

Vasema alaneva koronaararteri kiirgusdoosi hindamine vasaku rinnanäärme kiiritusravi saavatel patsientidel hingamisega kohandatud ja vaba hingamisega kiiritusravi korral

Rena Tiigi¹, Anni Borkvel¹, Merve Adamson¹, Kati Kolk¹, Kätlin Tiigi¹

Taust ja eesmärgid. Rinnavähk on Eestis ja kogu maailmas naistel üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid. Selle ravikompleksi kuuluvad kirurgiline, süsteem- ja kiiritusravi. Süsteem- ja kiiritusravi korral on üheks võimalikuks hilistüsistuseks kardiotoksilisus, mis süsteemravi korral sõltub kasutatavast preparaadist ja kiiritusravi korral kiiritatavast rindkere poolest. Vasaku rinnanäärme kiiritusravi korral jäävad süda ja koronaararterid, peamiselt vasem eesmine alanev koronaararter (*left anterior descending artery*, LAD), kiiritatava sihtmahu (*planning target volume*, PTV) piirkonda ja võivad saada olulise kiirgusdoosi. Artikli eesmärk on tutvustada hingamisega kohandatud kiiritusravi kui üht võimalikku LADi ja kogu südame kiirgusdoosi vähendamise meetodit ning hinnata kiirgusdooside erinevust sõltuvalt raviplaanist 20 Eesti patsiendi näitel.

Metoodika. Valimis oli 20 rinnavähiga patsienti, kellele tehti vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud kompuutertomograafia uuring. Määratleti ohustatud organid ja kiirituse sihtmahu. Koostati kaks võrdse kvaliteediga kolmemõõtmelist raviplaani – vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud raviplaani – ning võrreldi LADi maksimaalset ja südame keskmist kiirgusdoosi nende puhul. Kõik patsiendid olid saanud hingamisega kohandatud kiiritusravi, vaba hingamisega raviplaani loodi võrdluseks.

Tulemused ja järeldused. Hinnates kiiritatava sihtmahu kaetust kuratiivse kiirgusdoosiga, olid mõlemad raviplaani samaväärse kvaliteediga ($p = 0,3568$). LADi maksimaalne kiirgusdoos oli hingamisega kohandatud raviplaani korral 2,6 korda ($p = 0,0001$) ja südame keskmine kiirgusdoos 1,8 korda ($p = 0,001$) väiksem kui vaba hingamisega plaani korral.

Üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid naistel nii Eestis kui ka kogu maailmas on rinnavähk, millesse haigestumine suureneb iga aastaga ning mille ravikompleksi kuuluvad kirurgiline ravi, süsteemravi ja kiiritusravi. Süsteem- ja kiiritusravi korral on üheks võimalikuks hilistüsistuseks kardiotoksilisus, mis sõltub süsteemravi puhul preparaadist ning kiiritusravi korral kiiritatavast rindkere poolest. Süsteemravi kardiotoksilisust on põhjalikult käsitletud 2012. aasta Eesti Arstis (1).

Kiiritusravi rakendatakse operatsiooni järgses ravikompleksis lokoregionaalsete ja kaugretsidiivide vähendamiseks ning haigusevaba elulemuse pikendamiseks. Korraldati

17 juhuslikustatud uuringu metanalüüs, mis hõlmas kokku 10 801 naist ja mille tulemusel leiti, et kiiritusravi vähendas nii lokaalsete kui ka kaugretsidiivide 10 aasta tekkeriski 35%-lt 19,3%-le (2). Varajase staadiumi rinnavähk on potentsiaalselt ravitav ja patsientide eluiga pärast ravi sageli pikem kui 10–15 aastat. Selle aja jooksul tekkida võivad kiiritusravi kardiovaskulaarsed hilistüsistused on oluline kliiniline probleem.

Vasaku rinnanäärme kasvaja kiiritusravi puhul asetsevad süda ja koronaararterid, peamiselt vasem eesmine alanev koronaararter (*left anterior descending artery*, LAD), kiiritusravi sihtmärgi piirkonnas ning jäävad kuratiivse kiirgusdoosi alla.

Eesti Arst 2021;
100(9):477–484

Saabunud toimetusse:
30.10.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
24.03.2021
Avaldatud internetis:
27.09.2021

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskus

Kirjavahetajaautor:
Rena Tiigi
rena.tiigi@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
rinnavähk, hingamisega
kohandatud kiiritusravi,
kardiotoksilisus

Rinnanäärme kuratiivne kiirgusdoos on tavafraksioneerimise (kogudoosi osadeks jaotamise) korral 50 greid (Gy), mis ületab ohustatud organite taluvusdoose. Südame ja LADi kiirgusdoosi vähendamine on oluline, et vältida hiljem avalduvat kiiritusravi kardiotoksilisust. Ameerika Ühendriikide riiklik vähiinstituut (The National Cancer Institute, NCI) defineerib kardiotoksilisust kui vähiravi südant kahjustavat kõrvaltoimet (3).

Kiiritusravi kardiotoksilisuse ilminguid jaotatakse tavaliselt varajasteks – tekivad enamasti 90 päeva jooksul pärast kiiritusravi alustamist – ja hilistüsistusteks, mis ilmnevad kuni aastakümneid pärast ravi. Varajased kiiritusravi tüsistused on eelkõige ägedad perikardi kahjustused ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni halvenemine, eriti juhul, kui eelnenud on süsteemravi kardiotoksiliste preparaatidega. Need reaktsioonid on tingitud enamasti veresoonte läbilaskvuse suurenemisest ja põletikulisest reaktsioonist (4).

