 50% redukcję dawki
- $10 \text{ cm}^3 < 40 \text{ Gy}$ śmiertelność z przyczyn kardiologicznych $< 1\%$ (Pili: Int J Radiat Oncol Biol Phys:2011;81:894)

T-test for Dependent Samples



- **V25Gy**
- Redukcja obszaru objętego dawką 25Gy z $7,68\% \pm 5,4\%$ na swobodnym oddechu do $0,7\% \pm 1,5\%$ na wdechu p 0,000002
- U 41% pacjentek redukcja o 100%
- V25Gy < 10% śmiertelność z przyczyn kardiologicznych < 1% w ciągu 15 lat (QUANTEC)



Dawka w tętnicy wieńcowej lewej

- Redukcja dawki średniej o 64,4% z $29,5\text{Gy} \pm 11\text{Gy}$ do $9,8\text{Gy} \pm 8\text{Gy}$
- U 79% pacjentek uzyskano redukcję powyżej 50% p 0,000002
- Redukcja dawki max z $51,3\text{Gy} \pm 4\text{Gy}$ do $29,2 \pm 14\text{Gy}$

Porównanie wyników

Autor	Kraj	l.p	technika	Kontrola oddechu	Redukcja dawki Średniej w sercu	Redukcja V25 Gy	Redukcja dawki Średniej w LAD	Redukcja dawki max w LAD
Zakład Teleradioterapii	Wrocław	48	3D/IMRT/SIB	RPM	6,3 vs 2,3	7,6 vs 0,7%	29 vs 9,8	51,3 vs.29
Amy J Hayden,	Sydney, Australia	30	3D/IMRT/SIB	RPM	6.9 vs. 3.9	7.1 vs. 2.4%	31.7 vs. 21.9	51.6 vs. 45.6
Johan Vikström	Norway	17	3D	RPM	3.7 to 1.7	2.0 vs 0.0%	18.1 vs. 6.4	38.7 vs.16.7
Gerben R. Borst,	Amsterdam, The Netherlands	19	3D/IMRT/SIB	Fluoroskopia	5.1 v 1.7	6.3 vs. 0.3%	11.4 vs. 5.5	39.8 vs 20.2
Nissen HD	Vejle Hospital, Denmark	144	IMRT	ABC	5.2 vs. 2.7	7.8 vs. 2.3%	Nie oceniano	Nie oceniano

Ograniczenia metody

Etap planowania

- Niekorzystna budowa anatomiczna zbyt mały zysk terapeutyczny
- Korzystna budowa anatomiczna –brak zysku terapeutycznego

Etap realizacji leczenia

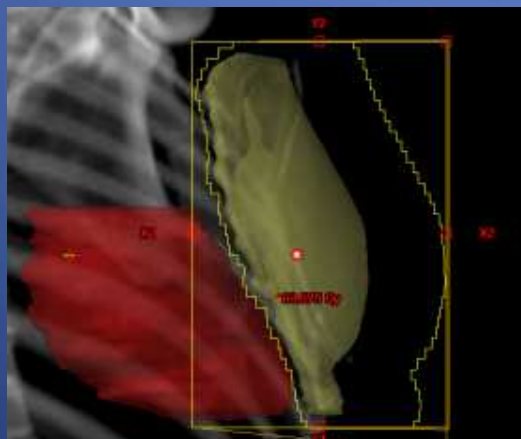
- Problem z odtwarzalnością ruchu klatki piersiowej w czasie wdechu, powodujący częściową stratę zysku terapeutycznego

Korzystna budowa anatomiczna

Na swobodnym oddechu serce schowane za osłoną (MHD 0)

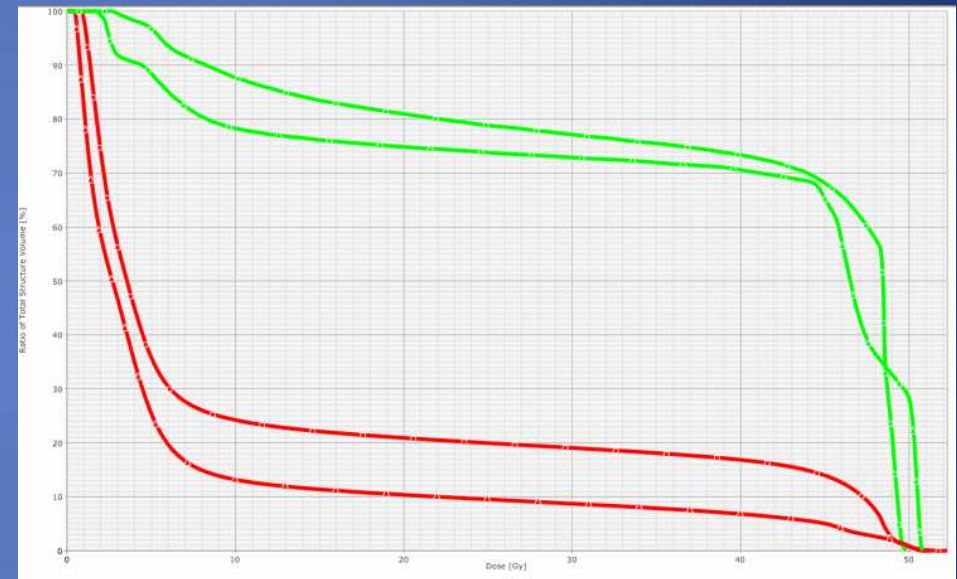


Redukcja dawki
Średniej w sercu
z 1,6 do 1Gy
Redukcja dawki
Średniej w LTW
z 12,7 do 4,8 Gy

