

ABSTRACT

Σκοπός: Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της σύγχρονης τεχνικής ακτινοθεραπείας εγκέφαλου, IMRT με προστασία του υποκάμπτου, στην οξεία και απώτερη νευρολογική τοξικότητα, την ποιότητα ζωής των ασθενών, τον κίνδυνο υποτροπής στον εγκέφαλο και την επιβίωση.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Η ομάδα μας αντιμετώπισε 16 ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (SCLC). Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη, 5 ασθενείς ήταν γυναίκες και 11 είχαν περιορισμένη νόσο. Ασθενείς με περιορισμένη νόσο αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία στο θώρακα ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία και προφυλακτική ακτινοβολία εγκέφαλου (PCI) ενώ ασθενείς με εκτεταμένη νόσο υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και PCI εφόσον εμφάνισαν ικανοποιητική ανταπόκριση της νόσου. Η ακτινοθεραπεία εγκέφαλου σχεδιάστηκε με τεχνική IMRT (6 ασθενείς) και VMAT (10 ασθενείς), περιέλαβε ολόκληρο τον εγκέφαλο και χορηγήθηκε δόση 30Gy σε 10 συνεδρίες. Η μέση δόση στον υποκάμπτο ήταν <10Gy και η μέγιστη 16-18Gy.

Αποτελέσματα: Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 29 μήνες, 3 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή στον εγκέφαλο 9, 11 και 17 μήνες μετά την PCI; ένας ανέπτυξε 2 μικρές βλάβες στην παρεγκεφαλίδα, ο δεύτερος λεπτομηνιγγική νόσο και ο τρίτος μία βλάβη στην περιπτοκαμπική περιοχή και 3 στον λουίδο εγκέφαλο. Η διάμεση ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 8 και 27 μήνες αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας το EORTC QLQ-C30 Questionnaire και το Selective Reminding Test διαπιστώσαμε μέτρια έκπτωση στην πρόσφατη μνήμη σε 3/16 ασθενείς στους 6 μήνες και 3/11 στους 24 μήνες, χωρίς σημαντική επίπτωση στην ποιότητα της ζωής τους.

Συμπεράσματα: Η προφυλακτική ακτινοβολία του εγκέφαλου με προστασία του υποκάμπτου προσφέρει όφελος στην γνωστική λειτουργία των ασθενών, δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής στον εγκέφαλο ενώ δεν έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών ούτε στην επιβίωση.

CONTACT

Λουίζα Βίνη, MD, FRCR
Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
Ιατρικό Αθηνών
Email: vinilouiza@gmail.com
Phone: 6932300523

INTRODUCTION

Η προφυλακτική ακτινοβολία εγκέφαλου (PCI) σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπως έχει τεκμηριωθεί από μελέτες και μετα-αναλύσεις, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής στον εγκέφαλο και βελτιώνει την ελεύθερη-νόσου επιβίωση. Ενδείκνυται σε ασθενείς περιορισμένης νόσου μετά την ολοκλήρωση της συνδυασμένης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στο θώρακα στους οποίους φαίνεται να προσφέρει και όφελος στην συνολική επιβίωση. Ενδείκνυται επίσης και σε ασθενείς εκτεταμένης νόσου οι οποίοι έχουν εμφανίσει σημαντικό βαθμού ανταπόκριση της νόσου μετά χημειοθεραπεία, στους οποίους μειώνει τον κίνδυνο συμπτωματικών εγκεφαλικών μεταστάσεων με αμφιλεγόμενο όμως όφελος στην επιβίωση.

Η συνηθισμένη δόση ακτινοβολίας ολόκληρου του εγκέφαλου είναι 25-30Gy σε 10 συνεδρίες. Η οξεία τοξικότητα της θεραπείας είναι ήπια και υποχωρεί σύντομα. Η απώτερη όμως τοξικότητα της PCI, η νευρογνωστική έκπτωση, είναι ιδιαίτερα ανησυχητική κυρίως για τους ασθενείς περιορισμένης νόσου με μακρύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Η τοξικότητα αυτή οφείλεται στην μείωση του αριθμού των αρχέγονων νευρογλοιακών κυττάρων στον υποκάμπτο με δυνητικά σημαντικές επιπτώσεις στην μνήμη (καταγραφική και ανάκληση πρόσφατης μνήμης) και άλλες γνωσιακές λειτουργίες (προσοχή, συγκέντρωση, προσανατολισμός).