Hilistüsistuste hulka kuuluvad konstruktiivne perikardiit, restriktiivne kardiomiopaatia, ülejuhtehäired ja koronaararterite kahjustus, mis ilmnevad aastaid pärast ravi. Kardiomiopaatia tekkimise tõenäosust suurendab kiiritusravile eelnev keemiaravi antratsükliiniga. Mitraal- ja aordiklapi kahjustusi esineb harvem: 10 aastat pärast kiiritusravi on nende risk 1%, 15 aasta pärast 4% ja 20 aasta pärast 6% (5). Südameklap-pidega seotud kiiritusravi hilistüsistusi esineb peamiselt keskseinandi lümfoomide korral (6).

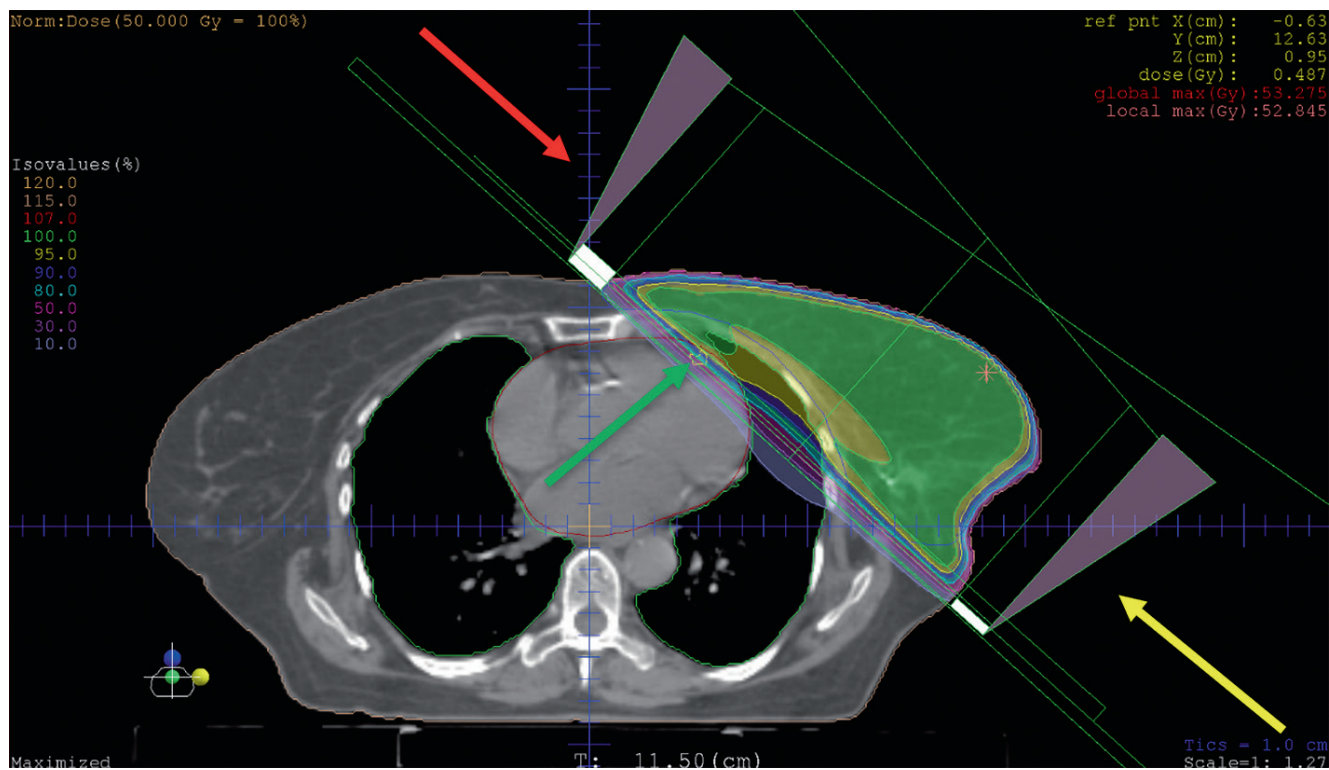
Koronaararterite kahjustus on vasaku rinna kasvaja kiiritusravi olulisemaid ja sagedasemaid tüsistusi. Selle teket seostatakse endoteeli otsese kahjustusega, millest tulenevalt kiireneb aterogenees, mis viib ateroskleroosini, samuti tekib fibroos veresoonte kesk- ja adventitsiaalkihis, millest häirub oluliselt veresoonte läbilaskvus. Mõlema mehhanismi läbi halveneb müokardi verevarustus, tekib müokardi kahjustus, difuusne interstitsiaalne fibroos ja suureneb müokardiinfarkti risk. Darby ja kaastöötajad uurisid 2168 naist, kes said kiiritusravi Rootsis ja Taanis aastatel 1958–2001, ning leidsid, et tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja südame keskmise kiirgusdoosi vahel oli lineaarne seos. Südame keskmise doosi kasvades 1 Gy võrra suurenes risk 7,4% ja lävidoosi ei olnud (7).

