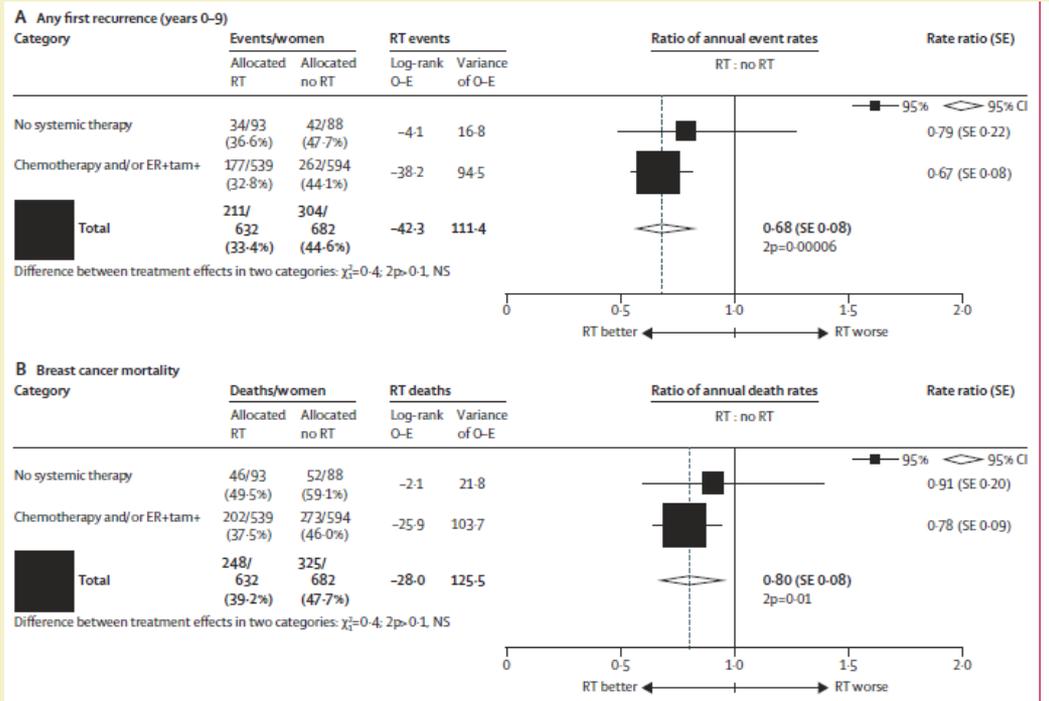


Интраоперативно лъчелечение при запазваща гърдата операция – ползи и рискове

**Татяна Хаджиева
Теофил Седлоев
Захари Захариев
Илия Габровски**

Добавяне на ЛЛ при карцином на гърдата



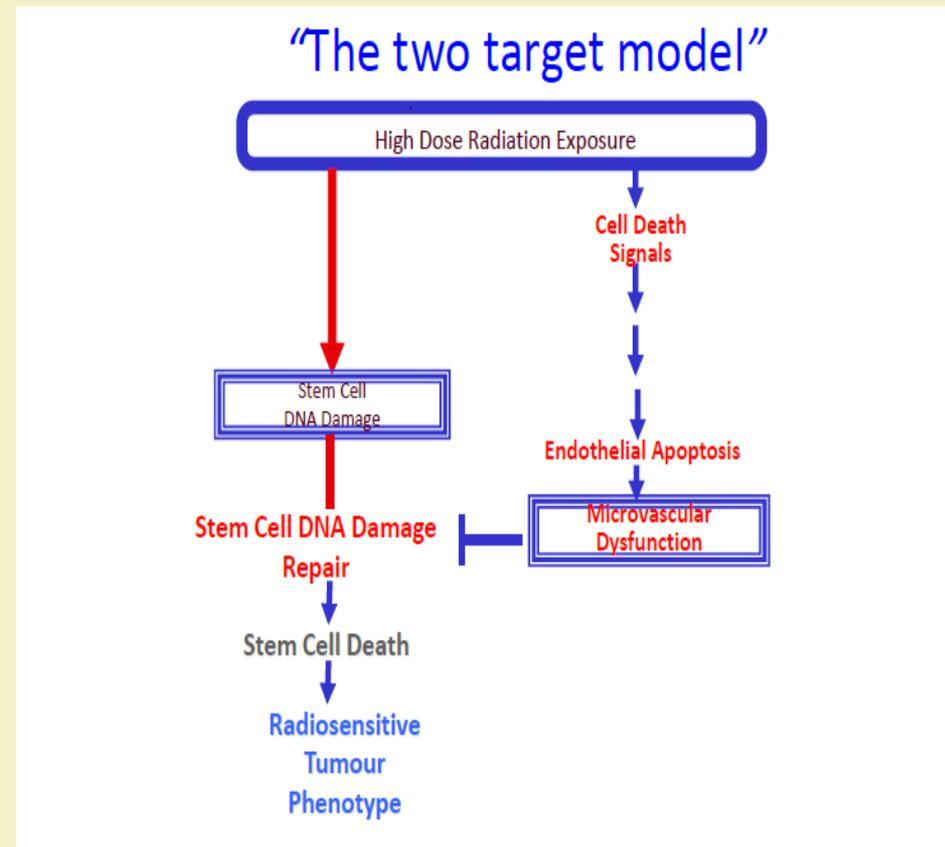
- намалява 4кратно, локо-регионалните рецидиви,
- което води и до спасяване на 1 жена от смърт