Οι σύγχρονες τεχνικές χορήγησης της ακτινοθεραπείας (IMRT, VMAT) επιτρέπουν την ακτινοβολία του εγκέφαλου με προστασία της περιοχής του υποκάμπτου (HS-WBRT) έχοντας σαν στόχο την μείωση της νευρογνωστικής αυτής τοξικότητας. Αρκετές μικρές προοπτικές σειρές και η μελέτη EORTC 0933 έδειξαν μείωση της απώτερης νευρολογικής τοξικότητας σε ασθενείς με μεταστατική νόσο στον εγκέφαλο. Πρόσφατες μελέτες διερευνούν τον ρόλο της HS-PCI σε ασθενείς με SCLC σε ότι αφορά την απώτερη νευρογνωστική τοξικότητα αλλά και το ογκολογικό αποτέλεσμα (κίνδυνος εμφάνισης μεταστάσεων στην περιοχή του υποκάμπτου).

METHODS AND MATERIALS

Στο χρονικό διάστημα 2017-2020, η ομάδα μας αντιμετώπισε 16 ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (47-72 έτη), 5 ασθενείς ήταν γυναίκες και 11 ήταν άνδρες. Κατά την αρχική διάγνωση, 11 ασθενείς είχαν περιορισμένη νόσο (LD) και 5 εκτεταμένη νόσο (ED).

Οι ασθενείς με περιορισμένη νόσο αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία στο θώρακα ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία. Μετά την ολοκλήρωσή της, και με την προϋπόθεση ότι παρουσίασαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στο θώρακα και η μαγνητική τομογραφία εγκέφαλου δεν ανέδειξε ύποπτα ευρήματα, υποβλήθηκαν σε PCI. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και PCI εφόσον η νόσος ανταποκρίθηκε ικανοποιητικά.

