



Συγκριτική αναδρομική μελέτη της Ογκομετρικά Διαμορφούμενης Τοξοειδούς Ακτινοθεραπείας (VMAT) σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο αριστερού μαστού συμπεριλαμβανομένων της έσω μαστικής, της μασχαλιαίας και της υπερκλειδίου χώρας, σε ελεύθερη αναπνοή (Free Breathing – FB) και βαθιά εισπνοή (Deep Inspiration Breath-hold – DIBH)

M. Χατζημάρκου¹, Ε. Καραμάρκου¹, Π.Θ. Μέμτσα², Α. Γκανταΐφη², Λ. Ζογλοπίτου¹, Κ. Μπόνιου², Α. Μακρίδου¹, Μ. Χαραλαμπίδου²

¹Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, ²Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ΑΝΘ «Θεαγένειο», Αλ. Συμεωνίδη 2, Θεσσαλονίκη, 54639, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακτινοθεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου αριστερού μαστού αποτελεί πρόκληση ως προς το σχεδιασμό Θεραπείας, ιδιαίτερα όταν συμπεριλαμβάνονται η έσω μαστική, η μασχαλιαία και η υπερκλειδία χώρα. Η ακτινοβόληση κατά τη βαθιά εισπνοή εναποθέτει λιγότερη δόση στην καρδιά και στο σύστοιχο πνεύμονα, σε σύγκριση με την ακτινοβόληση σε ελεύθερη αναπνοή.

Σε αυτή τη μελέτη γίνεται σύγκριση των δοσιμετρικών παραμέτρων κατά την ακτινοβόληση με τεχνική VMAT σε ελεύθερη αναπνοή και βαθιά εισπνοή χωρίς τη χρήση συστήματος αναπνευστικής υποστήριξης.

Για πέντε ασθενείς πραγματοποιήθηκαν δύο λήψεις αξονικής τομογραφίας, μία με ελεύθερη αναπνοή και μία με βαθιά εισπνοή, όπου και πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός Θεραπείας. Η δόση ορίστηκε στα 50Gy σε 25 συνεδρίες για τις προαναφερθείσες δομές-στόχους, σχεδιάστηκαν με την μέθοδο VMAT κάνοντας χρήση του Συστήματος Σχεδιασμού Θεραπείας Monaco 5.11.03 (Elekta AB, Stockholm, Sweden). Ακολούθησε συγκριτική μελέτη της δόσης στους όγκους-στόχους, την καρδιά, τον σύστοιχο αριστερό πνεύμονα και του συνόλου των πνευμόνων. Η στατιστική μελέτη (paired samples t-test in SPSS) υπέδειξε στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών για $p < 0,05$.

Διατηρώντας τη μέση δόση στον άλλο μαστό κάτω από τα 4Gy και για ίδιο V5Gy, η κάλυψη των όγκων-στόχων ήταν καλύτερη κατά την τεχνική της βαθιάς εισπνοής. Ομοίως, κατά την DIBH η μέση δόση στην καρδιά ήταν κατά 45% σημαντικά χαμηλότερη ($p=0.008$), στον αριστερό πνεύμονα κατά 13% ($p=0.017$) και στο άθροισμα των πνευμόνων κατά 14% ($p=0.03$).

Η ακτινοθεραπεία σε βαθιά εισπνοή σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο αριστερού μαστού είναι μία πολλά υποσχόμενη τεχνική, ιδίως όταν συνοδεύεται από σύστημα ελέγχου αναπνοής (respiratory gated monitoring device), δημιουργώντας πλάνα θεραπείας υψηλής κλινικής αξίας και έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση σημαντικά χαμηλότερης δόσης στους τριγύρω υγιείς ιστούς (καρδιά και πνεύμονες) χωρίς επιπτώσεις στην δοσιμετρική κάλυψη των όγκων-στόχων.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Χατζημάρκου Μιχαήλ
Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, ΑΝΘ «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»
chatzimarkou@yahoo.com
2310-898861

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο μαστού μειώνει σημαντικά την τοπική υποτροπή, παρόλα αυτά σε περιπτώσεις καρκίνου αριστερού μαστού ή θωρακικού τοιχώματος, οδηγεί σε μη αμελητέα δόση στην καρδιά που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την καρδιοτοξικότητα προκαλώντας επιπλοκές στην καρδιακή λειτουργία, ακόμα και στεφανιαία νόσο(1).

