17. ULUSAL
MEDİKAL FİZİK KONGRESİ

MEME RADYOTERAPİSİNDE SOLUNUM KONTROLÜ YAPILAMIYORSA NE YAPILMALI?

DR.FÜSUN TOKATLI
MEDICANA INT.İST.HAST.
RADY.ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

RADYOTERAPİ

- Mastektomi sonrası T3-T4, herhangi bir N evresindeki hastalıkta
- Meme koruyucu cerrahi sonrası endikedir.
- Sağkalım ve lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir.

EBCTCG,Lancet,2011

Erken evre hastalıkta artış

Radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler

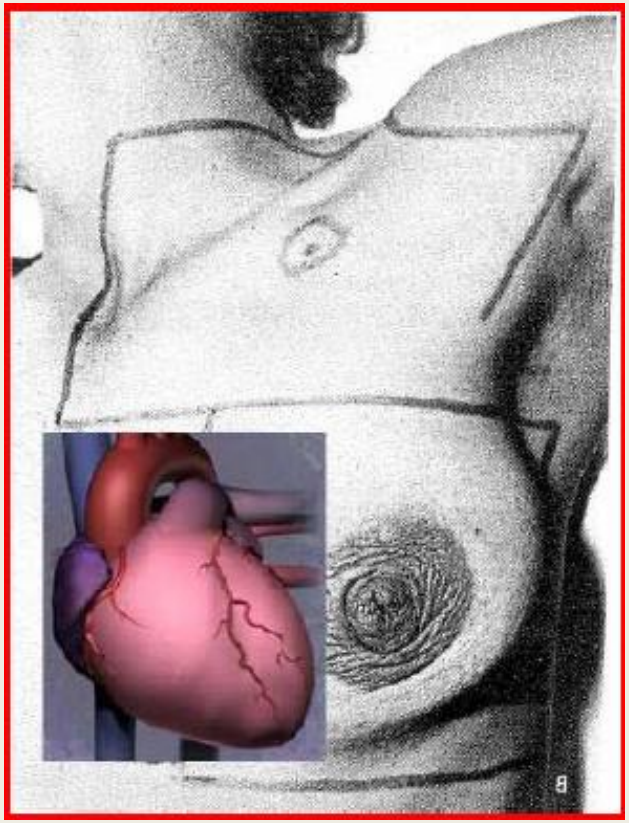
Cerrahi ve sistemik tedavilerdeki gelişmeler

Uzun sağkalım beklentisinde artış

Tedaviye bağlı kronik yan etkiler için

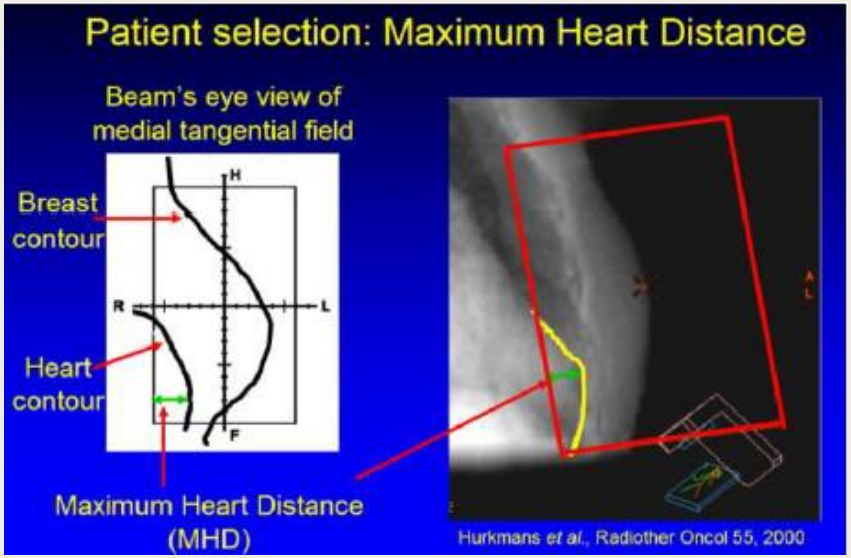
yüksek hassasiyet göstermemizi gerektirmektedir.

GEÇMİŞTE



2- boyutlu planlama

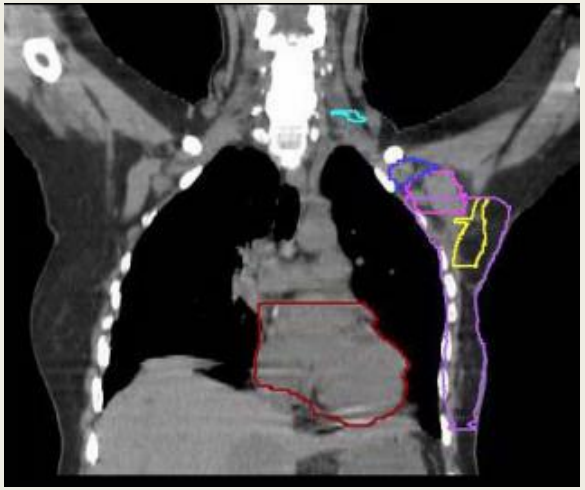
Geniş alanlardan ışınlama!!!

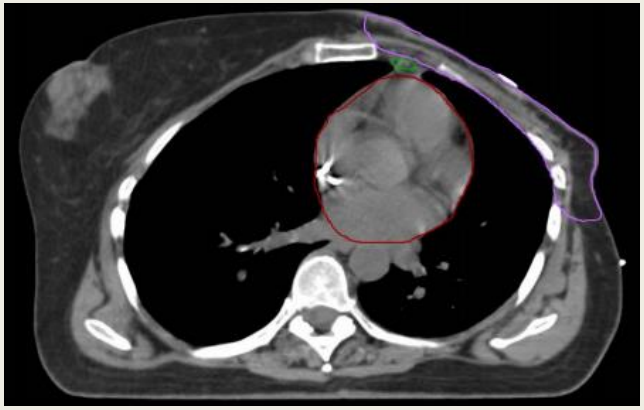


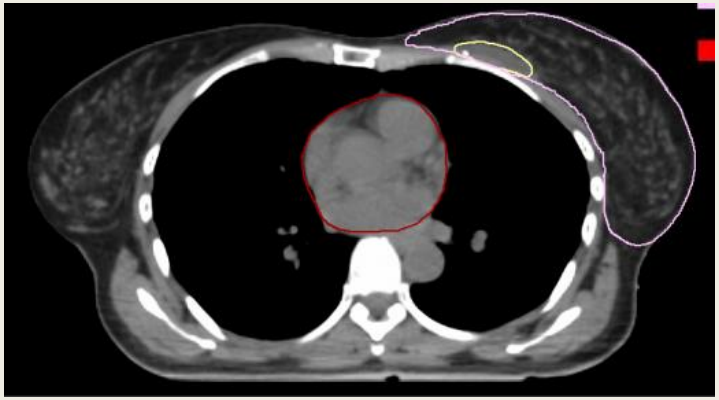
CLD ve MHD > 3 cm ise ciddi toksisite beklenirdi…

GÜNÜMÜZDE

Alan temelli meme RT’sinden volüm temelli RT’ye geçiş







HEDEF HACİM DOZLARI

- Tüm meme / Toraks cidarına

  Konvansiyonel doz

  50 Gy /25 fr / 5 hafta

  Hipofraksiyone doz

  40 Gy /15 fr / 2.67 Gy gün / 3 hafta

  42,5 Gy /16 fr / 2.66 Gy gün / 3,5hafta

- Tümör yatağına ek doz

  16 Gy /8 fr / 1.5 hafta

  10 Gy /5 fr / 1 hafta

- LNI

  50 Gy /25 fr/ 5 hafta

  40 Gy /15 fr/ 2.67 Gy gün / 3 hafta

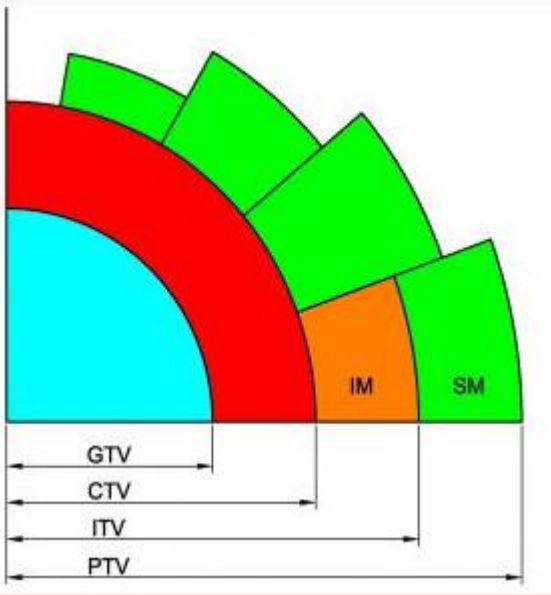
Kalp ve akciğere yakınlık
Nefes sırasında hedefimizin hareket etmesi

Volüm temelli RT'de solunum hareketinin olası bir hata kaynağı olduğuna dikkat çekmek için;

ICRU 62; Internal marjin (IM) tanımlanmıştır
Anatomik yapılarda fizyolojik nedenlerle oluşan şekil, boyut ve pozisyon değişiklikleridir.