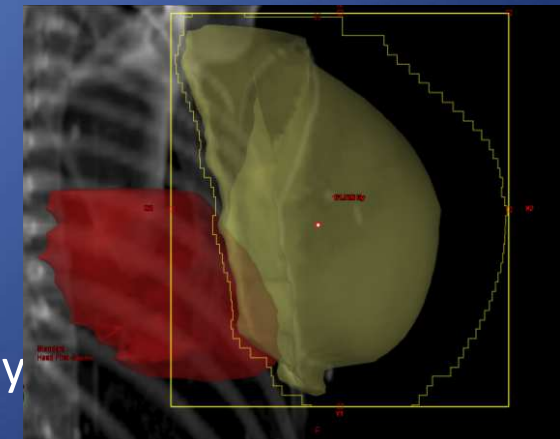


Niekorzystna budowa anatomiczna Zbyt mały zysk terapeutyczny

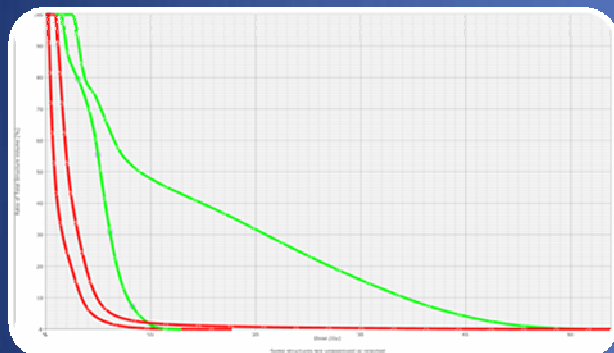
Brak możliwości całkowitego osłonięcia serca na głębokim wdechu bez redukcji PTV



Redukcja dawki
Średniej w sercu
z 12Gy do 7Gy oraz
Redukcja dawki
Średniej w LTW
z 39,2 Gy do 37,2 Gy

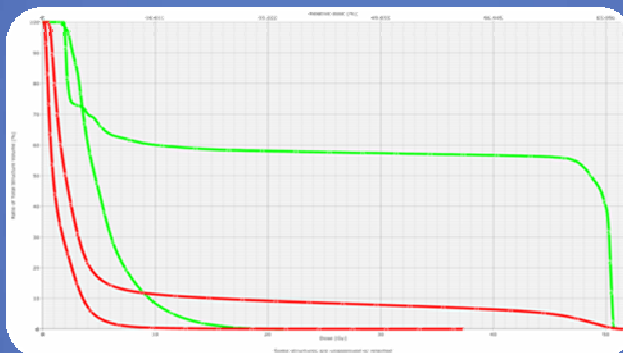


Serce schowane za
ośloną na
swobodnym
oddechu



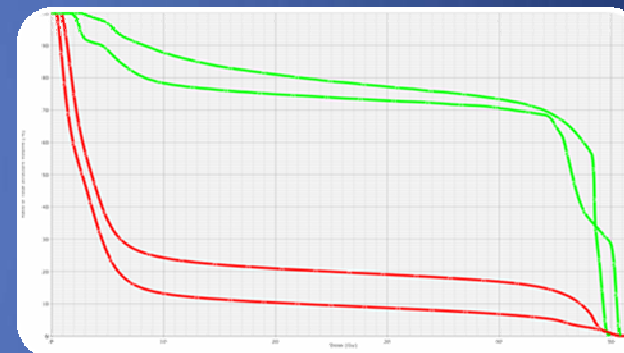
$D_{\text{średnia}}$ 1,9 Gy
 $V_{25\text{Gy}}$ 0,27%
 $D10_{\text{cm}^3}$ 8,06 Gy
 $\text{LTV}_{\text{średnia}}$ 12,7Gy

Całkowite osłonięcie
serca na głębokim
wdechu



$D_{\text{średnia}}$ 1,8 Gy
 $V_{25\text{Gy}}$ 0,04%
 $D10_{\text{cm}^3}$ 7,9 Gy
 $\text{LTV}_{\text{średnia}}$ 5,9 Gy

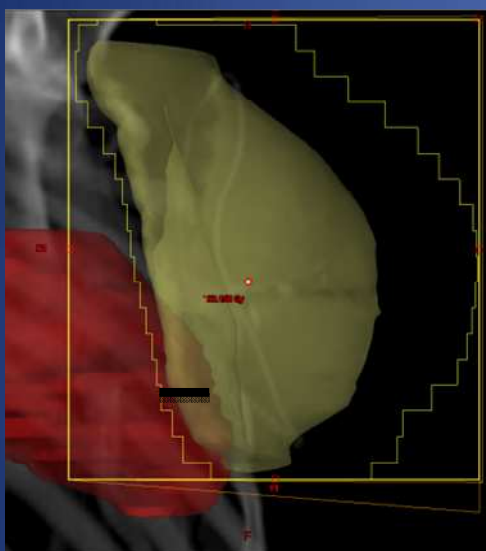
Częściowe osłonięcie
serca na głębokim
wdechu (MHD>1cm)