Euroopa meditsiinilise onkoloogia seltsi ESMO ravijuhendis (8) on välja toodud kiiritusravist põhjustatud südamekahjustuste riskitegurid. Nendeks on kiiritusravi preskriptsioonidoos üle 30–35 Gy ja ühe fraktsiooni doos suurem kui 2 Gy. Tavafraksioneerimise korral antakse 50 Gy suurune kuratiivne ravidoos 25 fraktsiooniga, mille fraktsiooni suurus on 2 Gy. Üha enam on levinud ka hüpofraksioneerimine, kus fraktsioonidoos ületab 2 Gy. Selliseks levinud fraksioneerimise skeemiks on 2,66 Gy 16 fraktsiooniga, mis annab kuratiivseks ravidoosiks 42,56 Gy, kuid mille bioloogiline ekvivalent tuumorile on 53,88 Gy.

Mida suurem osa südamest saab kiiritada, mida nooremas eas kiiritusravi on saadud ja mida pikem aeg on kiiritusravist möödunud, seda suurem on kardiotoksilisuse avaldumise tõenäosus. Risk suureneb 5–20 aasta jooksul peale kiiritusravi. Keemiaravi, hormoonravi või bioloogiline ravi (trastuzumab, pertuzumab), kaasuvad haigused (diabeet, hüpertoonia, rasvumine, düslipideemia) ja suitsetamine suurendavad riski veelgi (8).

Taluvusdoosidest lähtudes on rahvusvaheliselt seatud soovituslikud doosipiirangud, mida järgitakse kiiritusravi raviplaanide koostamisel. Neid koondavaks materjaliks on Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic'i (QUANTEC) väljaanded (9). Rinnanäärme kiiritusravi puhul on ohustatud organiteks kopsud, õlavarreluu pähikud, süda ja koronaararterid (peamiselt LAD). QUANTEC on südamespetsiifiliste doosipiirangute kohta (10) välja toonud, et südame kiirgusdoos peaks olema nii väike kui võimalik, kuid seejuures ei tohi kompromissi teha PTV katvuse suhtes. Südame soovituslik doosipiirang tavafraksioneerimise korral on $V_{25Gy} < 10\%$ – südame maht, mis saab kiirgusdoosi 25 Gy, peab jääma alla 10%. Seda piirangut järgides peaks kardiotoksilisusest tingitud südamesurmade arv 15 aastat pärast kiiritusravi jääma alla 1%.

QUANTEC ei ole seadnud soovituslikku doosipiirangut LADile, mistõttu kasutatakse kiiritusravi plaani hindamisel enamasti südame doosipiirangut. Rinnanäärme kiiritusravi planeerimise tüüplahendus on üksteise suhtes vastakuti asetsevate tangentsiaalsete kiirgusväljade kasutamine. Osa kiirgusväljadest suunatakse patsiendi rinnanäärmele mediaalsest suunast (vt joonis 1, punane nool) ja osa lateraalsest



Joonis 1. Kuvatõmmis Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskuse raviplaneerimise süsteemist. Vasaku rinnanäärme kiiritusravi, kasutades tangentsiaalseid vastandväljasid: mediaalne kiirgusväli punase noolega suunast ja lateraalne kiirgusväli kollase noolega suunast. Roheline nool osutab vasema eesmise alaneva koronaararteri (LAD) asukohale (kollane kontuur). Kuratiivne kiirgusdoos (kollane ja roheline ala) katab kogu rinnanäärret. Joonisel on näha, et LAD jääb kuratiivse kiirgusdoosi piirkonda.

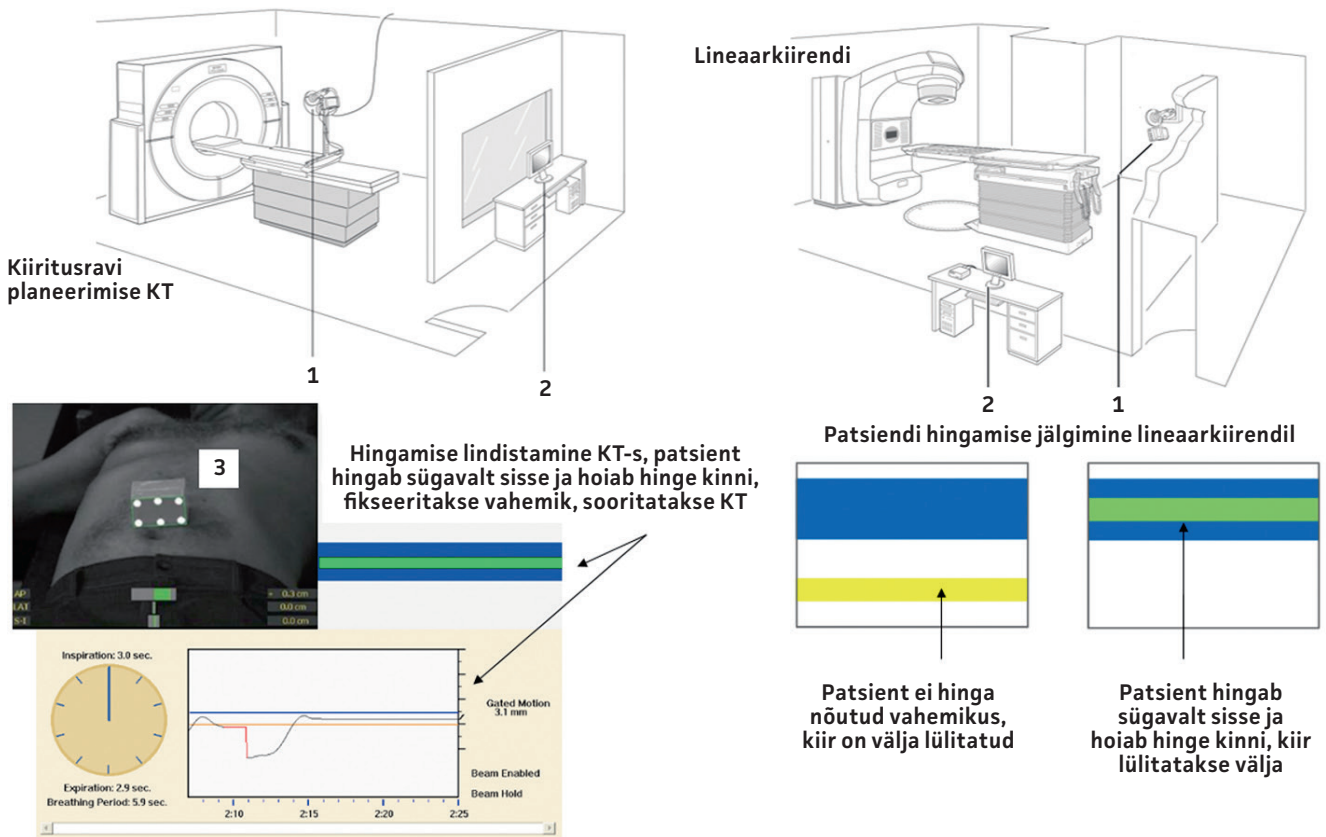
(kollane nool). Selle tulemusel on kiirgusdoos südames heterogeenne, suur osa südamest jääb kiirgusväljade ulatusest välja, kuid väiksem osa siiski kuratiivse kiirgusdoosi piirkonda. Südame keskmine kiirgusdoos ei kajasta seega LADi kiirgusdoosi, sest LAD jääb üldjuhul kuratiivse kiirgusdoosi piirkonda.