Привържениците на ИОЛЛ

- Доказателства –
- ELIOT
- TARGIT A TARGIT B – големи РП сравняващи ИОЛЛ с конвенционалното ОЦГ
- Еднакви резултати с рутинното ОЦГ
- По-кратък курс
- По-ниски реакции

Механизми на действие. Радиобиологични основания Осигуряване на висока доза с минимални реакции

- $\alpha\beta$ Модел J. Fowler,
 $\alpha\beta$ стойност - 4 Gy,
по-висока радиобиологична
изоефективност на високата
еднократна доза 21 Gy подобно
на ПК
- директен ефект върху
кръвоносните съдове на
тумора - т.н.
двукомпонентен модел на
висока еднократна доза



Други механизми на действие

Комплексни биологични ефекти на високата еднократна доза – добавяне на т.н. **ефекти извън мишената**

- **Тромботичен ефект** – 24

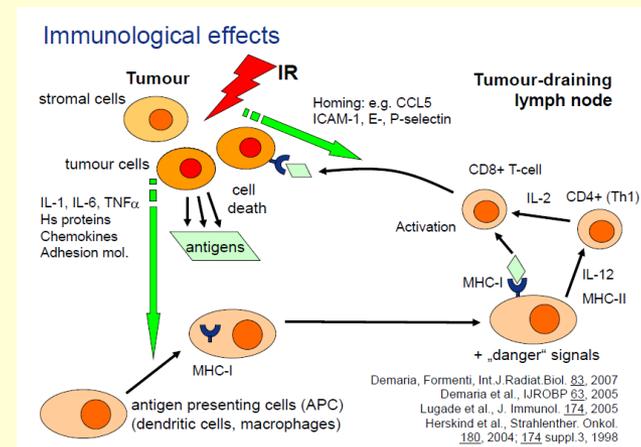
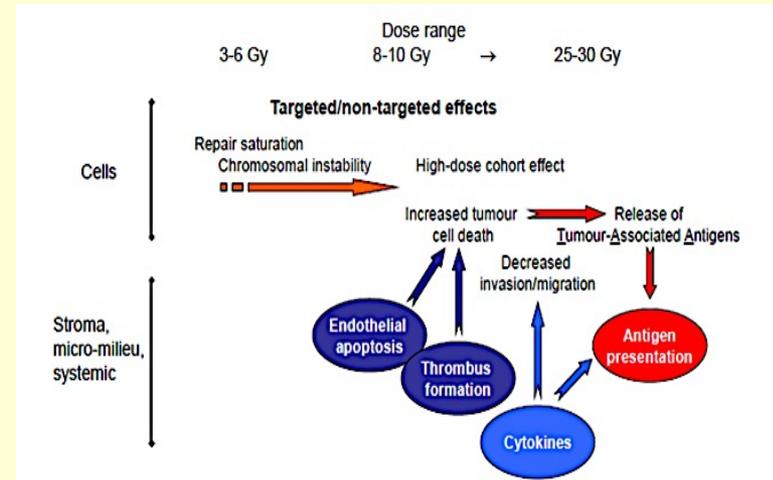
часа трае - Слипване на Трo по ендотела на туморните съдове - образуване на тромби в микроциркулацията

- **Индуциране на имуногенен отговор** на

организма – ту асоциирани аг цитотоксични Т лимфоцити

- **Лизис на ту клетки** –

макрофаги и дендритни клетки – в лимфни метастази и активират CD8 – цитотоксичните Т клетки - Те се насочват към туморните клетки



Други механизми на действие.