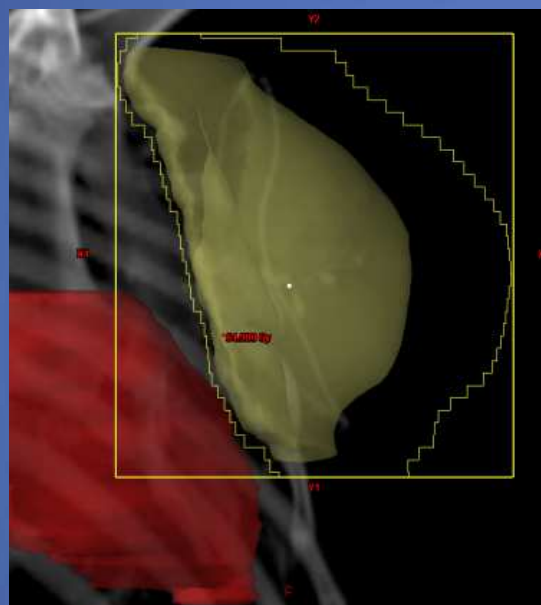
$D_{\text{średnia}}$ 5 Gy
 $V_{25\text{Gy}}$ 3,9%
 $D10_{\text{cm}^3}$ 31,5 Gy
 $\text{LTV}_{\text{średnia}}$ 25,4Gy

Efektywność DIBH

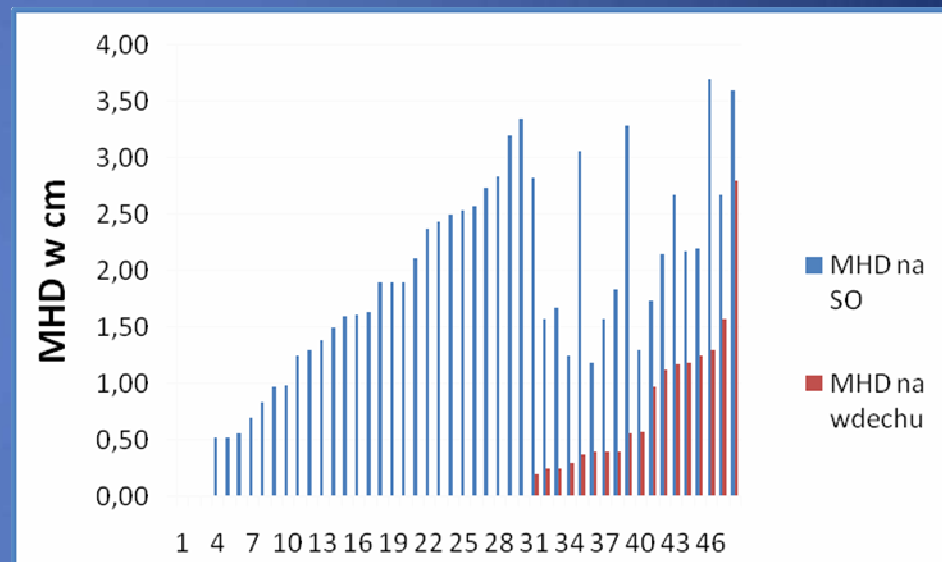
Redukcja MHD (max heart distance) w polach tangencjalnych na głębokim wdechu w porównaniu do planu na swobodnym oddechu



MHD na swobodnym oddechu



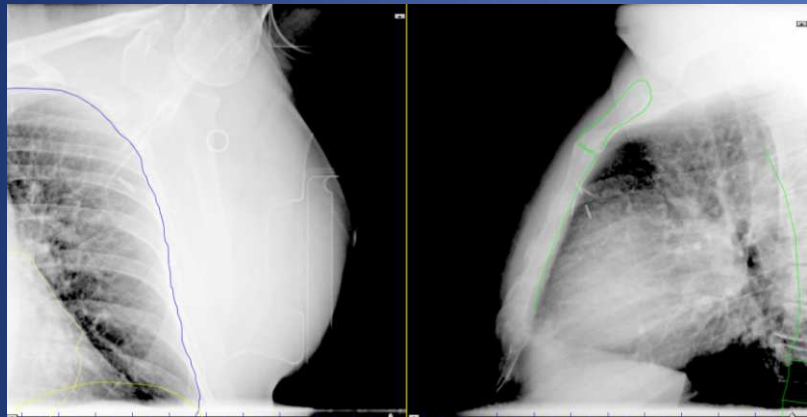
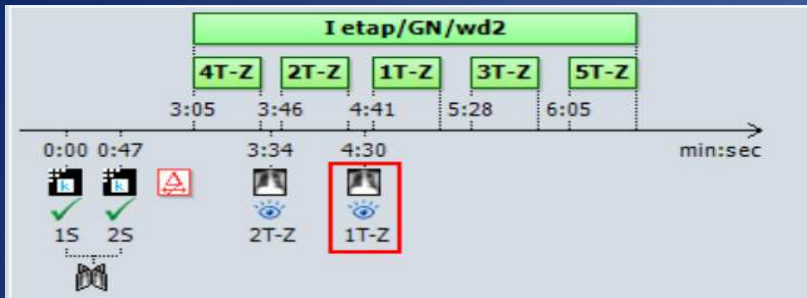
MHD na wdechu



	MHD na wdechu	liczba chorych	Dawka Średnia w sercu	Dawka V25Gy	Dawka obejmująca 10cm ³ serca	LTW dawka Średnia
Całkowite osłonięcie serca w polach tangencjalnych	0	27	60%	99%	74%	73%
Częściowe osłonięcie serca w polach tangencjalnych	<1cm	11	59%	90%	70%	63%
	>1cm	7	49%	68%	34%	29%

Realizacja radioterapii.