1980ndatel kasutatud kahemõõtmelise (2D) kiiritusravi planeerimise korral ei olnud võimalik uurida seost LADi kiirgusdoosi ja kardiotoxilisuse vahel, sest kasutatud kuvamistehnika (planaarne radiograafia) ei olnud piisav koronaararterite ruumiliseks määratlemiseks. Pärast 3D-kiiritusravi planeerimise kasutuselevõttu on ravitehnikad ja ohustatud organite määratlemine muutunud oluliselt täpsemaks ning üha enam on lisaks südame kiirgusdoosi hindamisele hakatud kasutama LADi doosi hindamist. 2019. aastal avaldatud uuringus, mis korraldati Rootsis ja hõlmas 182 patsienti, kes said aastatel 1992–2012 3D-kiiritusravi vasakule rinnanäärmele, leiti, et neil, kelle LADi keskmine doos ületas 20 Gy, esines 5,23

korda rohkem koronaarset interventsiooni vajavaid tüsistusi kui patsientidel, kelle keskmine LADi doos oli 0–1 Gy (11). Samal aastal avaldatud uuring BACCARAT näitas, et senini kasutatud südame keskmise doosi hindamine ei ole piisav vatsakeste ja koronaararterite, eriti LADi doosi indikaator (12).

Praeguseks ei ole LADile doosipiirangut seatud, kuid siiski on näidatud, et LADi kiirgusdoos on südame keskmise kiirgusdoosi kõrval oluline tüsistusi ennustav tegur. Sellest tulenevalt on Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskus alustanud lisaks südame keskmise kiirgusdoosi hindamisele ka LADi doosi hindamist ning selle uuringu raames juurutanud. LADi doosi määrab kompuutertomograafia (KT) uuringul onkoloog.

Tänapäeval on LADi kiirgusdoosi vähendamiseks üks efektiivsemaid meetodeid hingamisega kohandatud kiiritusravi. Hingamisega kohandatud kiiritusravi on meetod, mida kasutatakse kasvajate puhul, mis liiguvad hingamisliigutuste tõttu. Vasaku rinnanäärme kasvaja puhul



Joonis 2. Hingamisega kohandatud kiiritusravi tehnoloogiline lahendus Varian RPMi süsteemi kasutamisel. Patsiendi hingamist jälgib kaamera (skeemil number 1) patsiendi rinnakule paigaldatud markeri abil (skeemil number 3). Spetsiaalse tarkvara abil (skeemil number 2 ja kuvatõmmised alumises osas) fikseeritakse hingamisvahemik kiiritusravi planeerimisel kompuutertomograafia (KT) käigus. Lineaarkiirendil reprodutseeritakse sama patsiendi rindkere asend ja kiiritatakse (13, autori isiklikud pildid).

on sügava sissehingamise ja hinge kinnihoidmise abil võimalik viia süda ja LAD kiirgusväljast osaliselt või täielikult välja. Selleks kasutatakse meetodit *deep inspiration breath-hold* (DIBH) ehk hingatakse sügavalt sisse ja hoitakse ca 15 sekundit hinge kinni. Selle tulemusel rinnakorv laieneb ning rinnanäärre ja süda liiguvad üksteisest kaugemale, võimaldades teha kiiritusravi nii, et südame ja LADi kiirgusdoos jäävad minimaalseks.