*Инхибиране на тумората
пролиферация в периода за
рековалесценция след
операцията.*

инхибиране на

стимулираната от раневите секрети
репопулация на туморни клетки в
хода на дългото конвенционално
фракциониране на дозата /5
седмици/

Кислороден ефект

По-добра оксигенация на
туморното ложе при
операция - допълнителен
фактор, повишаващ
радиобиологичната
ефективност

Критици на ИОЛЛ

- честота на локални рецидиви при ОЦГ - след 10 и повече години
- болшинството от пациентите с ИОЛЛ са проследявани само 4-5 години

Апаратура и техника

- **Според източниците на йонизиращо лъчение ИОЛЛ**
 1. ИОЛЛ с ускорени електрони (4-18 MeV) – ИОЕЛЛ;
 2. ИОЛЛ с нисковолтна рентгентерапия (50 кV) – ИОЛЛ кV;
 3. (3) ИОЛЛ с брахитерапия

- **Лечебната стратегия при различни рискови групи за рецидив**
 - самостоятелно лъчелечение без облъчване на цяла гърда – **реална алтернатива на конвенционалното ОЦГ**
 - метод за свръхдозирание преди облъчване на цяла гърда

Интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони (4-18 MeV) ELIOT

European Institute of Oncology, Milan

1305 пациенти над 48-годишна възраст с единична доза 21 Gy в туморното ложе, сравнено с облъчване в фракции и 10 Gy след операция. Анализ на 5 –та годишна

Подходящи и неподходящи пациенти за частично облъчване, само 295 (16 %) са били подходящи за това лечение с 1.5% ЛР, 45% са били неподходящи с 8,8% ЛР Silverstein

- честота на локална рецедивизация (p\0.0001)
- Еднаква обща преживяемост – 96.8% и 96.9%

Според туморните характеристики на пациентите.

- тумори ЛР - 10.9% ,
- 4 позитивни лимфни възли – ЛР 15%
- G3- ЛР 11.9%,
- естроген негативни тумори – ЛР 14,9%
- при тройно негативни тумори ЛР -18,9%
- При пациенти с нито един рисков фактор ЛР са 1,5%



Проучване	Брой болни	Техника ИОЛЛ	Доза ИОЛЛ /Gy/	Доза ОЦГ /Gy/	Проследяване /г/	Лок. Рец ИОЛЛ %	Лок. Рец ОЦГ %
ELIOT ²⁶	1305	ИОЕЛЛ	21	50+10 boost	5.8	4.4 * 1.5**	0.4

Интраоперативно лъчелечение с киловолтно лъчение / TARGIT A /

Английско проучване - 3451 болни от
33 центъра в 11 страни, в
продължение на 12 г

1721 п 20 Gy ИОЛЛ или 1720 болни с
ОЦГ, станд 45-50 Gy +свърхдозирание
10-16 Gy след зарастване на раната
или адювантна химиотерапия

ЛР - 3,3% за ИОЛЛ срещу 1.3% за ОЦГ
($p=0.31$), 5 г БРП ИОЛЛ е 93.9%, ОЦГ –
92.5% ($p = 0.35$) Смъртност - ИОЛЛ -
2,6% ; ОЦГ – 1,9% / $p = 0.56$./

Non inferiority trail



Проучване	Брой болни	Техника ИОЛЛ	Доза ИОЛЛ /Gy/	Доза ОЦГ /Gy/	Последиене /г/	Лок. Рецидив ИОЛЛ %	Лок. Рецидив ОЦГ %
TARGIT A ²⁸	3451	ИОЛЛ kV	20	40 -56 ± 10-16 boost	2,4	3.3 2.1# 5.7##	1,3 1.1# 1.7##