Solunum bu fizyolojik hareketlerden biridir.

CTV+IM = ITV (Internal target volüm)



Memede volüm temelli RT de hareketi dikkate almazsak;

Bu anatomik hareketlerin yol açacağı

- Hedef volümlerde doz düşüklüğü ve
- Normal dokuların korunamaması

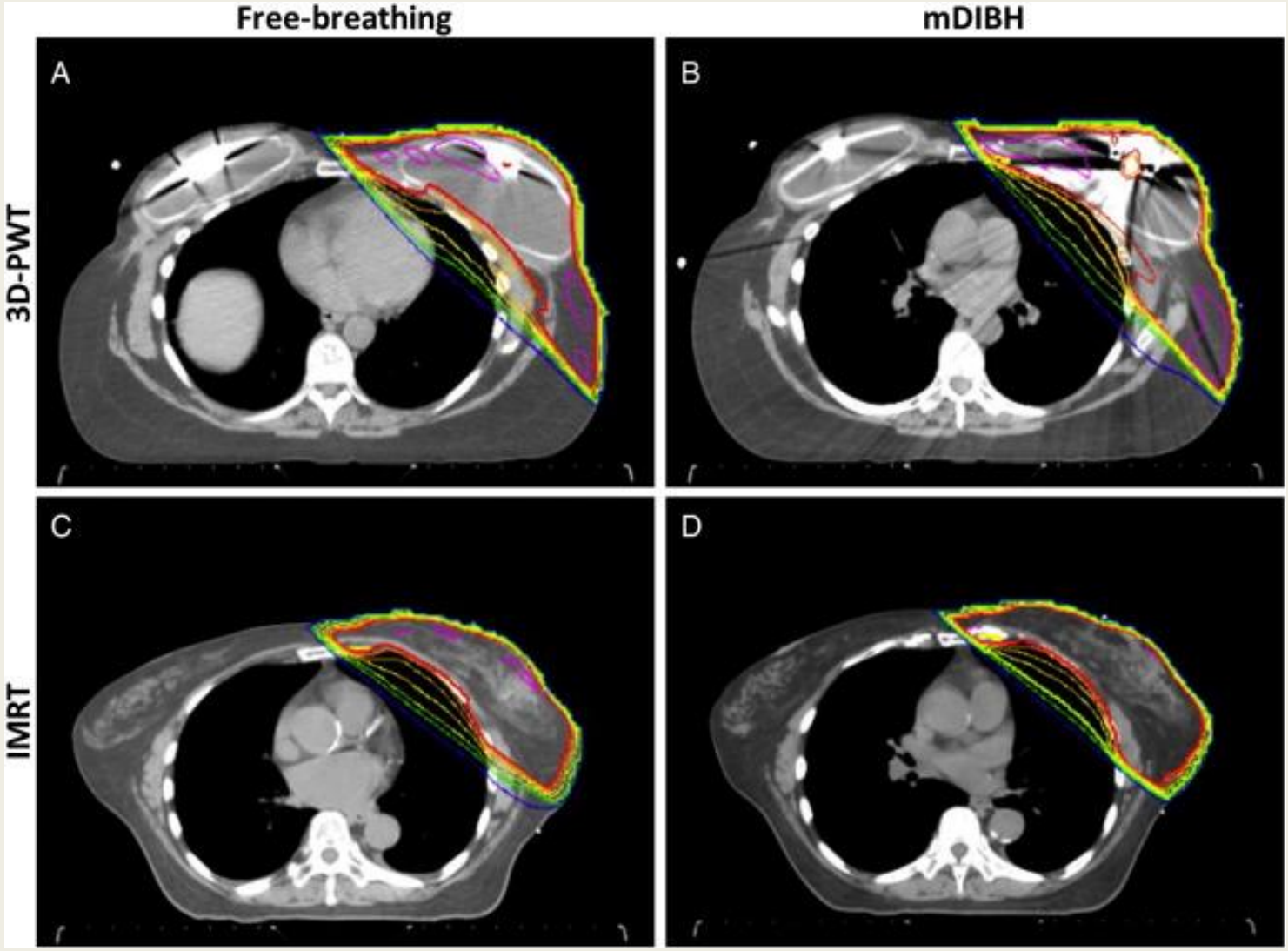
Tedavide başarısızlık, kardiyak olaylar ve radyasyon pnömonisi gibi geç yan etkilerin görülme riskini artıracaktır.

- Bu nedenle solunum kontrollü radyoterapi teknikleri geliştirilmiştir.

- Temeli; solunum döngüsünün belirli bölümlerinde radyoterapinin uygulanması esasına dayanır.

Teknikler:

- Gating (RPM=realtime position management)
- Nefes tutma (DIBH)
- Zorlanmış sığ nefes alma
- Gerçek zamanlı tümör izleme



Mohamad et al,Pract Radiat Oncol,2017

- Sol meme yerleşimli tümörü olan hastalarda Nefes kontrollü radyoterapi ile ortalama kalp dozu 1.3Gy.dir.

Taylor et al,Red J,2015

- Nefes kontrollü radyoterapinin özellikle kardiyak mortalite oranını %4.7 azalttığı tahmin edilirken, serbest nefes teknikli radyoterapide ise bu oran medyan %0.1'dir.

Korreman et al,Green J,2006

Meme radyoterapisinde solunum kontrollü teknikler uygulayamadığımızda neleri kontrol etmek isteriz?

Kardiyotoksisite

Hedefin doğrulukla ışınlanması

DOZ KISITLAYICI ORGANLAR VE TOLERANSLARI

Kalp	V5 < % 5 (Sağ taraf meme) V5 < % 40 (Sol taraf meme)
Aynı taraf akciğer	V30 < % 15
Karşı taraf akciğer	V5 < % 15

NSABP B-39/RTOG 0413

Maksimum kalp dozu için herhangi bir kısıtlama olmaksızın, ort. kalp dozu 2-3 Gy civarında olmalıdır.

Kalp tolerans dozu

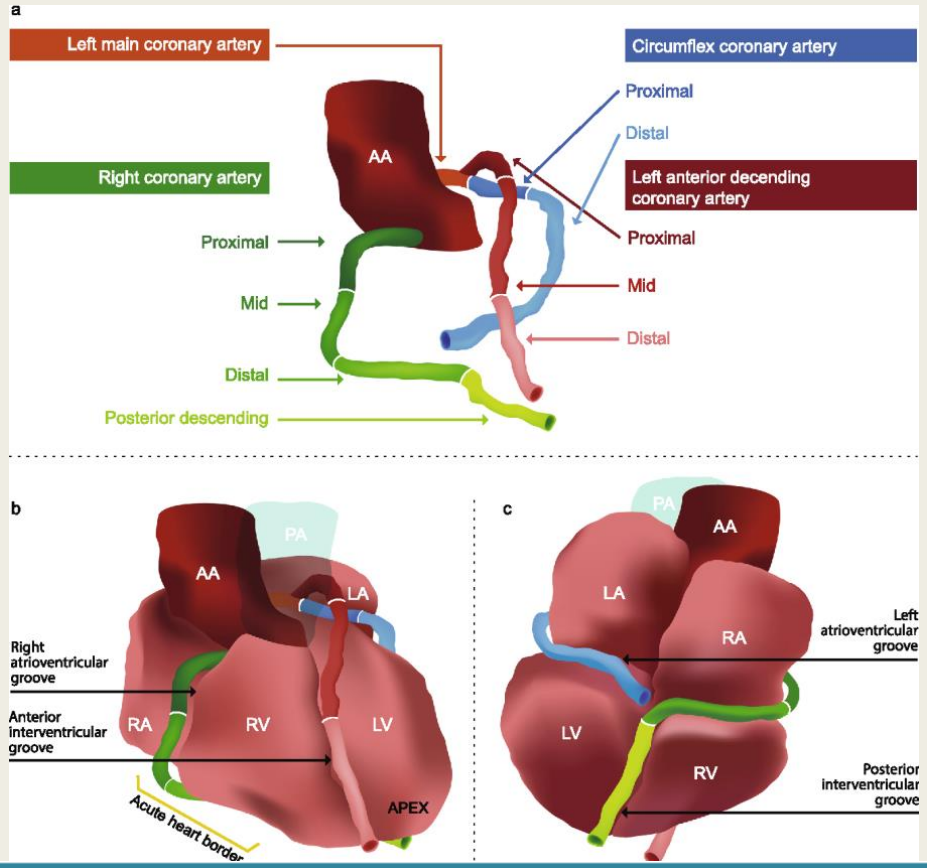
Quantec	Tüm kalp dozu
Sol meme RT	V20 ≤ %5 V10 ≤ %30
Sağ meme RT	V20 %0 V10 ≤ %10
NTCP model	
V25 <%10 ise RT sonrası 15-yıl kardiyak mortalite <%1	

