



Kardiotoksyczności radioterapii lewej piersi. Użyteczność Deep Inspiration Breath Hold wspomaganej Surface Guided Radiation Therapy w redukcji ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Przegląd literatury

Karol Szymerkowski

tel. +48 781 629 665, e-mail: kszymerkowski@visionrt.com

Wprowadzenie

Rak piersi to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie [1]. Według najnowszych standardów terapia pacjentek z tym rozpoznaniem wymaga multidyscyplinarnego podejścia i stosowania kilku metod leczenia. Jedną z nich jest radioterapia, która znacząco poprawia zarówno kontrolę miejscową, jak i całkowity czas przeżycia u większości pacjentek po operacji oszczędzającej czy mastektomii [2]. Bardzo często zarówno leczenie systemowe (antracykliny, trantuzumab), jak i sama radioterapia niosą ze sobą ryzyko wystąpienia różnych powikłań, a w tym powikłań sercowo-naczyniowych. Są na nie szczególnie narażone pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi po stronie lewej, ze względu na potencjalną bliskość serca do objętości leczonej. Na możliwość występowania późnych powikłań sercowo-naczyniowych, które zwiększają śmiertelność związaną z uszkodzeniem serca, po raz pierwszy zwrócono uwagę w 1989 roku [3]. Nawet w przypadku niższych dawek radioterapii, które stosowane są w leczeniu pooperacyjnego raka piersi, powikłania pojawiają się po długim okresie latencji wynoszącym ok. 10 lat. Niestety bardzo trudno jest określić dawkę progową dla serca, poniżej której ryzyko występowania późnych powikłań nie występowałoby. Badania wykazały, że istnieje zależność liniowa pomiędzy średnią dawką, jaką otrzymuje serce, a zwiększoną częstotliwością bólu w klatce piersiowej, chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego, a kardiotoksyczność została uznana za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za skrócenie całkowitego czasu przeżycia zwłaszcza w przypadku, kiedy napromienianiu poddane są węzły chłonne gruczołu sutkowego i okołoobojczykowe.

Ryzyko występowania powikłań

W swojej analizie Darby wraz z współautorami wykazali, że wzrost występowania incydentów kardiologicznych jest proporcjonalny do średniej dawki, jaką otrzymuje serce w trakcie radioterapii. Analiza objęła populację 2168 kobiet ze Szwecji i Danii, które otrzymały radioterapię z powodu raka piersi. Wśród pacjentek, które poddano badaniu, średnia dawka podawana na serce wahała się od 0,03 Gy do 27,72 Gy, z ogólną średnią dawek wynoszącą 4,9 Gy. Obliczono, że odsetek poważnych incydentów wieńcowych wzrastał liniowo wraz ze średnią dawką podawaną na serce o 7,4% na Gy (95% CI, 2,9 to 14,5; $P < 0,001$), bez wyraźnej dawki progowej. Wzrost rozpoczął się w ciągu pierwszych 5 lat po radioterapii i trwał do trzeciej dekady po radioterapii [4]. Z kolei w innej analizie dokonanej przez Crinsa i współautorów wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej wzrasta o 16,5% na każdy Gy dawki, którą otrzyma serce, w ciągu pierwszych 9 lat po radioterapii [5]. Co ważne, autorzy obu prac użyli tego samego modelu i uwzględnili te same czynniki ryzyka.

Na ryzyko występowania późnych powikłań sercowo-naczyniowych najbardziej narażone są pacjentki z lewostronnym rakiem piersi, co udowodniła analiza danych pochodzących z Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) [6].