Kiiritusravi planeerimisel tehakse KT-ülevõtte ajal, kui patsient hinge kinni hoiab ja kõigi järgnevat kiiritusravi fraktsioonide ajal kasutatakse sama meetodit – patsienti juhendatakse sügavalt sisse hingama ja hinge kinni hoidma ning hinge kinnihoidmise ajal toimub kiiritamine. Patsienti juhendavad KT-ülevõtte ja iga järgneva kiiritusravi fraktsiooni ajal radioloogiatehnikud, jälgides patsiendi hingamiskõverat välise süsteemiga. See meetod

ei ole invasiivne ja on hästi talutav, ainsaks kriteeriumiks patsiendile on võime hoida hinge kinni umbes 15 sekundit järjest ning korrata seda, jälgides radioloogiatehnikute juhiseid. Hingamisega kohandatud kiiritusravi tehnoloogiline lahendus on esitatud joonisel 2.

Hingamisega kohandatud kiiritusravi vasakule rinnanäärmele kuulub alates 2016. aastast haigekassa rahastatavate teenuste loetellu. Põhja-Eesti Regionaalhaigla võttis selle meetodi kasutusele 2015. aastal ja 2020. aastal täitis 5 aastat hingamisega kohandatud kiiritusravi kasutamist Eestis.

METOODIKA

Patsientide valik

Uuringule on 10.10.2019 väljastatud Tervise Arengu Instituudi eetikakomitee (TAIEK) luba otsusega nr 66. Uuringu eesmärk oli võrrelda 20 vasaku rinnanäärme pahaloomu-

lise kasvajaga patsiendi LADi kiirgusdoosi erinevust vaba hingamisega kiiritusravi planeerimise ja hingamisega kohandatud kiiritusravi planeerimise korral. 20 patsienti kaasati aastatel 2019–2020 Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskuses hingamisega kohandatud kiiritusravi saanud patsientide hulgast. Aastas saab regionaalhaiglas adjuvantset kiiritusravi pea 400 patsienti, kellest arvatavalt pooled ehk umbes 200 saavad seda vasakule rinnanäärmele. Rinnanäärme kasvaja poolsust Eestis ei registreerita. Valimi 20 patsienti moodustasid seega umbes 10% kõikidest ravitud vasaku rinnanäärme patsientidest.

10 patsiendi puhul oli tegemist I staadiumi, 6 patsiendil II staadiumi ja 4 patsiendi puhul III staadiumi vasaku rinnanäärme kasvajaga. Kõigile patsientidele oli tehtud rinda säilitav operatsioon. Kümme patsienti 20-st said süsteemravi: 8 patsienti antratsükliini sisaldavat keemiaravi, 2 patsienti taksaani ja karboplatiini ning 3 said lisaks trastuzumabi. Kõik 20 patsienti said adjuvantset hingamisega kohandatud kiiritusravi. Vaba hingamisega raviplaani koostati ainult uuringu eesmärgil.

Hingamise juhtimine ja KT-uuring

Ravi planeerimine toimus KT-uuringu põhjal, KT-uuringud sooritati kompuutertomograafil GE Lightspeed™ RT16. Hingamist jälgiti Varian Medical Systems Inc. RPM™-i süsteemi abil. Patsiente skaneeriti selili asendis, käed üle pea asetatuna, fikseerimiseks kasutati Civco Medical Solutions Posiboard™-2 rinnaalust. Ülesvõtte ulatus oli C4/C5 (4./5. kaelalülis) kuni diafragmani, operatsiooniarma ja rinna piirid märgistati traadiga. Hingamise jälgimiseks kinnitati patsiendi rinnakule võimalikult horisontaalselt 6 täpiga reflektorkuubik, mida jälgiti kaameraga, ja hingamiskõver salvestati Varian Medical Systems Inc. RPM™-i süsteemiga.

KT-ülesvõttes tehti kihi paksusega 2,5 mm. Sellest suuremat kihi paksust ei ole soovitatav kasutada, sest see raskendab LADi kindlaksmääramist. Esimene uuring tehti vaba hingamisega kiiritusravi planeerimiseks ja teine sügavalt sisse hingates ning hinge kinni hoides hingamisega kohandatud kiiritusravi planeerimiseks. Ülesvõtte hingamisega kohandatud kiiritusravi planeerimiseks sooritati ühe hinge kinnihoidmise ajal, ülesvõtte kestuseks oli umbes 15 sekundit.