Gagliardi et al,Red J,2010

Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP) 2012 yılına kadar radyasyona maruziyetten kaynaklanan sağlık riski olarak CVD‘i hiç belirtmemişken;

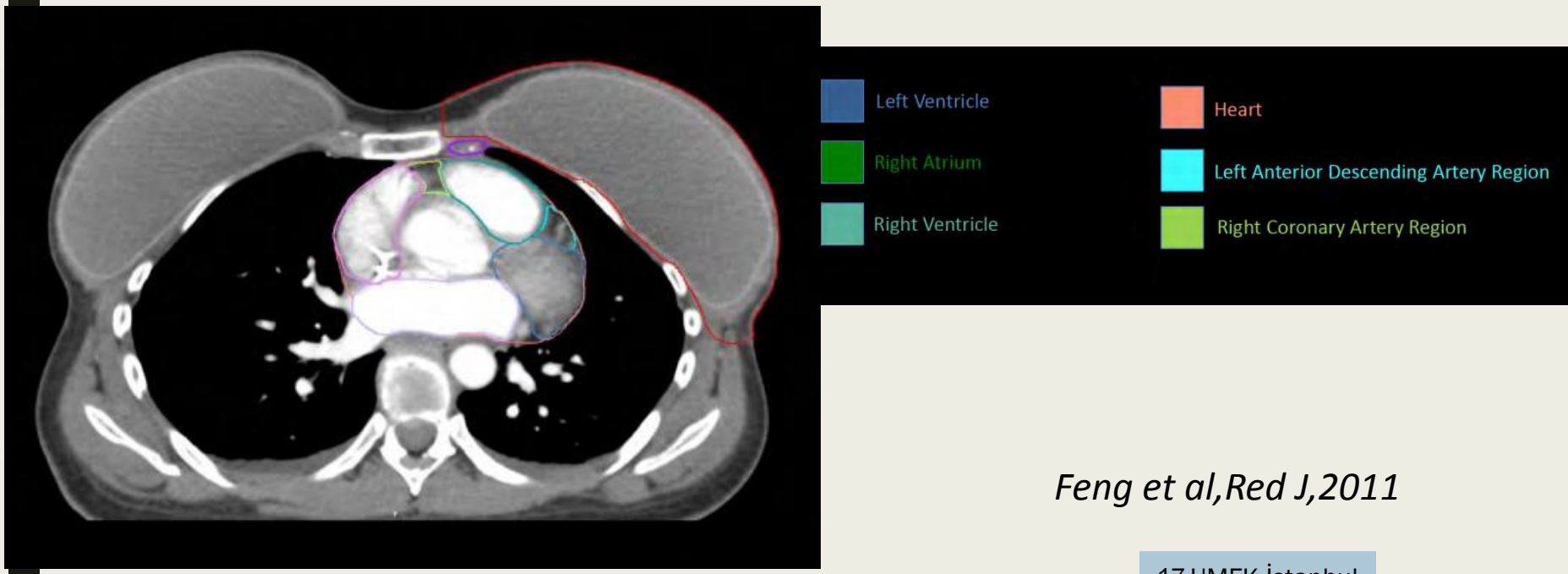
2012 de 0.5 Gy gibi küçük bir doza maruz kalındığında 10 yıl sonra bireylerin yaklaşık %1'inde CVD geliştiğini eklemiştir.

Radyobiyolojik olarak, kalp paralel bir organ değildir, fonksiyonel organizasyonu homojen olmadığından herhangi bir noktasında oluşan her hasar kritiktir. Kalbin her bir bileşeni, başka bir kısım tarafından telafi edilemeyen kendi fonksiyonuna sahiptir.

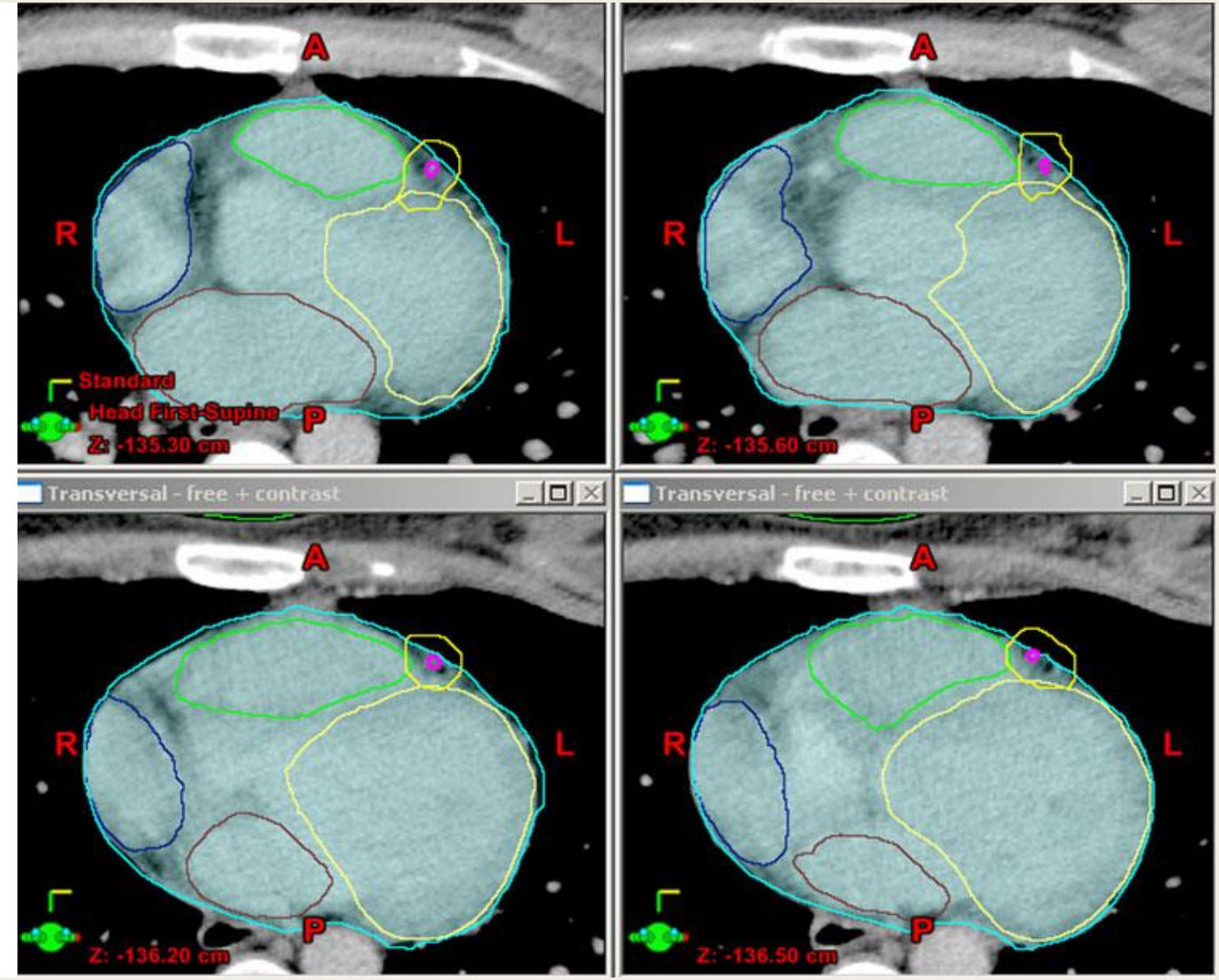


Meme kanserinde radyoterapiye sekonder kalp hasarına bağlı bildiriler, genellikle sol ventrikül (LV) ve left assendan dal (LAD) ile bağlantılıdır.