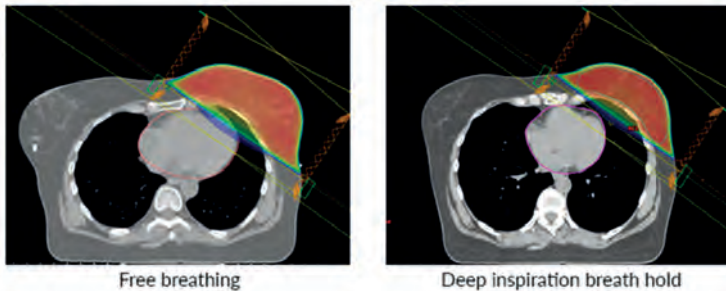
Techniki redukujące dawkę w sercu

Problem kardiotoksyczności radioterapii w przypadku raka piersi od wielu lat stanowi ważny aspekt planowania leczenia. Istnieje kilka technik napromieniania, które mają minimalizować toksyczność terapii. Najprostsze z nich zakładają blokowanie dawki,

które może otrzymać serce poprzez stosowanie specjalnych klinów lub kolimatorów wielolistkowych. Te techniki stosowane samodzielnie często wpływają na dystrybucję dawki w samej piersi oraz mogą niedostatecznie chronić serce u wszystkich pacjentek. Szczególnie u tych z niekorzystną anatomią.

Z punktu widzenia samego rozkładu dawki dobrym sposobem ochrony serca wydaje się być napromienianie piersi w pozycji, w której pacjentka leży na brzuchu, a piersz lekko zwisa swobodnie w specjalnej podstawie do unieruchomienia [7]. Niestety realizacja tej metody napromieniania często bywa problematyczna ze względu na trudność w odtwarzaniu pozycji pacjenta.

W ostatnich latach coraz częściej stosowaną techniką napromieniania w przypadku lewostronnego raka piersi jest napromienianie na głębokim wdechu (*Deep Inspiration Breath Hold-DIBH*). Ta metoda wg wielu źródeł pozwala znacznie zredukować toksyczność leczenia. Wynika to głównie z faktu, że w trakcie nabierania głębokiego wdechu zwiększa się odległość serca od napromienianej objętości oraz zmniejsza się gęstość tkanki płucnej (Ryc. 1) [8].



Ryc. 1 Przekrój tomograficzny klatki piersiowej pacjentki przy: 1) swobodnym oddechu i b) głębokim wdechu
Źródło: [9].

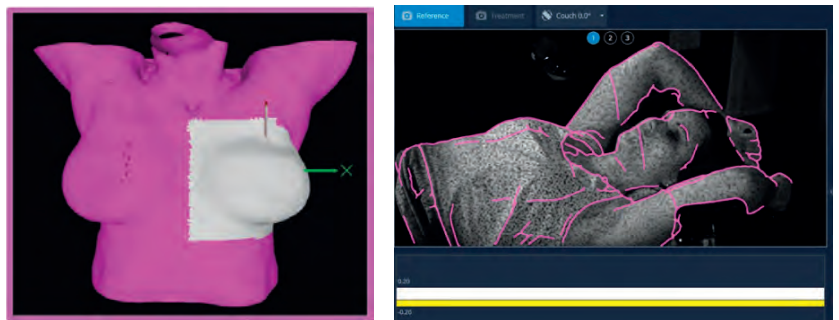
Bardzo ciekawe wyniki przedstawił w swojej publikacji Zagar wraz z współautorami [10]. Autorzy postanowili ocenić użyteczność techniki DIBH realizowanej za pomocą systemu do pozycjonowania i monitorowania powierzchni pacjenta (AlignRT, Vision RT Ltd, London, UK) jako środek zapobiegawczy przypadkowemu napromienieniu serca u kobiet, które otrzymują fotonowe wiązki tangencjalne z powodu raka lewej piersi. Pacjentki objęte analizą były leczone dawką 42,7 Gy dostarczaną w 16 frakcjach lub dawką wynoszącą 46-50 Gy dostarczaną w 23-25 frakcjach. Celem oceny zmian perfuzji mięśnia sercowego każda pacjentka miała wykonane badanie SPECT przed rozpoczęciem leczenia i 6 miesięcy po przebytej terapii. Porównanie obrazów sprzed radioterapii i 6 miesięcy po leczeniu nie wykazało zmian w perfuzji mięśnia sercowego u żadnej z pacjentek, które brały udział w badaniu. Autorzy postanowili porównać otrzymane wyniki z bardzo podobną analizą, która miała na celu ocenę nieprawidłowości perfuzji