Raviplaani koostamine

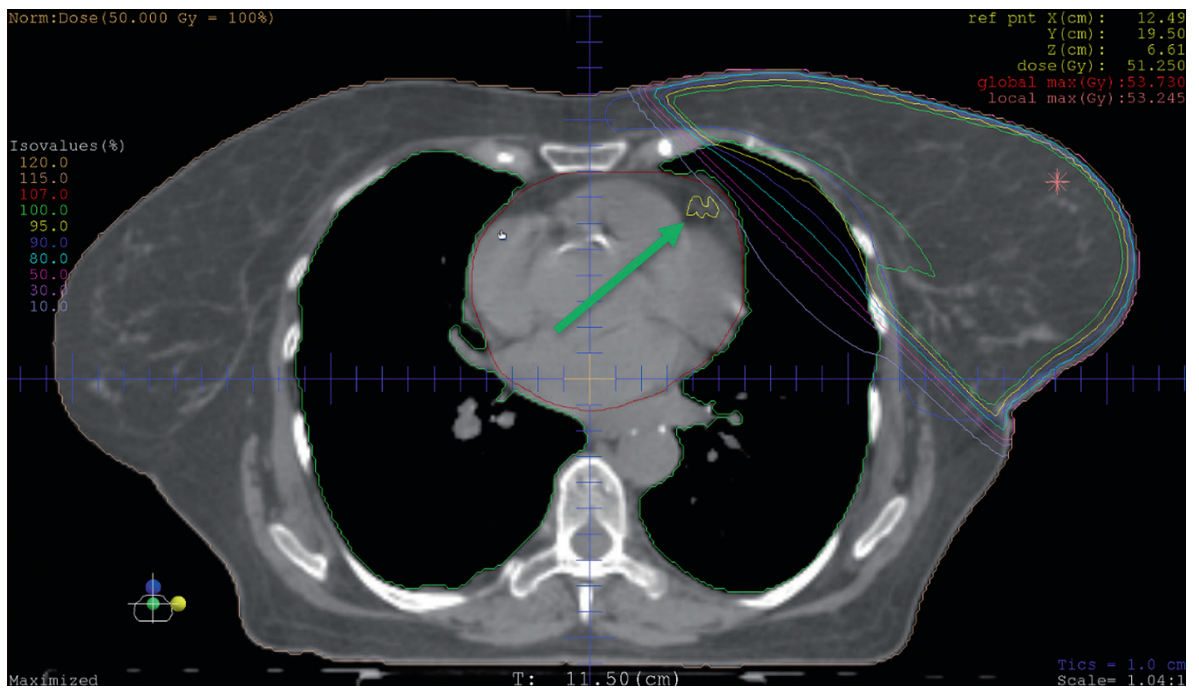
PTV määrati NCCNi (National Comprehensive Cancer Network) kehtiva ravijuhendi järgi (14). Kõikidele patsientidele koostas meditsiinifüüsik 2 raviplaani: üks vaba hingamisega ülesvõtte põhjal ja teine hingamisega kohandatud ülesvõtte põhjal. Võrreldi LADi maksimaalset kiirgusdoosi (D_{max}) ja südame keskmist kiirgusdoosi (D_{mean}) greides ning kahe erineva tehnikaga sooritatud raviplaani kvaliteedi hindamise kriteeriumiks kasutati PTV 95% näitajat, mis näitab mitu protsenti kiiritusravi sihtmahust saab suurema doosi kui 95% preskriptsioonidoosist. Raviplaanide koostamisel patsiendile oli eesmärgiks saavutada võrdselt hea kvaliteediga raviplaani hingamisega kohandatud ja vaba hingamisega tehnika korral.

TULEMUSED

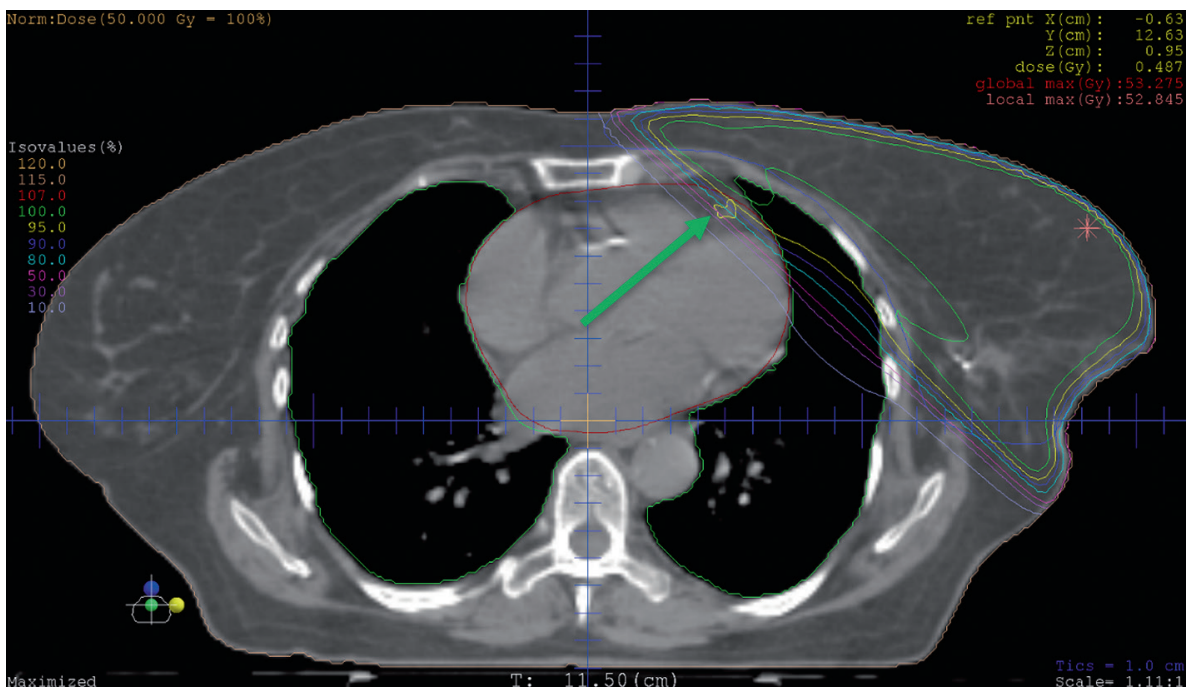
Tulemuste analüüsimiseks kasutati programmeerimiskeelt R ja p-väärtuste hindamiseks Wilcoxon testi. Kõik tulemused on esitatud usaldusnivool 0,95 (*confidence interval*, CI = 0,95). LADi kiirgusdoosi vähenemist hinnati maksimaalse kiirgusdoosi D_{max} põhjal. Vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral oli kiirgusdoos keskmiselt 20,1 (5,5–50,1) Gy ja hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral keskmiselt 7,9 (3,7–17,0) Gy. Hingamisega kohandatud kiiritusravi korral vähenes LADi maksimaalne kiirgusdoos võrreldes vaba hingamisega kiiritusraviga 2,6 korda ($p = 0,0001$). Südame keskmine doos D_{mean} oli vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral keskmiselt 1,3 (0,4–3,5) Gy ja hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral keskmiselt 0,7 (0,4–1,2) Gy, vähenedes 1,8 korda ($p = 0,0001$). Need kiirgusdoosid leiab kiiritusravi planeerimissüsteem spetsiaalse arvutusalgoritmi abil KT-uuringult vastava objekti kontuuri ja selle elektrotihenduse põhjal.