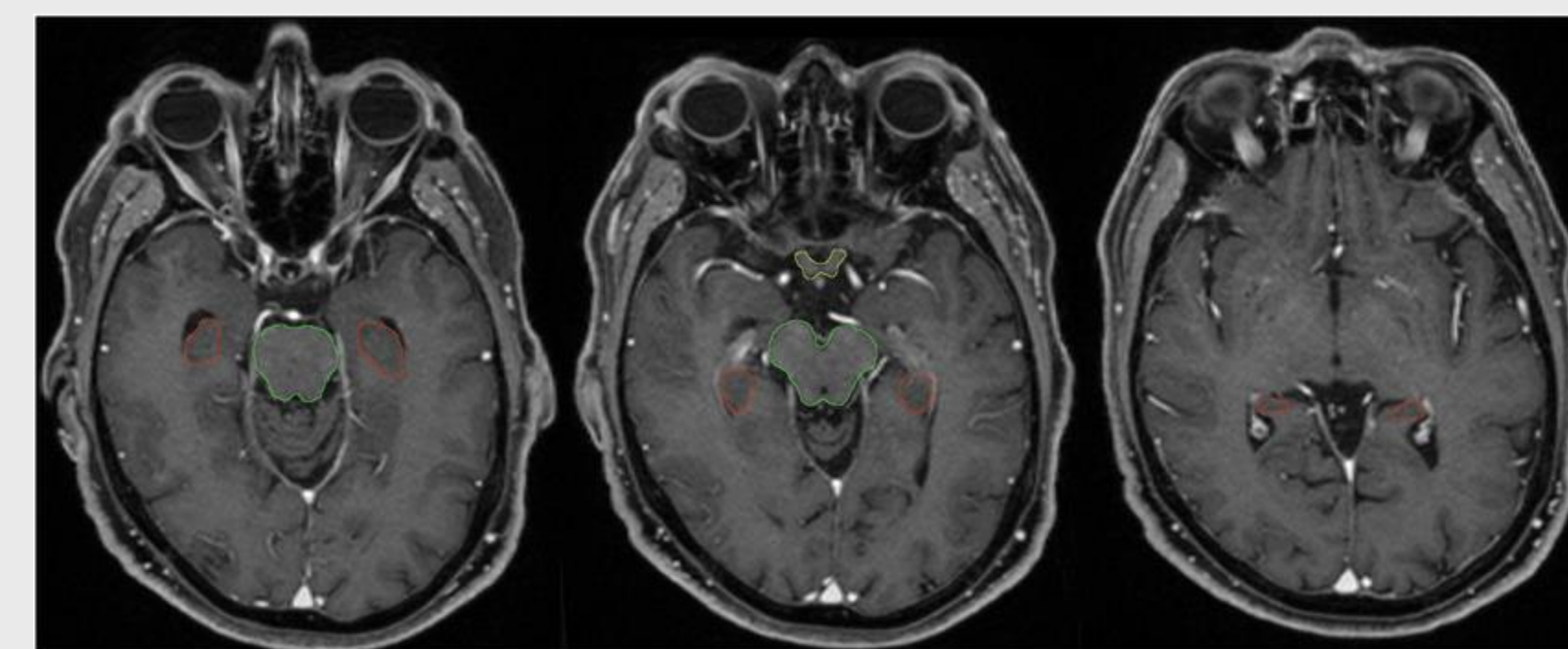
Μετά επαρκή ακινητοποίηση (TP MASK), οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε CT simulation. Ακολούθησε σύντηξη (fusion) με εικόνες MRI εγκέφαλου και ο στόχος (CTV: εγκέφαλος) και οι φυσιολογικές δομές (OARs: υποκάμπος, φακοί, στέλεχος) σχεδιάστηκαν με το σύστημα σχεδιασμού MONACO version 6.0. Ο υποκάμπος σχεδιάστηκε σε T1-weighted MRI axial εικόνες (Εικόνα. 1).