Критици на ИОЛЛ

Herel и Wazer 2015

- кратък срок на наблюдение (2.4 години) за проява локални рецидиви
- изявата на позитивен ефект от следоперативното ЛЛ върху преживяемостта се проявява чак след 10-15 г.
- Повече време е необходимо , за късна токсичност.
- При сравняване на еднакви рискови групи двете проучвания имат сходни характеристики:
 - ниско- рисковите групи на ELIOT - 1.5% ЛР
 - ниско- рисковите групи на TARGIT A - 3.3%ЛР
 - Да се прецени контингента пациенти за рутинно ИОЛЛ

Интраоперативно лъчелечение като **метод за свръхдозирание** преди облъчване на цяла гърда

- BIO-Boost - ISORT Europe Pooled Analysis. ретроспективно, в множество центрове Австрия, Германия, Италия и Франция - членове на европейската група за ИОЛЛ
- 1109 не селектирани болни от всички рискови групи, приложени идентични методи и дози за ИОЛЛ и конвенционално ОЦГ.
- ИОЛЛ - 10 Gy, последвано от облъчване на цялата гърда с дози 50–54Gy
- 60% са имали поне един негативен прогностичен белег за рецидив /тумор над 2 см, G3, под 45 години, лимфни метастази/
- Три по-малки проучвания – ИОЕЛЛ и ЕОКЛЛ

Проучване	Брой болни	Техника ИОЛЛ	Доза ИОЛЛ Gy	Доза ОЦГ Gy	Проследяване /м/	ЛТК ИОЛЛ %	ЛТК ОЦГ %
Fastner ¹³	1109	ИОЕЛЛ	10	50-54	72.4	99.2	-
Reitsamer ¹⁴	156	ИОЕЛЛ	9	51-56	25,8	100	-
Reitsamer ¹⁵	378	ИОЕЛЛ	9	51-56	25.8	100	95,7
Wong ¹⁶	52	ИОЕЛЛ	10	48	79	96	-
Joseph ¹⁷	35	ИОЛЛ kv	5	45	89	-	-
Vaidya ²⁵	299	ИОЛЛ kv	20	45-50	60,5	98,3	-

- ? триседмично ОЦГ с 40.5 Gy в 15 фракции, предшествано от 10 Gy – няма по- висока токсичност
- Ретроспективен matched-pair анализ на 188 пациенти със свръхдозаж през кожа с електрони (6 × 2 Gy) е сравнен с 190 болни от серията на BIO-Boost (с ИОЕЛЛ); Намалени 10 г рецидиви с ИОЛЛ - 1.6% срещу 7.2% ОЦГ

ИОЛЛ като свърхдозаж към ОЦГ

ИОЛЛ Kv

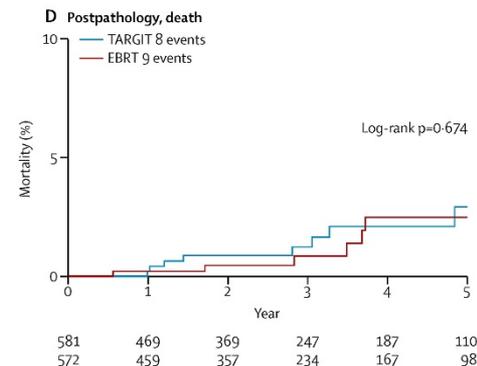
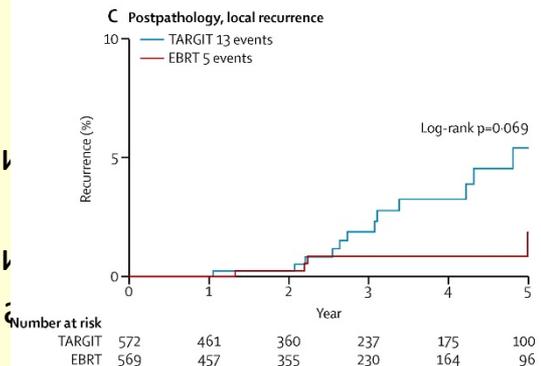
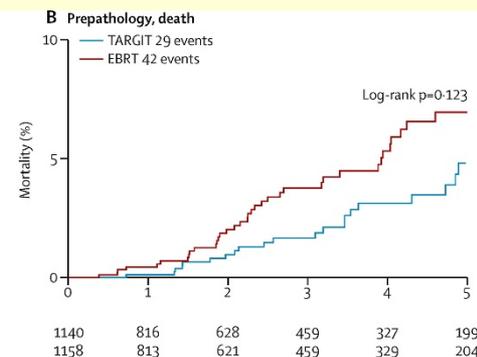
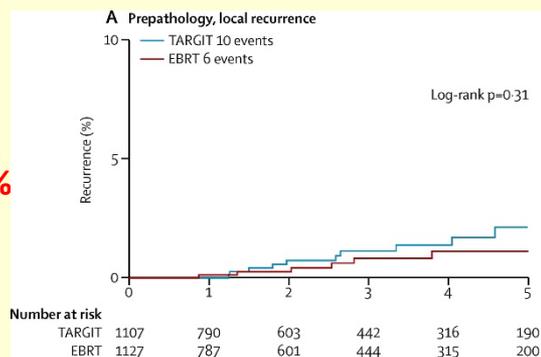
TARGIT B