Raviplaanide kvaliteet sihtmahu ehk PTV mõistes oli võrdne ($p = 0,3568$), PTV 95% näitaja jäi mõlema ravitehnika puhul 81,1% juurde. Seega on võrdse kvaliteediga raviplaanide korral hingamisega kohandatud kiiritusravi kasutamisel LADi maksimaalne ja südame keskmine kiirgusdoos oluliselt väiksemad.

Kiirgusdooside ja PTV kattuvuse erinevused erinevate patsientide puhul on tingitud anatoomilistest iseärasustest. Olenevalt patsiendi anatoomiast (südame



Joonis 3. Kuvatõmmis Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskuse raviplaneerimise süsteemist. Suhteliste dooside jaotus hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral. Erineva värviga jooned on samadoosi alade kontuurid, vastavad väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. LAD ehk vasem eesmine alanev koronaararter, millele osutab roheline nool ja kollane kontuur, jääb kiirgusväljast peaaegu välja, selleni ulatub vaid lillakashall 10% isodoosi joon, mis tähistab 5 Gy suurust doosi.



Joonis 4. Kuvatõmmis Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskuse raviplaneerimise süsteemist. Suhteliste dooside jaotus vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral. Erineva värviga jooned on samadoosi alade kontuurid, vastavad väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. LAD ehk vasem eesmine alanev koronaararter, millele osutab roheline nool ja kollane kontuur, jääb kuratiivse kiirgusdoosi piirkonda ja seda läbib türkiissinine 80% samadoosi joon, mis tähistab 40 Gy suurust doosi.

ja LADi asend rindkere suhtes, rindkere kumerus) ja füsioloogiast (kui palju on patsient võimeline hinge kinni hoidmiseks sisse hingama, üldjuhul mida suurem on sisse hingatava õhu maht, seda parem) võib LADi kiirgusdoos väheneda siinse uuringu näitel pea 10 korda, kuid võib ka jääda samaks. Hingamisega kohandatud kiiritusravi ei anna üldjuhul loodetud efekti, kui patsient ei ole võimeline piisavalt palju õhku sisse hingama või tegemist on niinimetatud kõhuhingamisega (hingamise tulemusel liigub kõht, mitte rindkere) või anatoomiliste iseärasuste tõttu.

Joonisel 3 ja 4 on toodud välja suhteliste dooside jaotus hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani ja vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral ühe uuringus osalenud patsiendi puhul. Südames on kollase kontuurjoonega LAD ja joonisel 3 on näha, et LAD, mis on südames piiratud kollase kontuuriga, jääb kiirgusväljast praktiliselt välja, selleni ulatub vaid lillakashall 10% samadoosi joon, mis tähistab 5 Gy suurust doosi. Joonisel 4 on aga näha, et LAD jääb kuratiivse kiirgusdoosi piirkonda ja seda läbib 80% türkiissinine samadoosi joon, mis tähistab 40 Gy suurust doosi.

20 patsiendi raviplaanide dosimeetrilised andmed on toodud tabelis 1.

KOKKUVÕTE

Tänu varajasele rinnavähi avastamisele ja erinevate raviviiside arengule ning raviefektiivsuse tõusule on rinnavähi elulemus paranenud ja ravi hilistüsistuste vähendamine oluline. Kardiotoksilisus on üks rinnavähi olulisemaid hilistüsistusi, avaldades 10–15 aasta jooksul pärast kiiritusravi. Hingamisega kohandatud kiiritusravi on efektiivne ja patsiendile suhteliselt lihtne meetod südame ja eelkõige LADi kiirgusdoosi vähendamiseks vasaku rinnanäärme kasvajate ravis. Uuringus hinnati kiirgusdooside

erinevust 20 patsiendi puhul. Hingamisega kohandatud kiiritusravi korral vähenes LADi maksimaalne kiirgusdoos võrreldes vaba hingamisega kiiritusraviga 2,6 korda ($p = 0,0001$) ja südame keskmine kiirgusdoos 1,8 korda ($p = 0,0001$).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt.

SUMMARY

Dose evaluation of the left anterior descending coronary artery (LAD) in left breast cancer patients treated with deep inspiration breath hold (DIBH) and free breathing

Rena Tiigi¹, Anni Borkvel¹, Merve Adamson¹, Kati Kolk¹, Kätlin Tiigi¹

¹ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Rena Tiigi
rena.tiigi@regionaalhaigla.ee

Keywords: breast cancer, deep inspiration breath hold, cardiotoxicity

Breast cancer has the highest incidence among women in Estonia and all over the world, while the incidence is rising every year. Possible treatment modalities for breast cancer are surgical treatment, systemic therapy and radiation therapy. Systemic and radiation therapies can increase the risk of heart disease and cause cardiac toxicity, which is dependent on the drug and breast side (left or right). Radiotherapy can cause late toxicity such as constrictive pericarditis, arrhythmias, restrictive cardiomyopathy and can be particularly damaging to coronary arteries, mainly to left anterior descending coronary artery (LAD). Reducing the risk of late toxicity is essential in terms of long survival of breast cancer patients.