RESULTS

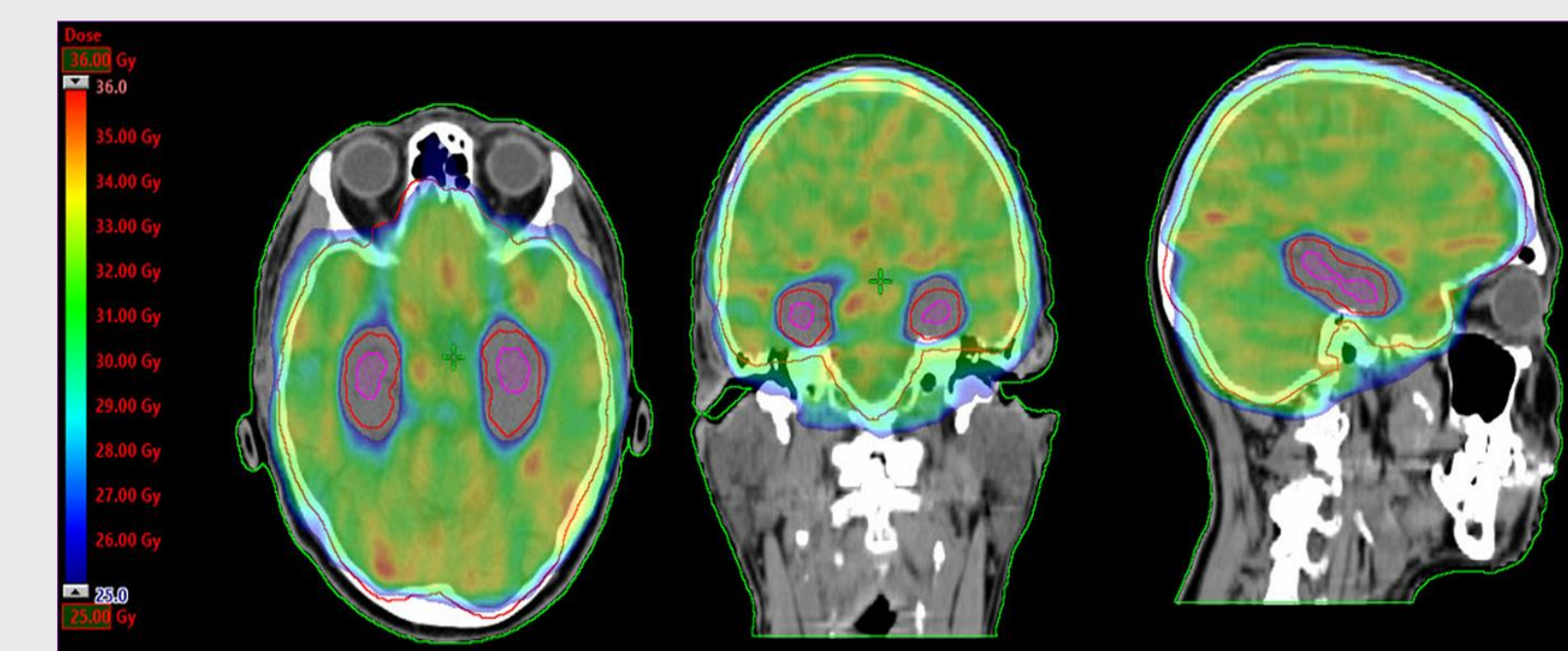
Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε με την τεχνική IMRT (6 ασθενείς) και VMAT (10 ασθενείς), σε ολόκληρο τον εγκέφαλο και η δόση που χορηγήθηκε ήταν 30Gy σε 10 συνεδρίες με IGRT guidance ακολουθώντας τις οδηγίες της μελέτης EORTC 0933 (Πίνακας. 1). Τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά της θεραπείας των 16 ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Hippocampal volume	Mean: 3.1 cm ³	2.8 – 4.0 cm ³
Hippocampal avoidance volume	Mean: 27.3 cm ³	24.6 – 30.8 cm ³
Whole brain volume	Mean: 1303.6 cm ³	1286.2 – 1441.2 cm ³
PTV coverage	PTV D2%: 34.2Gy	PTV D98%: 26.7Gy
Dose to hippocampus	Mean Dose: 9.2Gy (8.5 - 10.1Gy)	Max Dose: 15.9 – 18.2Gy
Dose to lenses	Max Dose: 3.8 – 4.3Gy	

Η Εικόνα 2 παρουσιάζει την ισοδοσική κατανομή γύρω από τον υποκάμπτο σε εγκάρσιο, οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο και η Εικόνα 3 παρουσιάζει το ιστόγραμμα δόσης-όγκου (Dose Volume Histogram DVH). PTV D2% και D98% ήταν 34.2 Gy (32.6 Gy - 34.9 Gy) και 25.8 Gy (25.0 Gy - 27.8 Gy) αντίστοιχα. Για κάθε ασθενή, PTV V95% > 95% (mean value of 96.1%) και το maximal point για κάθε πλάνο ήταν κάτω από 35.5 Gy.



Εικόνα 1. Σχεδιασμός CTV, OARs



Εικόνα 2. Dose distribution (axial, coronal, sagittal), HS-PCI 30Gy/10

RESULTS

Μετά την ολοκλήρωση της PCI οι ασθενείς τέθηκαν σε τακτική παρακολούθηση κλινικά και απεικονιστικά (CT θώρακα/άνω κοιλίας, MRI εγκέφαλου) και συμπλήρωσαν το EORTC QLQ-C30 και το Selective Reminding Test στους 6,12 και 24 μήνες.