Analiza obrazowania



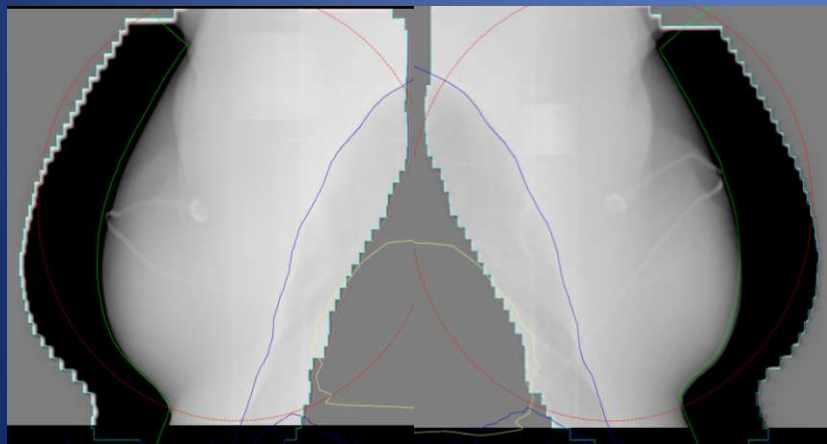
Zdjęcia kV pól typu set-up

Analiza pól typu set-up:

- Dokładność ustawienia izocentrum
- Odtwarzalność ruchów oddechowych (odległość kręgosłup-mostek w osi izocentrum)

Analiza pól typu treatment:

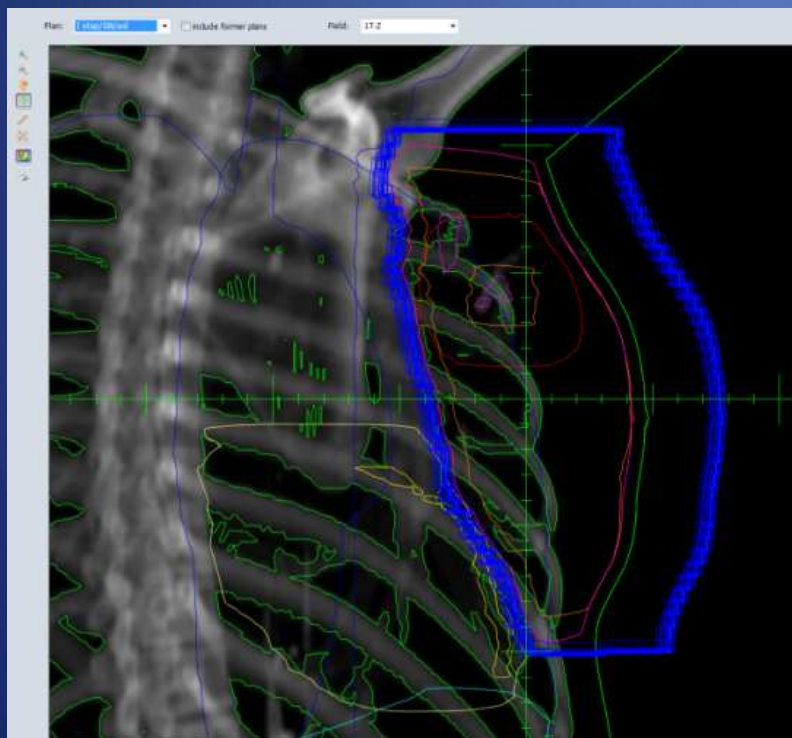
- Zgodność ustawienia piersi z obrysem z KT
- Zgodność obrysu płuca
- różnice pomiędzy polem wew i zew- otwarczalność oddechu w trakcie trwania RT
- Obecność serca w polu napromienianym
- Pomiar MHD