Η Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT) είναι η πιο απλή μέθοδος αντιμετώπισης καρκίνου του μαστού, όμως δεν είναι ικανή να καλύψει ικανοποιητικά περιπτώσεις τοπικά ανεπτυγμένου καρκίνου αριστερού μαστού συμπεριλαμβανομένων της έσω μαστικής, της μασχαλιαίας και υπερκλειδίου χώρας. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται η πιο σύγχρονη μορφή ακτινοθεραπείας η Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία (VMAT) η οποία καλύπτει σε βέλτιστο βαθμό τον όγκο στόχο και παράλληλα κρατάει χαμηλά τη δόση στους τριγύρω υγιείς ιστούς.

Η τεχνική της βαθιάς εισπνοής (Deep Inspiration Breath-hold – DIBH) απομακρύνει την καρδιά από τον αριστερό μαστό, με αποτέλεσμα να λαμβάνει μικρότερη δόση, ενώ παράλληλα ακινητοποιεί σε μεγάλο βαθμό τον όγκο στόχο. Εν αντιθέσει, κατά την ακτινοβόληση με ελεύθερη αναπνοή (Free Breathing – FB) δημιουργούνται artifacts κίνησης ενώ η κίνηση λόγω αναπνοής σε συνδυασμό με τις κινήσεις των φύλλων του Κατευθυντήρα Πολλαπλών Φύλλων μειώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Στην παρούσα εργασία γίνεται μία συγκριτική μελέτη μεταξύ δύο πλάνων VMAT με DIBH και FB.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για πέντε ασθενείς πραγματοποιήθηκαν δύο λήψεις αξονικής τομογραφίας, μία με ελεύθερη αναπνοή και μία με βαθιά εισπνοή, χωρίς χρήση ειδικής συσκευής. Έπειτα, ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος σχεδιάζει τους όγκους-στόχους (planning target volume – PTV) (αριστερός μαστός, έσω μαστική, μασχαλιαία και υπερκλειδία χώρα) και τους υγιείς ιστούς (αριστερό πνεύμονα, καρδιά, δεξιό πνεύμονα και δεξιό μαστό) σύμφωνα με τα Radiation Oncology Therapy Group (RTOG) breast atlas guidelines και θέτει τη συνταγογραφούμενη δόση στα 50Gy σε 25 συνεδρίες. Στην παρούσα μελέτη έγινε χρήση του Monaco treatment planning system (v.5.11.03) (Elekta AB, Stockholm, Sweden). Σύμφωνα με το ICRU 83, η κάλυψη των PTVs πρέπει να συμφωνεί με: V95%>98%/95% (βέλτιστο/αναγκαίο) για τον αριστερό μαστό, V90%>98%/95% για την έσω μαστική και D50%=prescription±1Gy για τη μασχαλιαία και υπερκλειδία χώρα. Για τους τριγύρω υγιείς ιστούς χρησιμοποιήθηκαν τα QUANTEQ guidelines(2) κατά τα οποία: για τον αριστερό πνεύμονα V20Gy<30% και μέση δόση <20Gy, και για την καρδιά V30Gy<46% και μέση δόση <26Gy. Για το δεξιό πνεύμονα και μαστό προσπαθούμε να κρατήσουμε το δυνατόν χαμηλά την εναποθούμενη δόση, αλλά απαραίτητα μέση δόση στην καρδιά <4Gy.

Στατιστική ανάλυση έλαβε χώρα χρησιμοποιώντας το paired samples t-test (IBM SPSS Statistics 25), με τιμή σημαντικότητας $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Και στις 2 περιπτώσεις δημιουργήθηκαν πλάνα υψηλής κλινικής αξίας.