ИОЛЛ е направено като втора операция около месец след лъмпектомията, когато вече е готов трайният хистологичен резултат /postpathology group/

В 30 % - открити патологични рискови фактори за рецидив и към ИОЛЛ са добавяни още 50 Gy след 3-5 седмици. Локалните рецидиви са **5,7% към 1,7%** след ОЦГ.

Голямото предимство на ИОЛЛ непосредствено след лъмпектомия е в намаления процент ЛР/ TARGIT A/

- липсата на време за репопулация,
- неточности в облъчване на обемите при втора операция /географски пропуск/
- имунологичната стимулация чрез раневни секрети през времето до втората операция и ИОЛЛ.



Токсичност на ИОЛЛ

3 съобщения общо 84-122 болни

- ELIOT късни реакции

Side Effects (median follow up 36.1 months)

Event	%
Mild fibrosis	1.8
Severe fibrosis	0.1
Lyponecrosis	4.2
Hematoma	5.5
Oedema	1.3
Pain	0.7
Wound infection	1.3
Sieroma	12.9
TOTAL	27.8

- В субанализ на проучване TARGIT-A

3 г. по-висока честота на фиброза

- 18.4% ОЦГ
- 5.9% ИОЛЛ
- фиброзата е по-лоша, когато интервалът между ИОЛЛ и ОЦГ е под 30 дни
- Предимство – при послдващи козметични операции

Дозиметрични съображения при ИОЛЛ



- Хомогенност на облъчване в кухината на премахнатия тумор при трите метода – ИОЕЛЛ, ИОЛЛ 50 kV и брахитерапия с ^{192}Ir .
 1. ИОЕЛЛ осигурява най-хомогенно разпределение на дозата
 2. нисковолтна ИОЛЛ kV
 3. брахитерапия.
- Възможно обяснение : апликаторът при ИОЕЛЛ има възможност за създаване на полигонално дозово разпределение
- При другите две техники, дозата се разпределя под форма на сфера, което не съответства изцяло на вариациите в размера на туморната кухина
- Дози в околните органи - изключително ниски **2-5 пъти по-ниски от ОЦГ**
 - контралатерална гърда - под 0.3 Gy,
 - хомолатералната -1.8 Gy;
 - контралатералният бял дроб- <0.3 Gy,
 - сърцето -1 Gy;
 - гръбначният мозък <0.3 Gy .

Българският опит с ИОЛЛ

ИСУЛ

АЛЕКСАНДРОВСКА БОЛНИЦА

ИСУЛ Carl Zeiss Surgical киловолтна интраоперативна рентгентерапия с 50 kV , разположена в операционата на Хирургична клиника . 12.2016 г - 6.2018 г са лекувани 53 болни, от които 30 са проследени 1-2 години.

GEC-ESTRO критерии

Доц. Т. Седлоев, д-р И Габровски, физик

Характеристика на болните и лечение	Брой болни	%
Самостоятелно интраоперативно ЛЛ	23	67
ЛЛ на цяла гърда и ХТ	7	33
Мастектомия	1 мултифокален	3
Хормонална позитивност	21	70
Тройно негативност	4	13
HER 2 позитивност	5	17
pT1 0,5-1,9	18	60
pT2 /22-30/mm	12	40
pNsn0	23	67
pN1	6	30
pN2	1	3
Инвазивен дуктален карцином	28	94
Дуктолобуларен карцином	1	3
Муцинозен карцином	1	3
Козметичен резултат отличен	13	43
Козметичен резултат добър	13	43
Козметичен резултат добър	2	7

Алгоритъм ИСУЛ

- Лъмпектомия и сентинелна биопсия
- Гефрир Ту ложе, оперативни граници и хистология на сентинелните лимфни възли
- интраоперативното лъчелечение
- Подходящ по големина апликатор, съобразно с резекционата кухина се поставя в Ту ложе, така че плътно да приляга към тъканите и туморното ложе се затваря с помощта кесиен шев
- Кожата се отдалечава на разстояние по-голямо от 1 cm от апликатора посредством влажни марли.