serca metodą SPECT po radioterapii u kobiet z lewostronnym rakiem piersi poddanych klasycznej radioterapii na swobodnym oddechu [11]. W grupie pacjentek napromienianych na swobodnym oddechu u 27% zdiagnozowano wcześniej nieistniejące zaburzenia perfuzji serca po 6 miesiącach od terapii. Zagar w swojej pracy wskazuje na pewne ograniczenia swojego badania, jednak w konkluzjach jasno wskazuje, że stosowanie techniki DIBH wraz z trójwymiarowym systemem SGRT (AlignRT, Vision RT Ltd, London, UK) pozwala minimalizować ryzyko występowania zaburzeń w perfuzji mięśnia sercowego.

Deep Inspiration Breath Hold-metody

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO) mówią o potrzebie stosowania technik DIBH do napromieniania lewej piersi. Nie ma wskazówek dotyczących wyboru odpowiedniej technologii, która umożliwi leczenie w najbardziej precyzyjny i powtarzalny sposób. Aby realizować technikę DIBH, konieczne jest stosowanie systemów do kontroli ruchów oddechowych w czasie rzeczywistym [12]. Gierga et al. w swojej pracy oszacowali, że 22% wszystkich zatrzymań głębokiego oddechu wychodziło poza zdefiniowany zakres tolerancji na poziomie 5 mm [13]. Autorzy wskazują w pracy na konieczność odpowiedniego przeszkolenia pacjenta, kierowanego na napromienianie metodą DIBH i upewnienie się, że pacjent potrafi wstrzymać oddech na wystarczająco długo przed wykonaniem tomografii komputerowej do planowania leczenia. Ważnym aspektem poruszonym w tej pracy jest fakt, że technologia SGRT pozwala na stałe monitorowanie pozycji pacjenta na głębokim wdechu, co pomaga odtworzyć pozycję do napromieniania bez konieczności dodatkowej akwizycji promieniowania. Gierga et al. oszacowali również, że implementacja technologii SGRT w realizacji metody DIBH nie wpłynęła na wydłużenie procedury.

Ponieważ w trakcie nabierania głębokiego wdechu pacjent może poruszyć się i wyjść poza zadaną tolerancję we wszystkich 6 stopniach swobody, wiele źródeł wskazuje, że systemy optyczne, które monitorują powierzchnię pacjenta właśnie w 6 stopniach swobody (Ryc. 2), stanowią doskonałe uzupełnienie radioterapii IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*) i odgrywają dużą rolę w minimalizowaniu toksyczności radioterapii [14].




Ryc. 2 Przykłady Regionu Zainteresowania (ROI) pozwalającego monitorować ruchy pacjenta w 6 stopniach swobody przy użyciu systemu SGRT (AlignRT, Vision RT Ltd, London, UK)
Źródło: Opracowanie własne.



Podsumowanie

Problem kardiotoxyczności radioterapii w przypadku lewostronnego raka piersi jest powszechnie znany i często omawiany. Darby et al. wykazali, że odsetek poważnych incydentów wieńcowych wzrastał liniowo wraz ze średnią dawką podawaną na serce o 7,4% na Gy, bez wyraźnej dawki progowej [6]. Marks et al. wykazali, że u 27% pacjentek napromienianych na swobodnym oddechu polami tangencjalnymi z powodu raka lewej piersi wykryto zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego po 6 miesiącach od terapii [9]. W ciągu ostatnich lat procedura DIBH stała się powszechnie stosowaną metodą minimalizowania toksyczności terapii pacjentek z lewostronnym rakiem piersi. Verhoeven et al. dokonali analizy, w której porównano średnią dawkę, jaką otrzymuje serce w trakcie napromieniania w pozycji na brzuchu, ze średnią dawką, jaką otrzymuje serce przy DIBH [15]. Autorzy oszacowali, że średnia dawka dla serca była mniejsza u pacjentek napromienianych metodą DIBH. Na konieczność stosowania tej metody wskazują wytyczne ASTRO. Wykonywanie procedury DIBH wymaga odpowiedniego sprzętu, przez co nie wszystkie ośrodki radioterapeutyczne mogą realizować tę technikę napromieniania. Autorzy wielu prac wskazują, że decydując się na wybór technologii wspomagającej realizację procedur DIBH, pod uwagę powinny być brane takie czynniki, jak bezinwazyjność i możliwość stałego monitorowania pozycji pacjenta bez konieczności powtarzania zdjęć weryfikacyjnych [13]. Czy metoda DIBH znajduje zastosowanie tylko w napromienianiu lewej piersi? Narayan et al. w swojej pracy uważają, że DIBH powinno być rozważaną techniką napromieniania także w przypadku prawostronnego raka piersi. Szczególnie w przypadku, kiedy napromieniana jest pierś i regionalne węzły chłonne [16].