- Kalp için yeni atlas oluşturulmuştur.
- Kalp bölümlerini çizmek için kontrast madde verilmelidir!



Feng et al,Red J,2011



Tezcanli et al,Breast Cancer Res Treat,2011

ORIGINAL ARTICLE

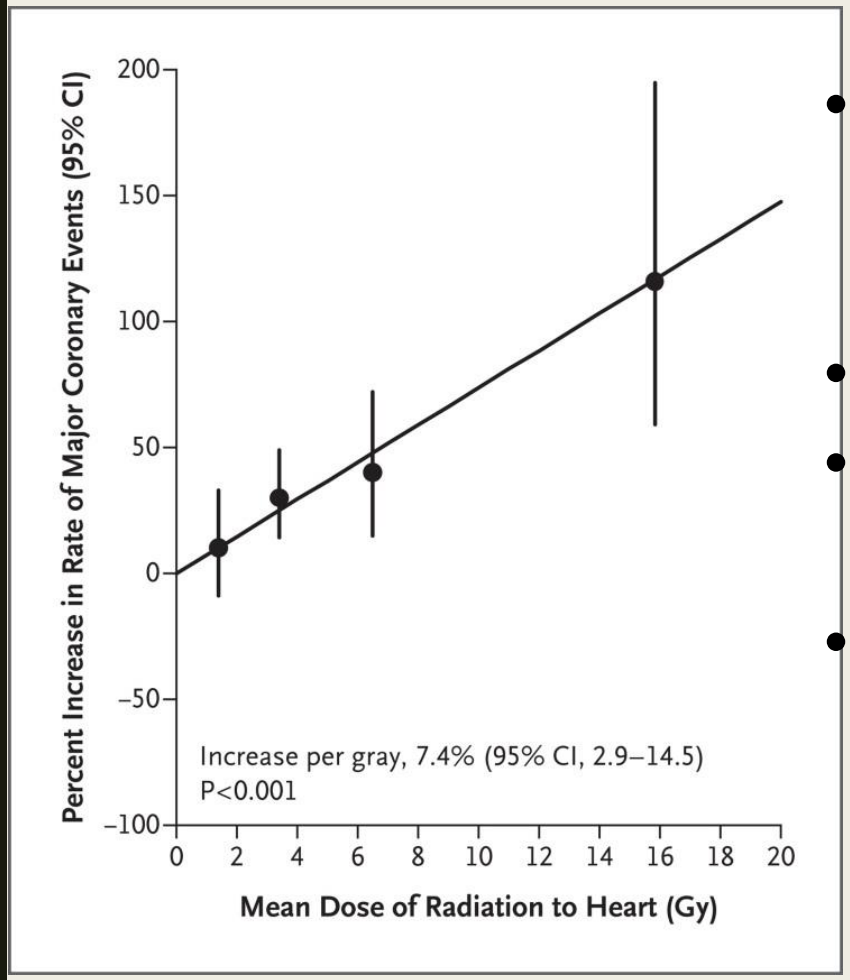
Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer

Sarah C. Darby, Ph.D., Marianne Ewertz, D.M.Sc., Paul McGale, Ph.D., Anna M. Bennet, Ph.D., Ulla Blom-Goldman, M.D., Dorthe Brønnum, R.N., Candace Correa, M.D., David Cutter, F.R.C.R., Giovanna Gagliardi, Ph.D., Bruna Gigante, Ph.D., Maj-Britt Jensen, M.Sc., Andrew Nisbet, Ph.D., et al.

- 1958-2001, 2168 RT alan hasta
- Ortalama kalp ve LAD dozları belirlenmiş
- Başlıca koroner olaylar (miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon veya iskemik kalp hastalığından ölüm)
- Çalışmanın zayıf tarafı 2-Boyutlu planlama

Darby et al,NEJM,2013

KARDİYAK TOKSİSİTE- Doz, eşik değer



- Sol taraf RT'de Ortalama kalp dozu 6.6Gy, sağ taraf için 2.9Gy
- Toplamda OKD 4.9Gy
- Her 1 Gy için kardiyak olay gelişme riski % 7.4
- Kardiyak olayın gelişmeyeceği eşik değer yok!!

Darby et al,NEJM,2013

RT Tek başına kardiyotoksik değildir!!

Hasta ile ilgili

- Meme büyüklüğü
- Tm lokalizasyonu (sağ/sol-
- medial veya inferior)
- İleri yaş (>60)
- Kollajen vasküler hastalık
- (RA, SLE, dermatomyozit gibi)
- DM, HT, Hiperlipidemi
- Sigara >20 (kardiak mortalite 1% vs 8%)
- BMI >30kg/m^2

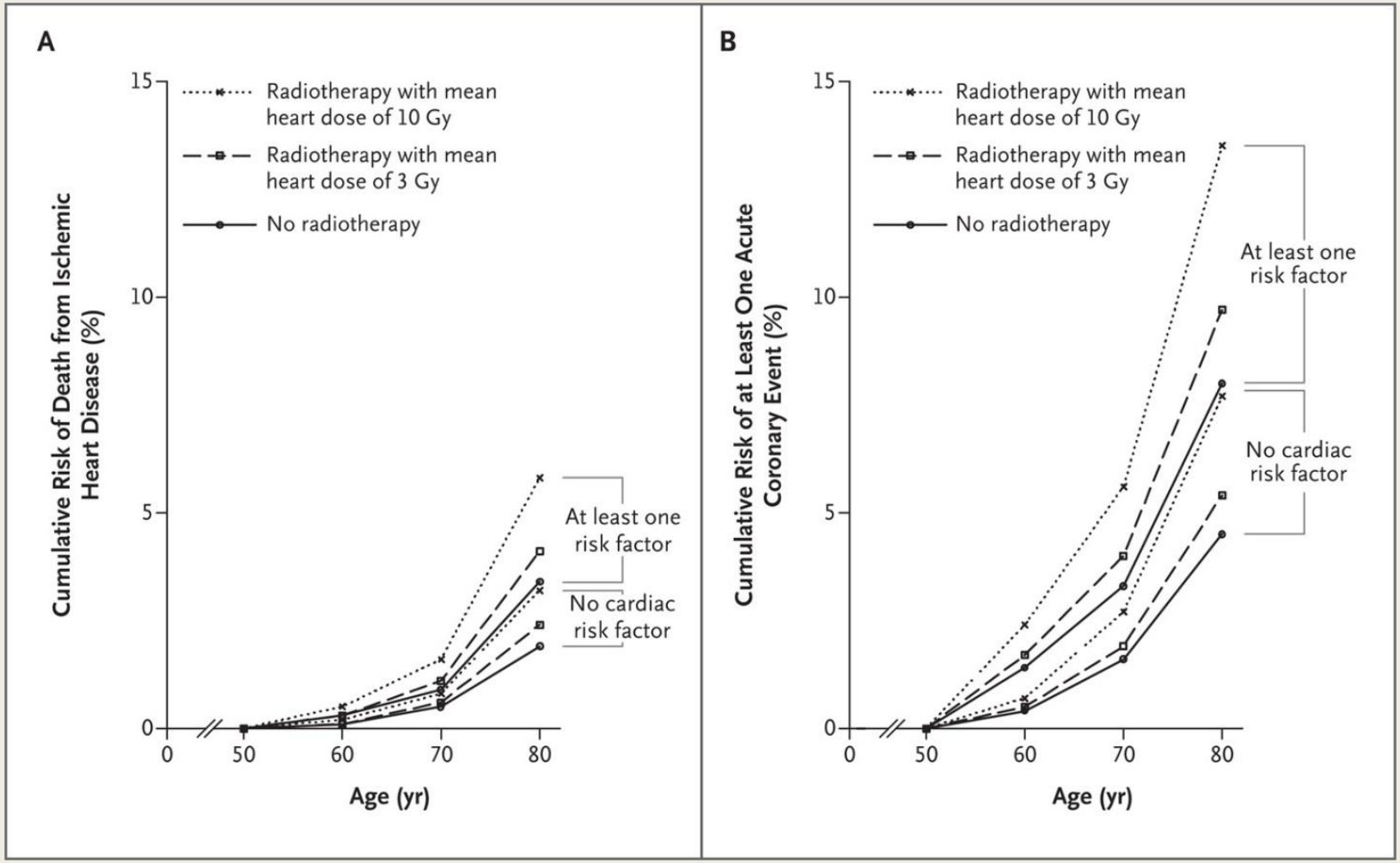
RT ile ilgili

- Total RT dozu, fraksiyon dozu
- Boost alanı ve dozu
- Boost tekniği
- Lenfatik alan eklenmesi (IMN)
- İnhomojen doz dağılım

Sistemik tedaviler ile ilgili

- Antrasiklin tedavisi alan hastalarda 5 yıllık kümülatif kardiyomiyopati insidansı %10
- Herceptin alan hastalarda ise 2 katı artmış kardiyotoksisite

KARDİYAK TOKSİSİTE- Diğer risk faktörleri



Darby et al,NEJM,2013

KARDİYAK TOKSİSİTE- Ne zaman başlar, geçer mi?