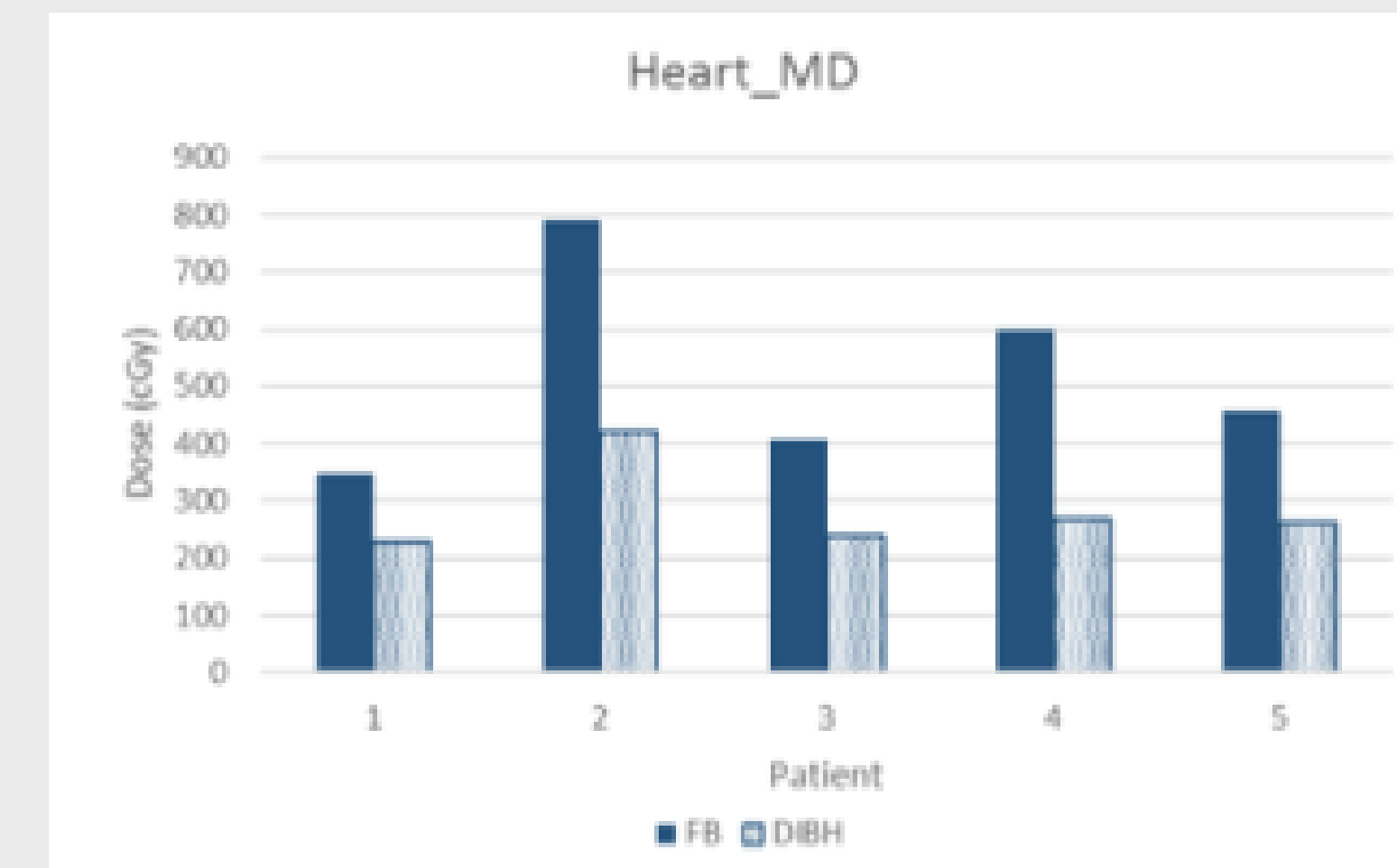
Όγκος-στόχος: Η κάλυψη του όγκου-στόχου ήταν καλύτερη με την DIBH τεχνική. Συγκεκριμένα για την κάλυψη του αριστερού μαστού V95%: 97.32±0.79% vs 96.92±0.81%, τη μασχαλιαία και υπερκλειδία χώρα V90%: 99.86±0.54% vs 99.63±0.26% και τέλος η έσω μαστική V90%: 99.36±0.33% vs 98.04±0.33% (DIBH vs BH). Στατιστικά καλύτερη φάνηκε μόνο η κάλυψη της έσω μαστικής ($p < 0.002$), ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν παρουσιάστηκε στατιστική διαφορά.

Καρδιά: Παρουσιάζεται μεγάλη μείωση κατά τη χρήση της μεθόδου DIBH. Πιο συγκεκριμένα, η μέση δόση είναι κατά 45.42% λιγότερη στην DIBH (5.2±1.77 Gy vs 2.84±0.77 Gy, $p=0.008$) (Εικόνα 1), η μέγιστη δόση είναι επίσης κατά 49.53% λιγότερη στην DIBH (40.8 ± 4.92 Gy vs 20.61 ± 11.73 Gy, $p=0.007$). Όμοια συμπεριφορά παρατηρήθηκε και στα υπόλοιπα επίπεδα δόσης (Πίνακας 1).