Wielu autorów twierdzi, że uzupełnienie radioterapii IGRT technologią SGRT stanowi ważny czynnik redukujący toksyczność leczenia [10, 13]. Skuteczność i dokładność takich rozwiązań została przedstawiona w wielu pracach przytoczonych w powyższym tekście. Twarde dowody naukowe na redukcję kardiotoxyczności spopularyzowały napromienianie lewej piersi metodą DIBH, które to stało się standardem leczenia w wielu rozwiniętych krajach na całym świecie. 

Piśmiennictwo

1. K. Szewczyk: *Epidemiologia i profilaktyka raka piersi*, [w:] J. Kornafel (red.): *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), S. Darby, P. McGale, C. Correa, 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*, 12, 2011, 378(9804), 1707-1716.
3. J.L. Haybittle, D. Brinkley, J. Houghton, et al.: *Postoperative radiotherapy and late mortality evidence from the Cancer Research Campaign trial from early breast cancer*, *Brit Med J* 1989; 298: 1611-1614.
4. S.C. , et al.: *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*, *N Engl J Med*, 368(1), 2013, 987-998.
5. V.A. van den Bogaard, B.D. Ta, A. van der Schaaf, et al.: *Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures*, *J Clin Oncol.*, 35(11), 2017, 1171-1178.
6. S.C. Darby, et al.: *Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries*, *Lancet Oncol.*, 6(8), 2005, 557-565.
7. H. Nelly, et al.: *The Role of a Prone Setup in Breast Radiation Therapy*, *Frontiers in Oncology*, 1, 2011, 31, DOI: 10.3389/fonc.2011.00031 SourcePubMed.
8. H.M. Lu, E. Cash, M.H. Chen, L. Chin, W.J. Manning, J. Harris, B. Bornstein: *Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 1998, 895-904.
9. <https://www.krh.org/news/radiation-method-saves-heart>
10. T.M. Zagar: *Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study*, *International Journal of Radiation Oncology*, 97(5), 2017, 903-909.
11. L.B. Marks, X. Yu, R.G. Prosnitz, et al.: *The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects*, *Int J R Oncol Biol Phys*, 63, 2005, 214-223.
12. G. Lawner, M. Leech: *Dose sparing potential of deep inspiration breath-hold technique for left breast cancer radiotherapy organs-at-risk*, *Anticancer Res.*, 37(2), 2017, 883-890.
13. Nathalie Rochet, et al.: *Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection*, *Practical Radiation Oncology*, 5(3), 2015, e127-e134.
14. T. Xiaoli, et al.: *Clinical experience with 3-dimensional surface matching-based deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiation therapy*, *Practical Radiation Oncology*, 4, 2014, 4, e151-e158.
15. K. Verhoeven, C. Sweldens, S. Petillion, et al.: *Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy*, *Pract Radiat Oncol.*, 4, 2014, 123-129.
16. A. Narayan, et al.: *Dosimetric Comparison of Deep Inspiration Breath-Hold versus Free Breathing for Right-Sided Breast Cancer with Comprehensive Nodal Radiation*, Poster and Viewing Q&A session 102, 2018.