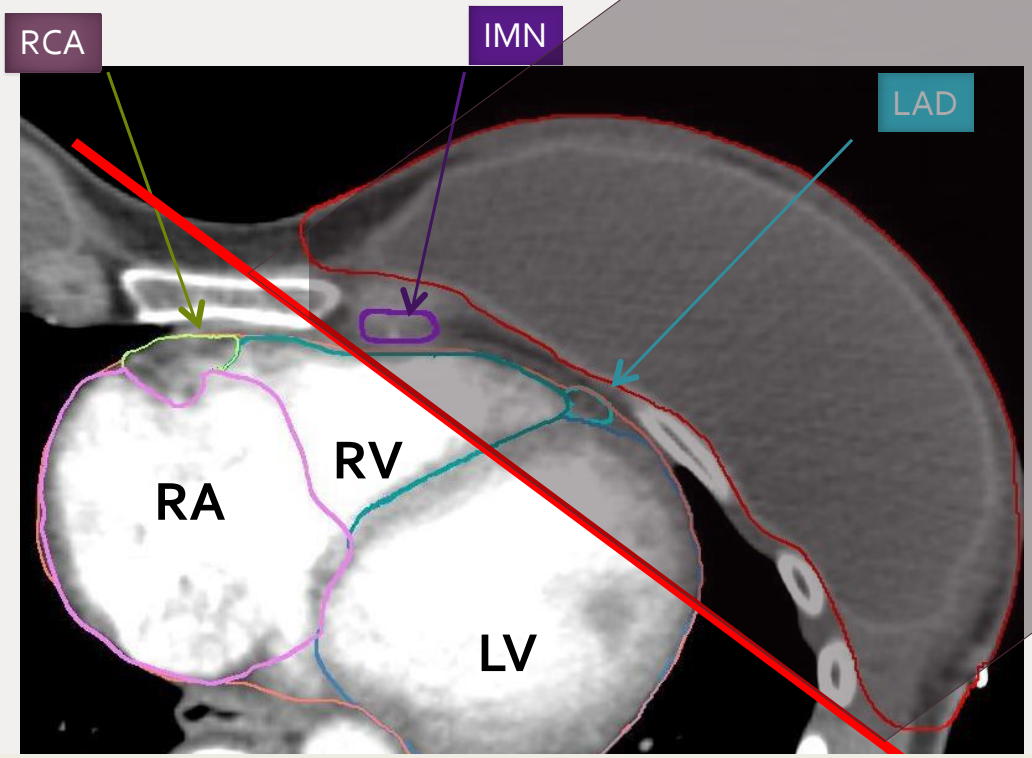
Table 3. Percentage Increase in the Rate of Major Coronary Events per Gray, According to Time since Radiotherapy.

Time since Radiotherapy*	No. of Case Patients	No. of Controls	Increase in Rate of Major Coronary Events (95% CI)†
			% increase/Gy
0 to 4 yr	206	328	16.3 (3.0 to 64.3)
5 to 9 yr	216	296	15.5 (2.5 to 63.3)
10 to 19 yr	323	388	1.2 (−2.2 to 8.5)
≥20 yr	218	193	8.2 (0.4 to 26.6)
0 to ≥20 yr	963	1205	7.4 (2.9 to 14.5)

Artış kalbin aldığı ortalama doz ile orantılıdır, maruz kaldıktan sonraki ilk 5 yıl içinde başlar ve en az 20 yıl boyunca devam eder. Sol taraf RT de risk en fazla!!
Kardiyak olay gelişen olguların % 54'ünün iskemik kalp hastalığından öldüğü biliniyor.

Darby et al,NEJM,2013

LAD may be hard to spare



For a tangent field to cover IMN Left, LAD & portion RV & LV would receive full dose

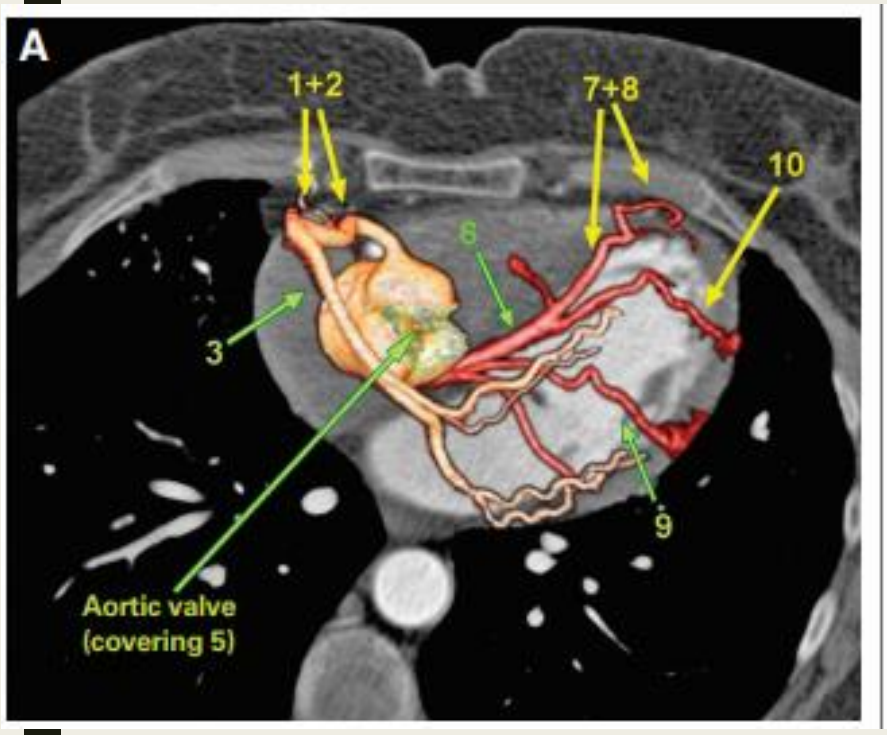
For a tangent field to cover IMN right, RCA would receive high dose

Nilsson et al,JCO,2012

IMN ayrı alandan alınıyorsa OKD 9.2Gy (en riskli)

Taylor et al,Red J,2015

KARDİYAK TOKSİSİTE- RT ile stenoz lokalizasyonu arasında ilişki var mı?



- 1970-2003 meme ca tanısı alan
- 1990-2004 koroner anjiyo yapılan 199 hasta
- Sol meme oranı %55
- Stenoz 0-5 arası derecelendiriliyor
- LAD ve distal diyagonal damarda Grad 3-5 Stenoz sol taraf RT alanda sağa göre (OR %4.38), grad 4-5 stenoz ise (OR %7.22) anlamlı fazla rapor ediliyor.

Nilsson et al,JCO,2012

Solunum kontrollü RT yapamıyorsak ne yapalım?

Özellikle sol taraf meme hastalarında, Kalp dozunu azaltmak için geliştirilen teknikler

- Kalp ile göğüs duvarı arasındaki mesafeyi arttırmak için yapılan manevralar (eğik düzlem ile veya prone pozisyon vererek)
- Radyoterapide ileri teknolojiler kullanarak (IMRT, VMAT veya proton radyoterapisi)
- Tüm memenin geleneksel hedefini daha sınırlı bir bölgeye kaydırmak (hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması veya intra operatif RT ile)

Shah et al,Green J,2014

Kalp koruma teknikleri

Yogunluk ayarlı RT (IMRT)	Bilgisayarlı yapraklar ve doz planlama algoritmaları, kardiyak dozu sınırlamak için radyasyon alanının şekillendirilmesine izin verir
Proton Tedavisi	Fotonlarla karşılaştırıldığında protonların doz fall-off unun daha belirgin olma özelliği farkını kullanır
APBI	Küçük hedef hacim, kalbe mümkün olan azaltılmış dozu sağlar
IORT	Küçük hedef hacim ve bazı durumlarda düşük enerji kalbe giden dozu azaltır

Shah et al,Green J,2014

Pozisyonlandırma-Meme Boardı-Eğik Düzlem

Uygun hasta konumlandırması ve immobilizasyon

Memeyi göğüs duvarından uzak ve yukarı tutmak

Daha iyi geometri ve tedavi açıları ile akciğer, kalp koruması

Konumdaki iyileşmeler ile, düz kalp pozisyonu ve kolimasyonla yapılan tedaviye kıyasla ortalama kalp dozunu % 60'a kadar ve maksimum kalp dozunu da % 30 oranında azalttığı gösterilmiştir.