Deep inspiration breath hold (DIBH) is one of the contemporary breast radiotherapy techniques, which can significantly reduce the dose for heart. It involves delivery of

Tabel 1. Vaba hingamisega raviplaanide ja hingamisega kohandatud raviplaanide parameetrite võrdlus. Toodud väärtused on keskmised, sulgudes on toodud miinimum ja maksimum

	Vaba hingamisega kiiritusravi plaan	Hingamisega kohandatud kiiritusravi plaan	p-väärtus
LAD, D _{max} , Gy	20,1 (5,5–50,1)	7,9 (3,7–17,0)	0,0001
Süda, D _{mean} , Gy	1,3 (0,4–3,5)	0,7 (0,4–1,2)	0,0001
PTV 95%, %	81,1 (72,7–89,6)	81,1 (72,7–89,1)	0,3568

LAD – left anterior descending artery, vasak alanev koronaarter, PTV – planning target volume

radiation during maximum DIBH. Heart and LAD can almost entirely be removed from the tangential treatment field during DIBH.

Reduction in the LAD dose was studied in 20 left-side breast cancer patients with a mean age of 55 years. All patients underwent breast conserving surgery and were prescribed a 50 Gy total dose in 25 fractions. Ten of the 20 patients also received systematic treatment, 8 patients received chemotherapy with anthracyclines and 2 patients with taxanes and carboplatin. Among the 10 chemotherapy patients, 3 patients received trastuzumab.

Two computed tomography scans were taken, one with free breathing and one with deep inspiration breath hold. Heart, LAD and lung were defined as the organs at risk and planning target volume (PTV) was defined according to the ESTRO guidelines (14). Two different treatment plans were designed for each patient, one with free breathing and one with DIBH. The treatment plan involving free breathing was only developed for the study purpose, all patients received DIBH radiotherapy. Maximum dose (D_{max}) for LAD and mean dose (D_{mean}) for heart in grays (Gy) were compared.

Both plans provided equally good coverage for the PTV ($p=0.3568$), respiratory gated radiotherapy reduced maximum dose for LAD by 2.6 times ($p=0.0001$) and mean dose for heart by 1.8 times ($p=0.0001$).

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Konovalova O, Jaal J. Vähiravist põhjustatud kardiotoksilisus. Eesti Arst 2012;91:84–92.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, 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 randomized trials. Lancet 2011;378:1707–16.
3. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst 2009;102:14–25.
4. Speyer J, Koberly B, Ewer M. Cardiac effects of cancer therapy. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, eds. Abeloff's clinical oncology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008:983–98.
5. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Review article: radiation-induced heart disease: a clinical update. Cardiol Res Pract 2011;3:17659.
6. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. Heart 2016;102:269–76.
7. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013;368:987–98.
8. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;Suppl 5:v277–82.
9. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3 Suppl):S3–9.
10. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2008;72:501–7.
11. Wennstig AK, Garmo H, Isacson U, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. Radiat Oncol 2019;14:40.
12. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study) Radiat Oncol 2019;14:29.
13. RPM Respiratory Gating System Reference Guide. Varian Medical Systems Inc 2012.
14. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114:3–10.

Seedetrakti verejooks müokardiinfarkti tüsistusena

Müokardiinfarkti haigetel võib esineda seedetrakti ülaosa verejooks (SÜV) nii haiguse ägedas faasis kui ka hilistüsistusena. Stockholmi Karolinska Instituudis valminud töös uuriti SÜVi esinemissagedust ja selle riskitegureid ning prognoosi müokardiinfarktiga haigetel.

Kasutades Rootsi südamehaiguste andmebaasi SWEDHEART, analüüsiti 149 477 isiku andmeid, kes olid aastatel 2007–2016 süda-

meinfarkti põdenud, SÜVi esinemise suhtes ühe aasta väitel infarkti järel. Andmete töötlemisel kasutati masinõppe meetodit.

SÜV esines kokku 2230 südameinfarktiga patsiendil, selle kumulatiivne esinemissagedus oli 1,5%. SÜViga tüsistunud infarktihaigete risk surra oli 29% suurem ja insuldi kujunemise risk 18% suurem kui neil infarktihaigetel, kel SÜVi ei tekkinud. Peamised SÜVi riskitegurid müokardiinfarkti haigetel on kirjeldatud uuringu alusel järgmised: vanus, vähenenud hemoglobiinisaldus veres, suurenenud glükoositaseme veres, kõrge

arteriaalne vererõhk, suitsetamine, varem esinenud seedetrakti verejooksud, maohaavandid või reflukshaigus ning ravi kortikosteroidide või antitrombootiliste ravimitega.

Autorite hinnangul võimaldab SÜVi riskitegurite tundmine varakult alustada nende mõjutamist ja seega tõhusalt ennetada seedetrakti verejooksu kui tüsistust müokardiinfarkti tüsistust.

REFEREERITUD

Sarajlic P, Simonsson M, Jernberg T, Bäck M, Hofmann R. Incidence, associated outcomes, and predictors of upper gastrointestinal bleeding following acute myocardial infarction: a SWEDHEART-based nationwide cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021, doi: 10.1093/ehjcvp/pvab059.

LÜHIDALT