Размер на апликатор /см/	Брой болни	Време на експозиция/мин/
3,5	15	18
4,0	13	27
4,5	1	38
5,0	1	52
Доза на повърхността на апликатора	30	20 Gy

След получаване на трайния хистологичен препарат и наличие на рискови фактори, изваждащи пациента от ниско-рисковата група ИОЛЛ се приема за свърхдозирание, провежда се химио, респ таргетна терапия и перкутанно ЛЛ на цялата гърда.

ИОЛЛ исул



	3	6
Възраст	60	58
Мамография	20/12мм	звездовидна плътна сянка
Ехография	23/13мм	д в е хипоех.структу ри с диаметър 7,8 и 9 мм
Ca 15-3 U/ml / средно/	12.4	15.0
Размер на т у м о р а средно /мм/	22	24
Б р о й премахнати сентинелни лимфни възли	3	2
Статус на сентинелните лимфни възли	негативни	негативни
Хормонален статус	Er(-),Pr(-), Her(-)	ER 3+/8/ PR 2+/6/ HER2 1+
Стадий	pT2N0(sn)	pT2N0(sn)

**Клиниката по хирургия “Проф. Александър
Станишев” на Университетска болница
Александровска, започна да се прилага ИОЛЛ от
2017 до 5.2018 чрез Axhent Electronic Brachytherapy
System по критериите American Society for Radiation
Oncology/ ASTRO 2017)**

**д-р З. Захариев, д-р Маслянков, д-р М Василева,
физик**

Пациент	3	6
Отстояние на аликатора от кожата	8 мм	7,5 мм
Големина на аликатора	4-5 см	5-6 см
Големина на дозата	20 Gy	20 Gy
Време на облъчване/ мин	13,26	18,02
Продължителност на процедурата/ мин	188	176
Изписване	2 СОД	3 СОД

Алгоритъм на процедурата:

Болните се стадират за селекция.

След отстраняване на тумора той се оцветява за измерване на чисти резекционни граници

Интраоперативно се извършва сентинелна биопсия чрез нуклеарно-медицински метод, гефрир и установяване на pN0 (sn) .

Ехографски се определя отстоянието на катетъра от кожата за плътно прилягане на апликатора, оценява се на площта на катетъра, изчислява се необходимата доза и ложето на тумора се облъчва



Проучвания в ход

TARGIT – R проучване 19 болници в Канада и САЩ е направено ретроспективно проучване на 935 жени

- Кога да се прави ИОЛЛ - едновременно ИОЛЛ по време на първоначалната интервенция
- 2.4% ЛР са установени в групата с ИОЛЛ непосредствено след лъмпектомията, докато в другата група след 1 месец ЛР са 6.6%.

TARGIT B /Boost/ проучване

- 2013-2022 , University College London с целева бройка от 1796 болни с всички негативни рискови фактори, при които, самостоятелно ИОЛЛ е забранено съгласно международните критерии.
- да сравни ефекта на ИОЛЛ като интраоперативен метод за свърхдозирание 20 Gy ИОЛЛ чрез ИОЛЛ Kv
- с ефекта от конвенционално свърхдозирание чрез перкутанното ЛЛ.

TARGIT-US стартира като IV фаза проучване през 2012 г. в САЩ 22 болници

- да оцени ефикасност и токсичност на ИОЛЛ в зависимост от патологични рискови за рецидив фактори при жени с ранен КГ-
- първи резултати се очакват декември 2018 с крайна цел 2023 г

TARGIT-E (Elderly) проучване

- 2011 г в университета в Майнхайм Това е мултицентрово 2 фаза проучване включващо възрастни хора с ранен РГ подобно на TARGIT-A
- при възрастни хора ЛР - 4% и намаляват след ИОЛЛ с Intrabeam® и с Тамоксифен до 1%.
- След средно време на проследяване от 14 м. при 447 пациенти над 70 г е установена свободна от рецидиви преживяемост 99.4% и 2 годишна обща преживяемост 98.6%