MV otwartych pól tangencjalnych w trakcie trwania ekspozycji

Średni błąd ułożenia

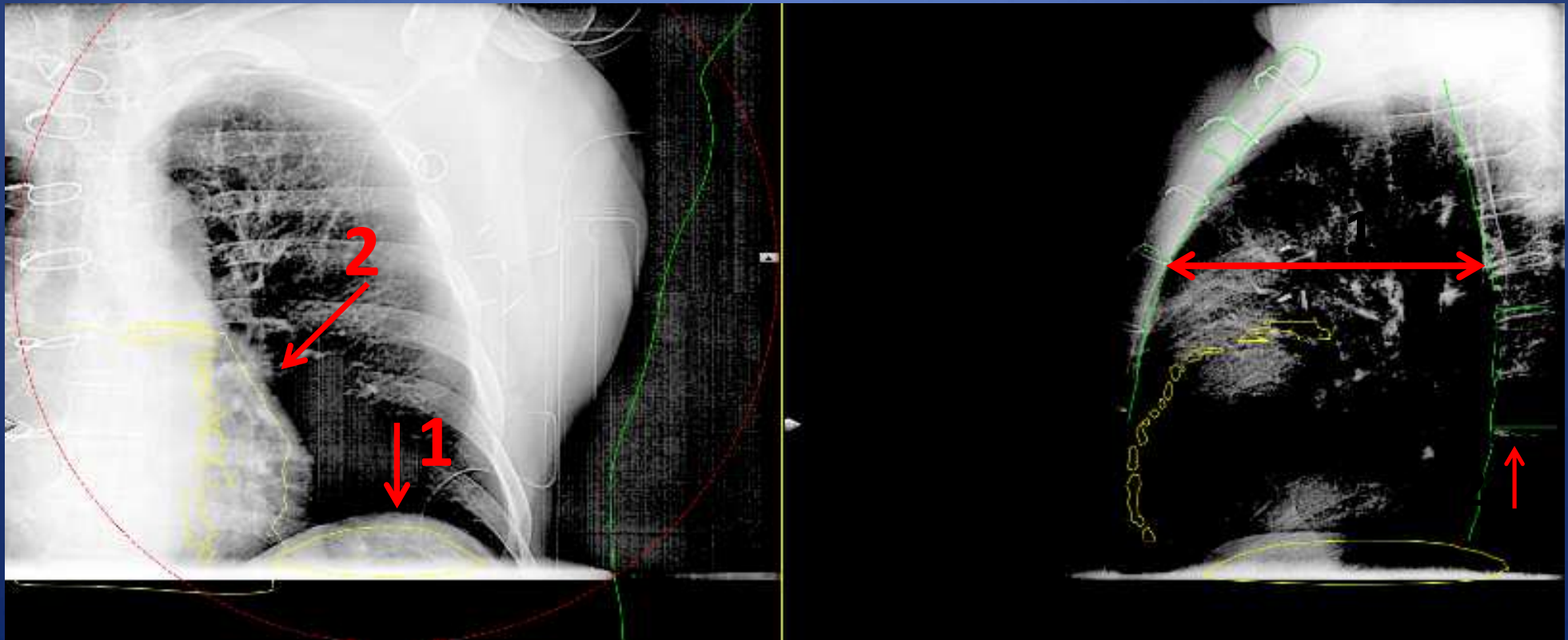
Resztkowy błąd ułożenia oraz błąd intrafraction:
analiza off line pól typu treatment



	1T- z	2T-Z	1T-z	2T-Z	1T-z	2T-Z
	Vrt	Vrt	Lng	Lng	Lat	Lat
Średnia M	0,1	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0
SD Σ	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
RMS σ	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2
marginę sy	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4

Analiza pól set-up

1. Korekcja ustawienia izocentrum wg mostka
2. Sprawdzenie odtwarzalności oddechu wykonanego przez chorą (sprawdzenie odległości pomiędzy kręgosłupem a mostkiem, przepony i serca)



Problemy z odtwarzalnością ruchów oddechowych w trakcie DIBH i ich konsekwencje

Brak pełnego ruchu przeponą lub klatką piersiową odtwarzalny przy każdym oddechu w trakcie tej samej sesji RT



Izocentrum prawidłowo ustawione wg mostka.



Prawidłowo napromieniona pierś
Serce w polach tangencjalnych.
Strata zysku terapeutycznego

Brak odtwarzalności ruchów oddechowych przy każdym wdechu w trakcie pojedynczej sesji RT.



Izocentrum prawidłowo ustawione wg mostka.