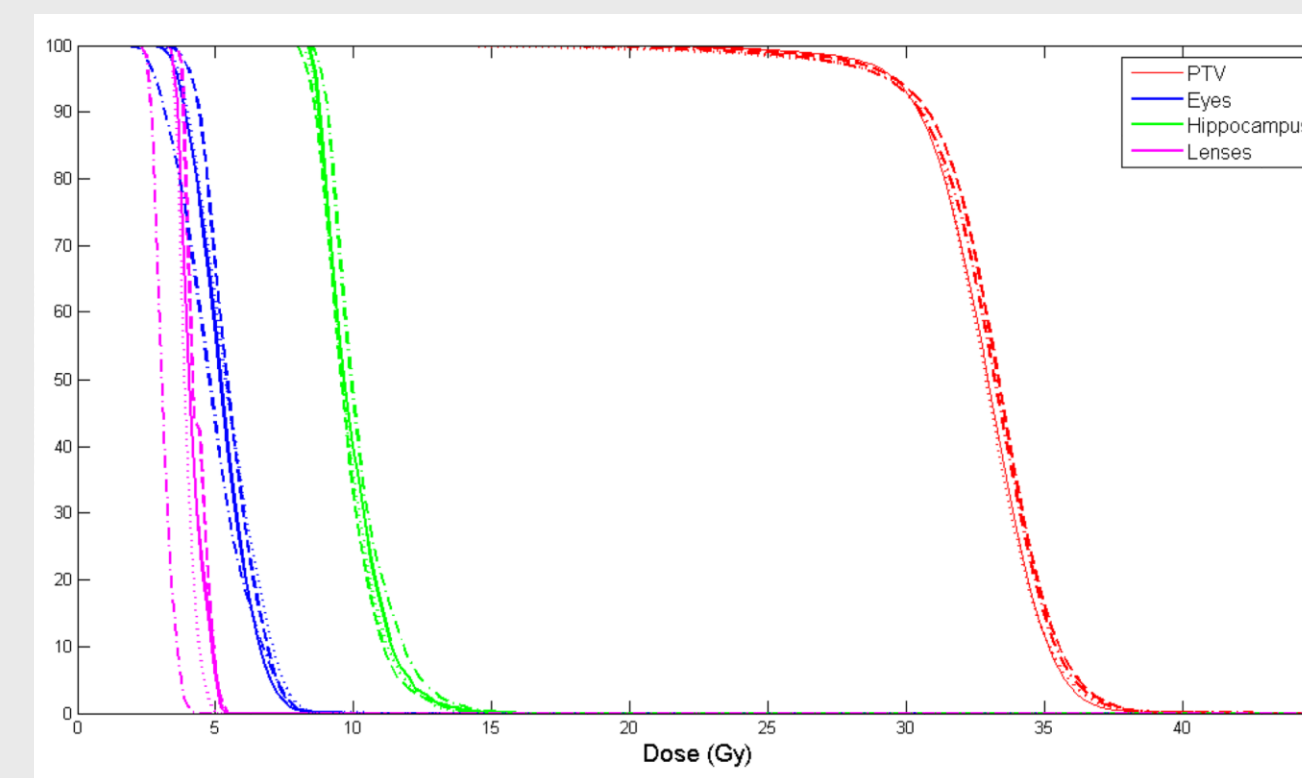
Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 29 μήνες (από 5 έως 34 μήνες), 11 ασθενείς έχουν προβώσει από την νόσο (6 με LD και 5 με ED). Υποτροπή στον εγκέφαλο διαπιστώθηκε με MRI σε 3 ασθενείς (2 με LD, 1 με ED) 9, 11 και 17 μήνες μετά την PCI. Όλες οι υποτροπές ήταν συμπτωματικές, ένας ασθενής ανέπτυξε 2 μικρές βλάβες στην παρεγκεφαλίδα, ο δεύτερος λεπτομηνιγγική νόσο και ο τρίτος μία βλάβη στην περιπτοκαμπική περιοχή και 3 στον λουίδο εγκέφαλο. Η διάμεση ελεύθερη-νόσου επιβίωση ήταν 8 μήνες και η συνολική επιβίωση 27 μήνες.