MT-350 Breastboards

Posiboard™-2 Breastboard

Prone Pozisyon

- Meme dokusunu öne düşürerek
- Tümör yatağını/meme dokusunu göğüs duvarından uzaklaştırabilir
- Pandüle (Sarkık) meme ve tümör yatağı anterior ve merkezi yerleşimli hastalarda (ufak memelerde anlamlı değil)
- Meme dokusunda doz homojenitesini sağlar
- Ortalama kalp dozu 3Gy

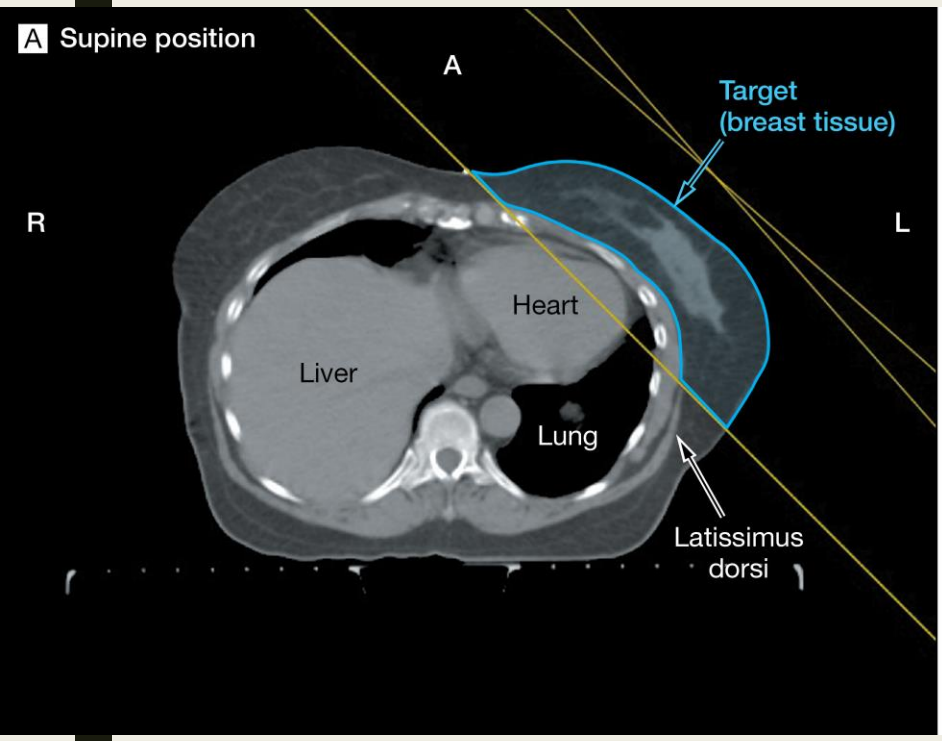
Kurtman et al,Med Biol Res,2003

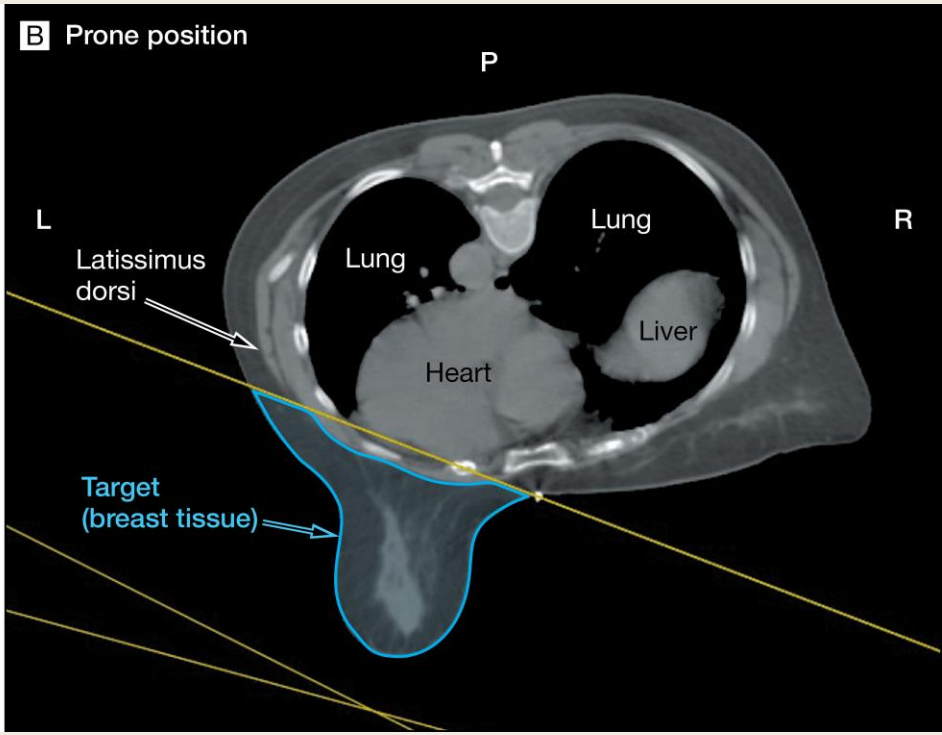
- Alan içi akciğer ve kalp volümünü %75-85 azaltır
- Bazı hastalarda tolerans ve uygulanabilirliği zor olabilir

New Horizon™ Prone Breastboard

- 2005-2008, 314 MKC'li hasta prone ve supin BT simülasyon
- Meme hacmi <750 cm^3, 750-1500 cm^3, >1500 cm^3
- Alan içinde kalan kalp ve akciğer volümleri karşılaştırılıyor
- Sağ/sol meme prone pozisyonda akciğer ve kalp volümleri %85-90 daha az
- Meme Volümü >750 cm3 olanlarda anlamlı düşük!!

Formenti et al,Jama,2012





Formenti et al,Jama,2012

- Homojen doz sağlanması, cilt toksisitesini düşürmesi, akciğer ve kalp dozlarında iyileştirme gösteren çalışmalar olsa da..
- Bölgesel nodal ışınlama eklendiğinde kalp dozlarını düşürmede sınırlı kaldığı gösterilmiştir.

Gielda et al, Am J Clin Oncol,2011

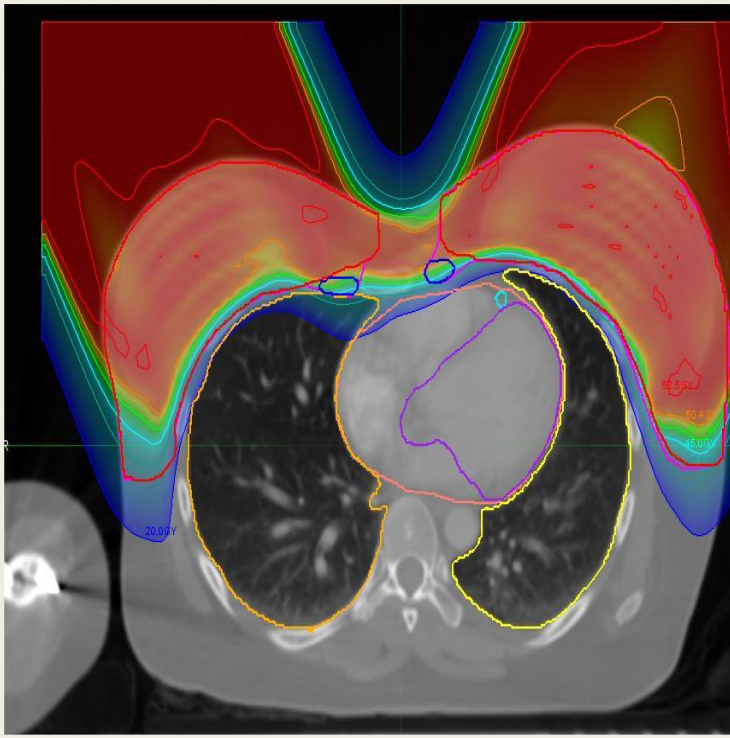
- Fayda sağlayabileceği düşünülen hastalarda, hastanın anatomisine göre karar verilmelidir.
- Prone ve supin çekimler ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç var...
- IMRT tekniği kullanıldığında sonuçların daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut.