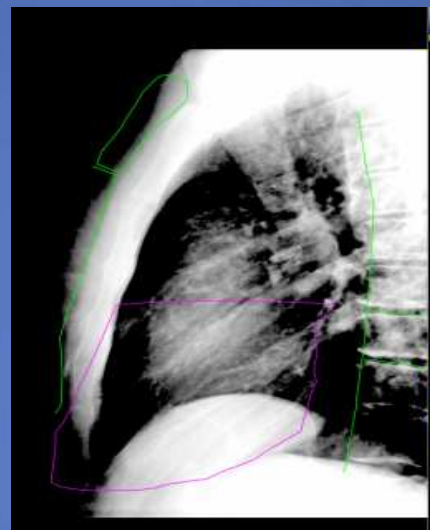


Zmiana głębokości oddechu chorej przy napromienianiu pól treatment

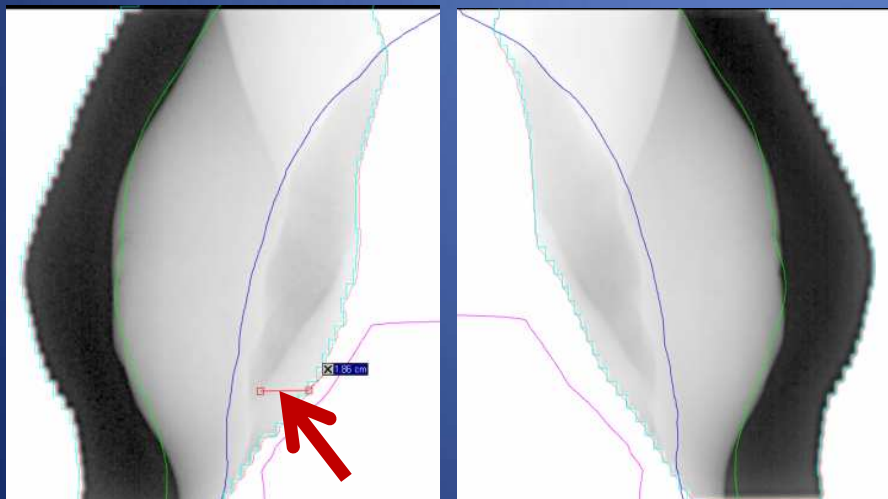


Nieprawidłowo napromieniona pierś + serce w polu napromienianym

Nieprawidłowy zbyt płytki wdech



Status	15 - 25
Vrt [cm]	+1.1
Lng [cm]	-1.3
Lat [cm]	0.0
Rtn [deg]	+0.3



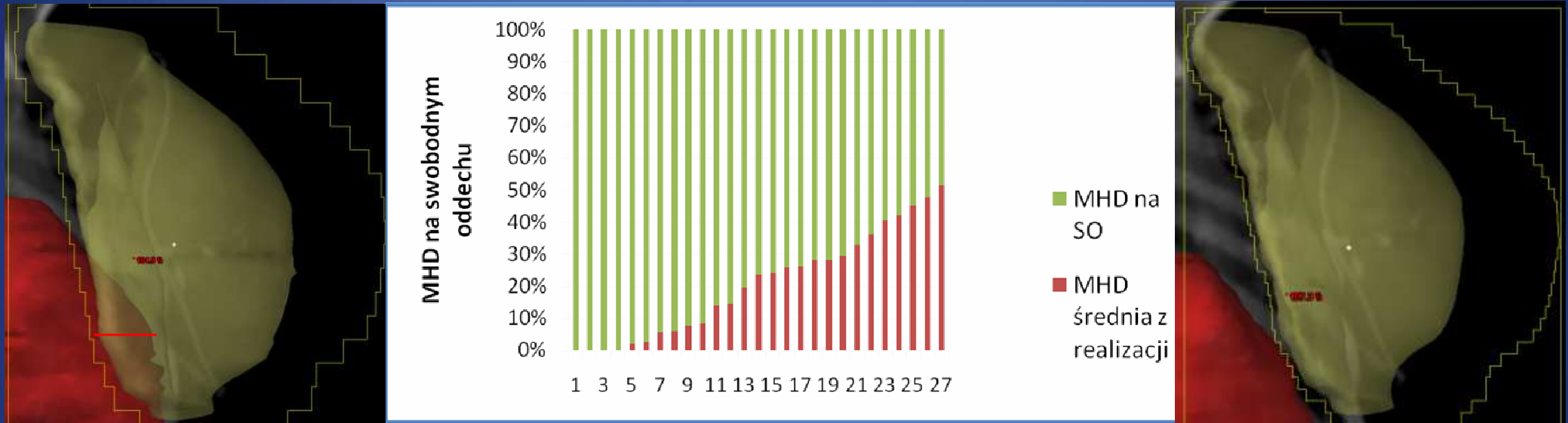
Obecność serca w polach tangencjalnych spowodowany zbyt płytkim oddechem -**strata zysku terapeutycznego**

Odtwarzalność wdechu przy każdym polu- pierś napromieniona prawidłowo

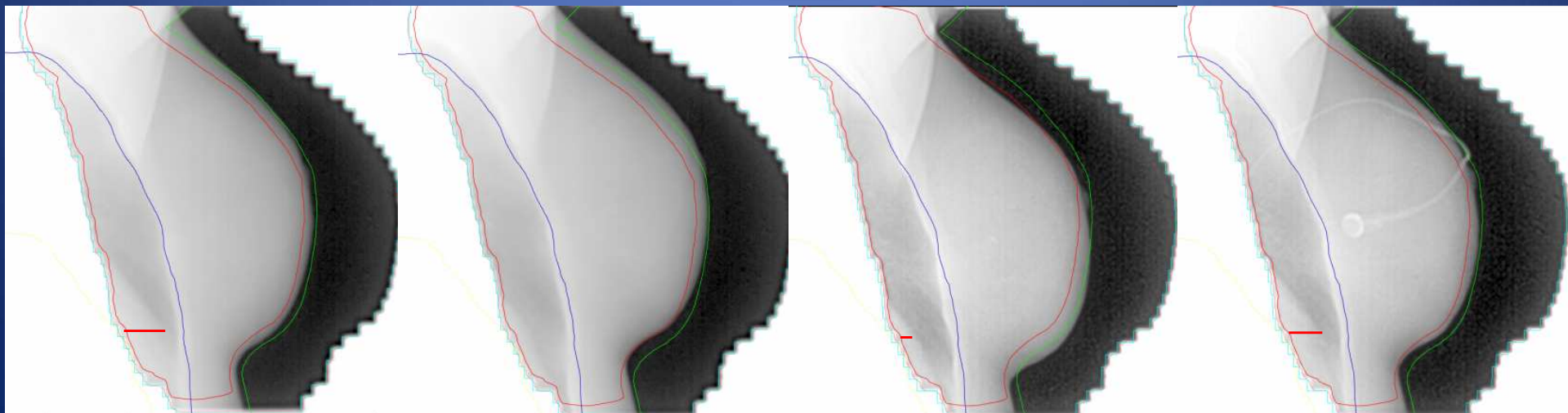
Strata zysku terapeutycznego w trakcie realizacji radioterapii