TARGIT-C (Consolidation) проучване

- през 2014 до юли 2018 в университета в Майнхайм като 4 фаза проучване с 387 болни и г.
- да потвърди ефективността на ИОЛЛ в добре селектирана група болни с ранен рак, без рискови фактори с критериите на TARGIT A.
- да докаже не-по високият процент рецидиви/ еквивалентният/ сравнено със ОЦГ **non inferiority**

Ползи от ИОЛЛ

1. Провеждането на облъчване по време на операция предотвратява евентуална репопулация на останалите туморни клетки за периода между хирургия и ЛЛ;
2. Позволява директна визуализация на туморното ложе за прецизно аплициране на дозата с основно значение при реконструкция на гърдата с отлични козметични резултати;
3. Ниска кожна доза с основно значение за козметичните ефекти на гърдата;
4. Удобство за пациента, поради кратко облъчване по време на операция, без продължително ОЦГ след нея;
5. Възможност за осъществяване на по-висока доза над тази, която се получава от облъчване през кожа;
6. Възможност за повторно облъчване на рецидиви

Рискове от ИОЛЛ

1. Поради недостатъчен срок на проследяване международните ръководства все още не препоръчват рутинно провеждане на ИОЛЛ както чрез прилагане на бързи електрони, така и чрез рентгеново лъчение от 50 кV.
2. Според NICE самостоятелното ИОЛЛ във Великобритания следва да се включва само в клинични проучвания
3. Трябва да се провежда адаптиран към риска подбор на пациенти като алтернатива на ОЦГ.
4. При предписването му като свърхдозирание преди ОЦГ има опасения, че ако се прилага заедно с умерено хиперфракционирано ЛЛ /новият стандарт/, води до по-висока честота на фиброза в сравнение със следоперативно нормофракционирано перкутаното ЛЛ със свърхдозирание.

ДМ за ИОЛЛ –ASTRO consensus 2017

Фактори	Критерии
Възраст	≥50 г
BRCA 1/2 мутации	липса
Размер на тумор	≤2 см
T стадий	Tis или T1
Резекционни линии	Отрицателни, Поне под 2 мм
G	всяко
LVS1	без
EP статус	Позитивен
Мултицентричност	Само уницентрични
Мултифокалност	Клинично унифокални с общ размер ≤2 см
Хистология	Инвазивен дуктален и други благоприятни подтипове муцинозен, тубеларе или колоиден
Чист дуктален карцином ин ситу /DCIS/	≤2.5 см , с нисък до интермедиерен ядрен грейдинг , с негативни резекционни граници ≥3 мм
Екстензивна интрадуктална компонента	без
Допълнително Ca lobulare ин ситу LCIS	разрешена
N стадий	pNo/i-,i+/ след аксиларна дисекция или негативна сентинелна биопсия

Внимателна преценка за ИОЛЛ –ASTRO consensus 2017

Възраст	40-49 г. ако критериите за подходящи пациенти са изпълнени ≥50 г при само един от факторите по-долу и без изключващи критерии*
Размер на тумор	≤2,1-3 см
T стадий	T2
Резекционни линии	Близки под 2 мм
LVS1	Ограничена/фокална/
EP статус	Негативен
Мултифокалност	Клинично унифокални с общ размер 2,1-3 см
Хистология	Инвазивен лобуларен
Чист дуктален карцином ин ситу /DCIS/	≤3 см
Екстензивна интрадуктална компонента	≤3 см

Неподходящи пациенти за ИОЛЛ –ASTRO consensus 2017

Фактори	Критерии
Възраст	Под 40 г*
BRCA 1/2 мутации	наличие
Размер на тумор	Над 3 см
T стадий	T3-T4
Резекционни линии	Позитивни
LVS1	Екстензивна лимфоваскуларна инвазия
Мултицентричност	Налична
Мултифокалност	Микроскопски позитивна над 3 см или клинично видима мултифокалност
Чист дуктален карцином ин ситу /DCIS/	Над 3 см
Екстензивна интрадуктална компонента	Над 3 см
N стадий	pN1-3 и ако не проведена аксиларна дисекция
Неоадювантна ХТ	Проведена



БЛАГОДАРЯ