PROTON TEDAVİSİ

- İlk dozimetrik çalışmalarda, IMRT ve geleneksel foton tedavileri ile kıyaslandığında ortalama meme dozları arasında fark yokken, maksimum kalp dozunu azalttığı
- IMProtonT'li çalışmalarda kardiyak dozların azaldığı (V5 ve V20) gösterilmiştir.
- Ortalama kalp dozu 0.5Gy

Taylor et al,Red J,2015

- Ancak pahalı olması ve sınırlı çalışma olması nedeniyle meme radyoterapisinde şu an için önerilmemektedir.



Akselere Parsiyel Meme Işınlaması

Meme kanseri nükslerinin çoğu ilk çıktığı indeks kadranda görülür (%80-90)…

- Normal doku dozunu azaltır.
- Konvansiyonel RT'den daha yüksek dozda RT verilebilir.
- Toplam tedavi süresini önemli ölçüde azaltır.
- **Hipofraksiyone tedavinin,** kardiyak dokunun düşük α/β oranı nedeniyle arttırması beklenen kardiyak morbiditeyi arttırmadığı gösterilmiştir.

Shaitelman et al,Breast J,2014

Aydıner et al,Breast Diease,2019

- APMI, IMRT ve prone pozisyon ile birlikte önerilmektedir.
- Ortalama kalp dozu 1.2Gy

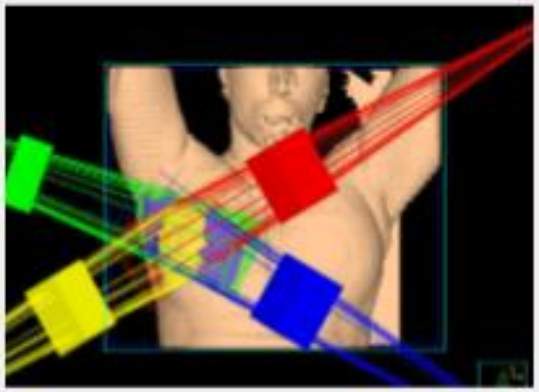
Bourgier et al,Red J,2001

APBI UYGULAMA YÖNTEMLERİ

- Interstitial brachytherapy

- Intracavitary brachytherapy

- External beam radiation



- APBI; İleri yaş (>50), T1, düşük risklere sahip hastalar için bir seçenektir. (ASTRO 2016)

- Çalışmalar devam etmekte ve takip süreleri kısadır.
- Hastalar klinik çalışmaya dahil edilmelidir.
- Doz 38.5Gy/10fr/bid

- Ancak unutulmamalıdır ki; halen standart olan tüm meme ışınlamasıdır.

- 3-6 hafta arası RT alamayacak hastalar için APBI, RT‘siz takiple karşılaştırıldığında makul bir alternatiftir.

- Intraoperative radiotherapy

- Maksimum kalp dozu 1Gy

Aziz et al,Radiat Oncol,2011

- IORT yüksek lokal nüksler nedeniyle önerilmemektedir.

IMRT = YART

Dozimetrik avantajlar:

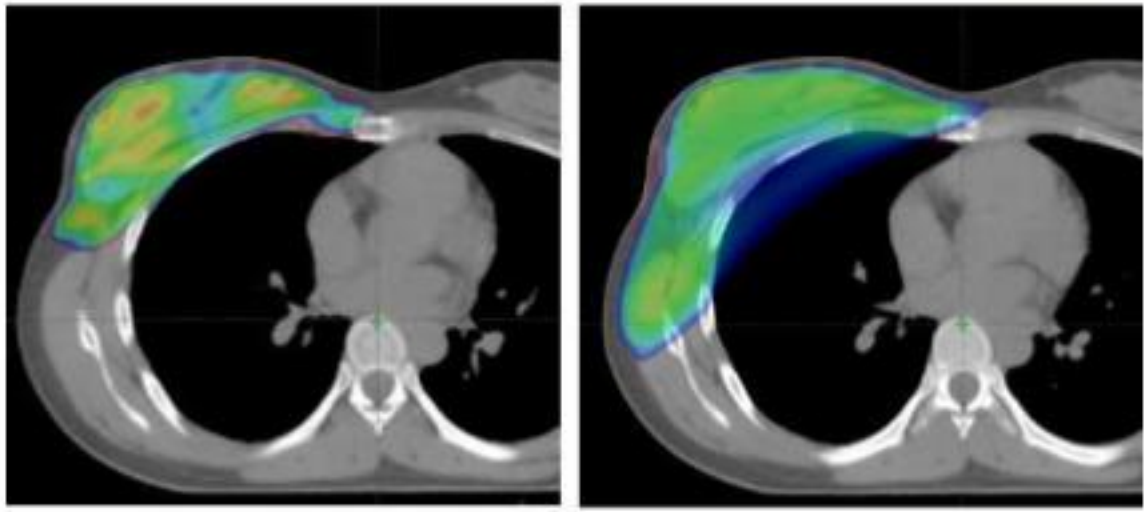
- Tüm meme RT için daha iyi doz homojenitesi
- Tümör kavitesinin daha iyi kapsanması
- SIB'nin uygulanabilirliği
- Kritik organ dozlarında azalma
- Özellikle Sol meme/GD RT’de kalp dozunda azalma

Dezavantajları

- Düşük radyasyon dozlarına maruz kalan doku hacminde artış
- İkincil malignite riskinde artış (yüksek integral doz)

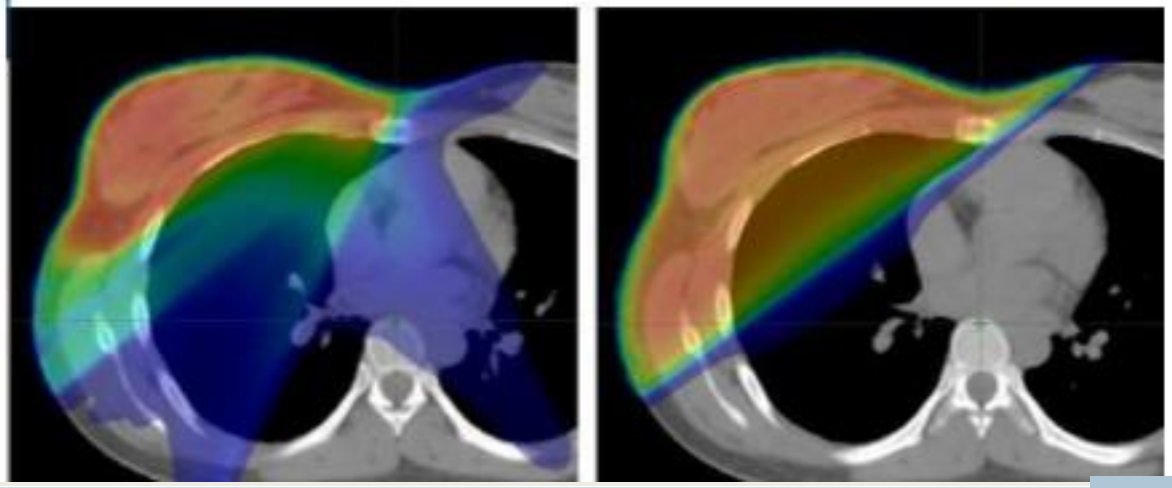
Isodose Range 47.5 Gy

IMRT Vs 3DCRT



Isodose Range 5 Gy

IMRT Vs 3DCRT



IMRT sonuçları	DOZİMETRİK SONUÇ
William Beaumont	Homojen doz dağılımı
Univ of Mass	Homojen doz dağılımı
MSKCC	Homojen doz dağılımı Akciğer, kalp ve kontralat meme dozu↓
Stanford	Normal doku dozları↓
Royal Marsden	Homojen doz ve normal doku dozu↓

- Maksimum minimum kardiyak doz parametreleri ve ortalama kalp dozlarında azalma (OKD 5.6Gy, IMN dahilse 8Gy)

Taylor et al,Red J,2015

- Kalp için NTCP modeline göre V5 de azalma
- 3D-CRT'ye kıyasla ortalama kalp dozunda anlamlı azalma

Beckham et al,Red J,2007

- Prone teknikle kombine edildiğinde kalp dozlarında anlamlı azalma

Mulliez et al,Radiat Oncol,2013

- Çalışmalarda IMRT’nin geleneksel tedaviye kıyasla LAD ve sol ventrikül dozlarını da azalttığı gösterilmiştir.