MHD na SO

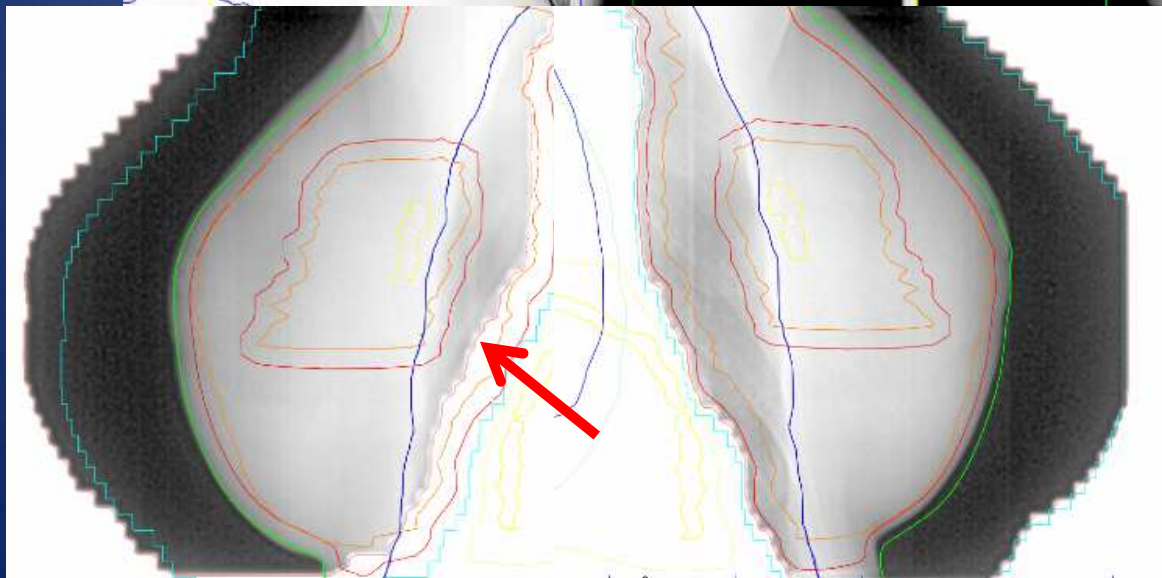
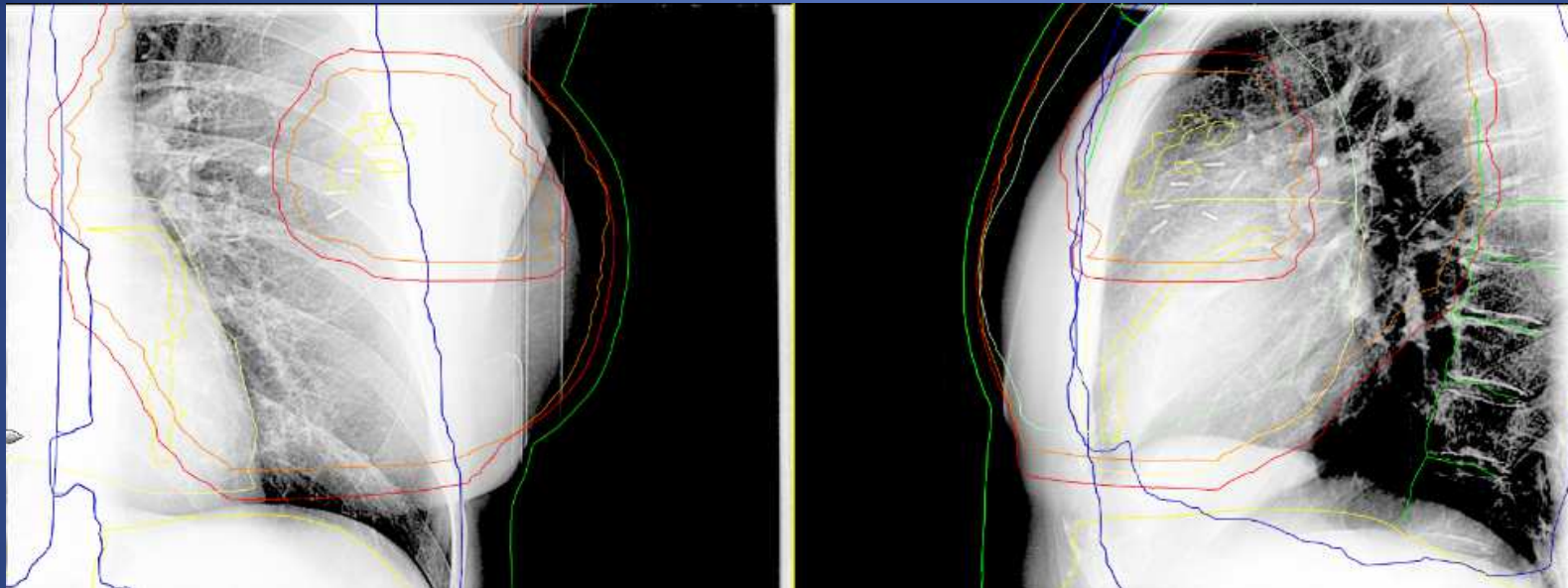
MHD na wdechu - 0