Χρησιμοποιώντας το EORTC QLQ-C30 Questionnaire και το Selective Reminding Test διαπιστώσαμε μέτρια έκπτωση στην πρόσφατη μνήμη σε 3/16 ασθενείς στους 6 μήνες, 4/12 στους 12 μήνες και 3/11 στους 24 μήνες μετά την PCI, χωρίς όμως να διαπιστωθεί σημαντική επίπτωση στην συνολική ποιότητα της ζωής τους.

Parameter	Per protocol	Variation acceptable	Deviation unacceptable
PTV	D2% ≤37.5 Gy	D2% >37.5 Gy, ≤40 Gy	V95% <90%
	D98% ≥25 Gy	D98% <25 Gy	D2% >40 Gy
Hippocampus	D100% ≤9 Gy	D100% ≤10 Gy	D100% >10 Gy
	Dmax ≤16 Gy	Dmax ≤17 Gy	Dmax >17 Gy

D2%, maximum dose to 2% volume, D98%, minimum dose to 98% volume; D100%, dose to 100% volume; Dmax, maximum dose; V95%, percent volume covered by 30 Gy.

Πίνακας 1. RTOG0933 critical structure constrains



Εικόνα 3. Dose-volume histogram for hippocampal-sparing During WBRT

DISCUSSION

Στη μικρή αυτή προοπτική μελέτη μας, υποβάλαμε τους 16 ασθενείς μας με SCLC σε PCI έχοντας σαν στόχο να πετύχουμε την μέγιστη προστασία του υποκάμπτου. Χορηγώντας την ακτινοθεραπεία με τεχνικές IMRT / VMAT καταφέραμε να επιτύχουμε αποδεκτή κάλυψη του στόχου με ικανοποιητική ομοιογένεια και σημαντική μείωση της δόσης στην περιοχή του υποκάμπτου. Διαπιστώσαμε επίσης ότι η VMAT τεχνική υπερέρχει δοσιμετρικά της IMRT παρέχοντας καλύτερη κάλυψη του εγκέφαλου (PTV) και μικρότερη μέση (Dmean) και μέγιστη δόση (Dmax) στον υποκάμπτο.

Υποτροπή στον εγκέφαλο επιβεβαιώθηκε απεικονιστικά σε 3 ασθενείς μας (18.7%) ενώ μόνο στον ένα από αυτούς (6.25%) διαπιστώθηκε μεταστατική εστία στην περιπτοκαμπική ζώνη, αποτέλεσμα παρόμοιο με τα διεθνώς δημοσιευμένα (2,3). Η προκαταρκτική ανάλυση των δεδομένων ποιότητας της ζωής και μνήμης των ασθενών μας υποδεικνύει όφελος από την προστασία του υποκάμπτου με την έννοια ότι δεν διαπιστώθηκε σημαντική απώτερη νευρογνωστική τοξικότητα από την ακτινοβολία του εγκέφαλου ούτε επίπτωση στην ποιότητα της ζωής τους, εμπειρία παρόμοια και με την πρόσφατα δημοσιευμένη PREMIER trial (2,4).

CONCLUSIONS

Στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η προφυλακτική ακτινοβολία του εγκέφαλου με σύγχρονες τεχνικές αποφυγής του υποκάμπτου

- Είναι ασφαλής πρακτική και δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής στην περιοχή
- Προσφέρει όφελος σε ότι αφορά την απώτερη νευρολογική τοξικότητα (στις γνωστικές λειτουργίες)

REFERENCES

1. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol 2014;32(34): 3810-3816.
2. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia M, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small cell lung cancer (PREMER): a GICOR-COECF-SEOP Study. J Clin Oncol 2021;39:3118-3127.
3. Cho Y, Lee J, Yoon H, et al. Intracranial failure after hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation in limited stage small cell lung cancer patients. Scient Reports 2021;11:7435.
4. Maragkoudakis E, Kouloulas V, Grenzeli M, et al. Impact of hippocampal avoidance – Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer patients. Cancer Diag Prognosis 2022;2:279-284.