Lohr et al,Red J,2009

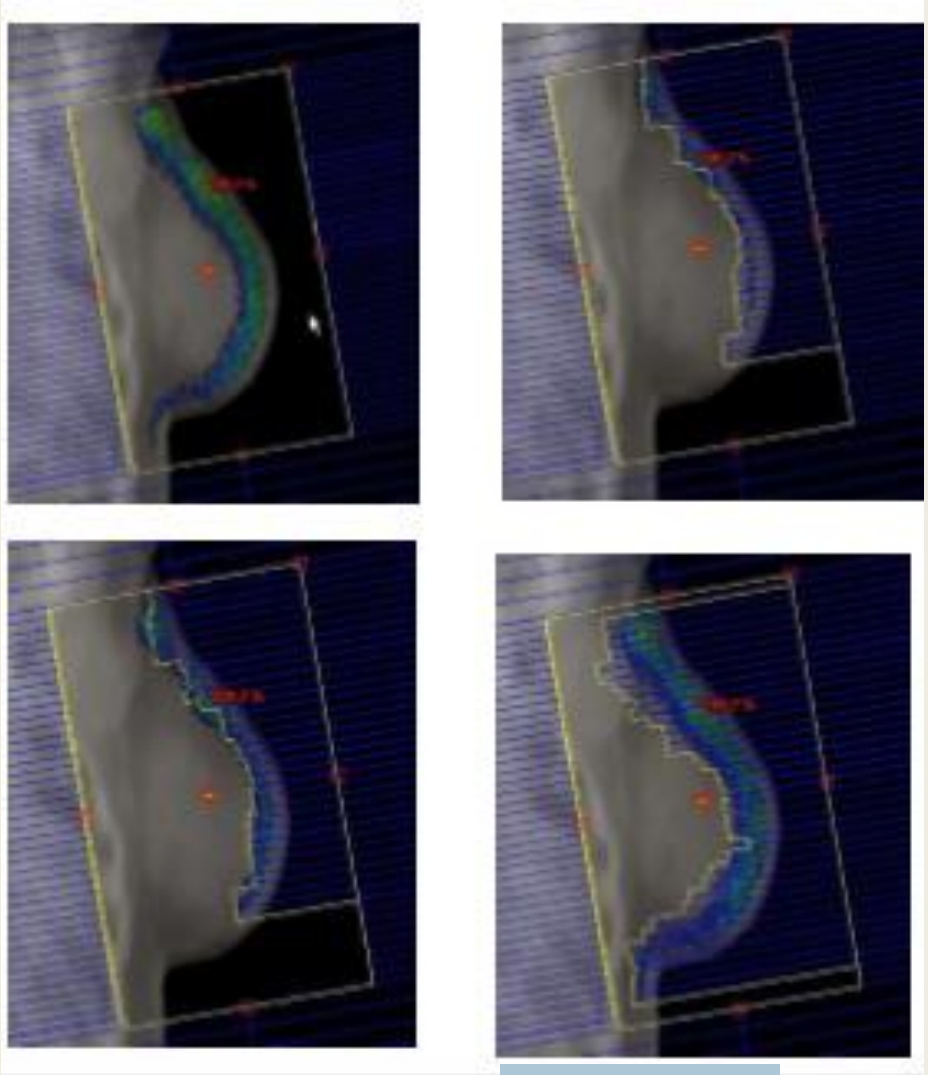
Baycan et al,Jpn J Radiol,2012

- Daha modern çalışmalarda, kalp mesafesi, kardiyotorasik oran ve meme büyüklüğü gibi kardiyak ölçümlere dayanarak, hangi hastaların IMRT'den en fazla fayda sağlayacağı araştırılmaktadır.

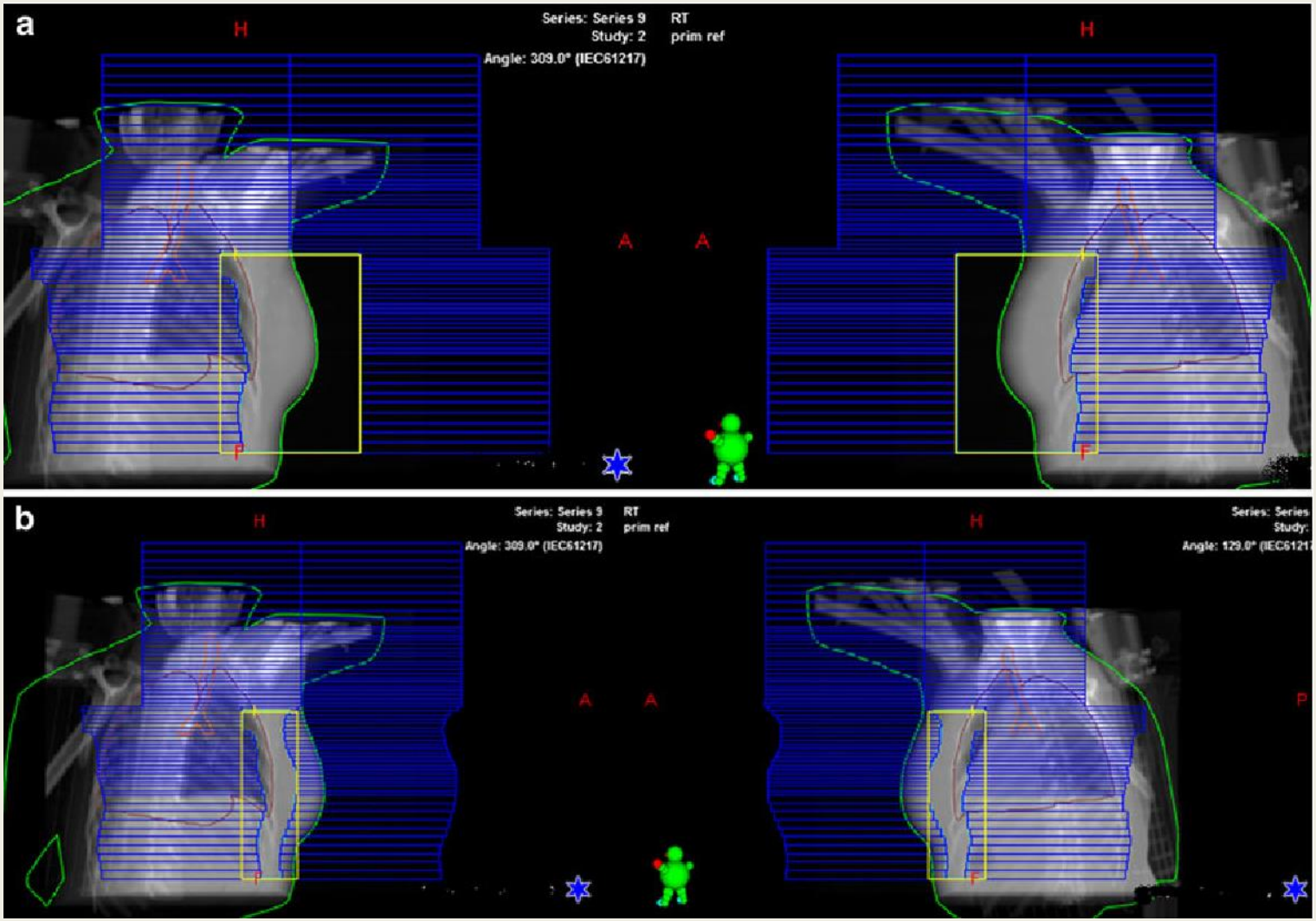
IMRT- Forward plan / Field in Field / FiF

- Meme dozimetrisi önemli ölçüde iyileştirilebilir
- Daha iyi kozmetik sonuçlar
- Basit yöntem
- Daha az MU
- Daha az saçılma
- Daha az planlama süresi
- Daha az tedavi süresi

(Hızlı tedavi)



Sıcak noktaların azaltılması için subfield oluşturulması



SONUÇTA IMRT

- Kalp korumasını sağladığı kanıtlanmış bir tekniktir.

- Tüm meme field in field IMRT tekniği, kalp dozunun en çok azaltılabildiği tekniktir.

Shubert et al,Green J,2011

- Solunum teknikleri, prone pozisyonlandırma ve APBI ile birlikte de kullanılabilir.

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJLAR

- SOL MEME KANSERLİ HASTALAR EĞER MÜMKÜNSE KALP DOZUNU AZALTACAK TEKNİKLER KULLANILARAK IŞINLANMALIDIR.

“Bireyselleştirilmiş tedavi”

IŞINLANACAK HASTALARA UYGULANMALIDIR.

- BUGÜN İÇİN BİRBİRİNE ÜSTÜN TEKNİK YOKTUR.

- YÖNTEM HASTA BAZINDA SEÇİLMELİDİR

Teşekkür ederim