Srednia z pomiarów MHD w polach typu treatment w kolejnych ekspozycjach



Brak uniesienia klatki piersiowej podczas wdechu + brak odtwarzalności wdechu w trakcie pól treatment

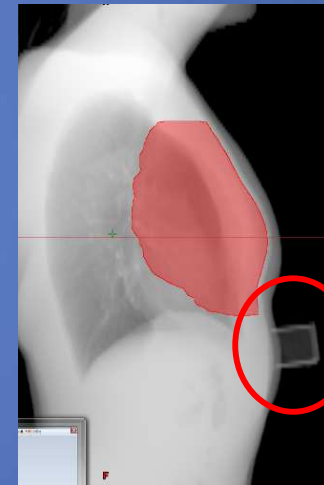
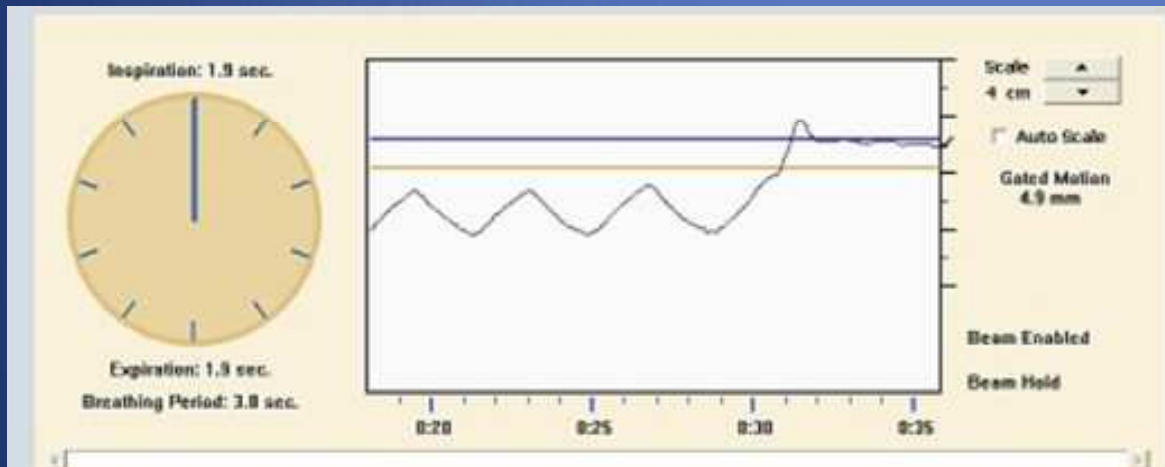


	1s - 2s	2-2_9_3	1-1_9_4
Status	✓	👁️	✓
Vrt [cm]	+0.8	-0.8	0.0
Lng [cm]	-1.6	+0.7	+0.3
Lat [cm]	0.0	+0.9	0.0
Rtn [deg]	0.0	0.0	0.0

Niedopromienienie piersi w polu wew

Ograniczenia RPM

- RPM kontroluje jedynie ruch klatki piersiowej w płaszczyźnie wertykalnej nie kontroluje ruchu przepony ani uniesienia klatki piersiowej



Szerokość fazy referencyjnej= zakres dokładności wdechu

5 mm



Status	1S - 2S
Vrt [cm]	-0.4
Lng [cm]	-0.2
Lat [cm]	0.0

Jak ograniczyć stratę zysku terapeutycznego w czasie realizacji radioterapii?

- stworzenie szczegółowego protokołu realizacji DIBH na aparacie terapeutycznym oraz systemu kontroli portalowej off-line
- szkolenie techników
- Edukacja chorej- nauka oddychania

Co chora i technik realizujący RT powinni wiedzieć o DIBH?

- Podstawowe informacje o technice DIBH
- Pełne wypełnienie płuc warunkuje odpowiednią kompresję serca i jego odsunięcie się od napromienianej piersi
- Tylko pełne uruchomienie wszystkich mięśni oddechowych (przepona, mięśnie pochyłe) spowoduje prawidłowe rozprężenie płuc
- Ograniczenia RPM (rejestruje jedynie ruch klatki piersiowej w płaszczyźnie wertykalnej, **nie kontroluje ruchów przepony!**)
- Wdech powinien być za każdym razem tak samo głęboki

Wnioski

- Napromienianie na wdechu umożliwia znaczną redukcję dawki w sercu u większości chorych. Wymaga jednak ścisłej kontroli przebiegu radioterapii oraz dobrze wyszkolonej kadry technicznej.

Piśmiennictwo

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and on 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
- Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;169:1484–95.
- Sarah C. Darby, Ph.D., Marianne Ewertz, Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* march 14, 2013 vol. 368 no. 11
- MARY FENG; Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 1, pp. 10–18, 2011*
- Amy J Hayden, Melissa Rains and Kenneth Tiver Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer; *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 56 (2012) 464–472
- Gerben R. Borst, M.D., Ph.D., Jan-Jakob Sonke; Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 5, pp. 1345–1351, 2010*
- Johan Vikström Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncologica*, 2011; 50: 42–50
- Nissen HD Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radioter&Oncol* 2013 Jan;106(1):28-32