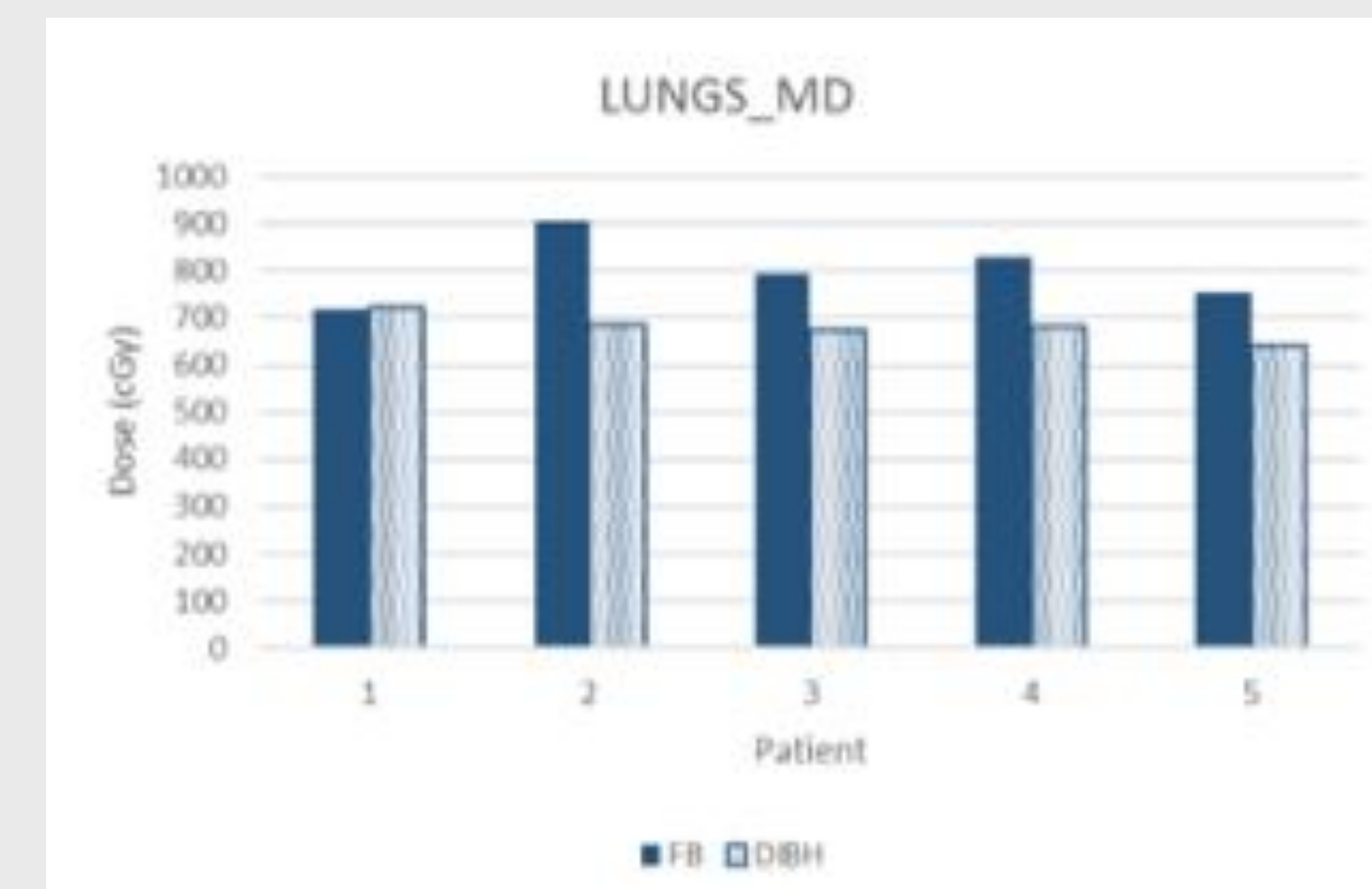
Αριστερός Πνεύμονας: Η εναπόθεση δόσης στον αριστερό πνεύμονα είναι, ομοίως, χαμηλότερη με την DIBH τεχνική. Συγκεκριμένα, η μέση δόση και στους δύο πνεύμονες είναι κατά 14.84% χαμηλότερη (6.8±0.3 Gy vs 7.99±0.71 Gy, $p=0.03$) (Εικόνα 2). Επιπλέον, η μέση δόση του αριστερού πνεύμονα παρουσίασε μείωση της τάξεως 13.83% λόγω της DIBH (11.08±0.86 Gy vs 12.87±1.33 Gy, $p=0.017$) και στα υπόλοιπα επίπεδα δόσεων παρουσιάζεται η ίδια συμπεριφορά (Πίνακας 1). Τέλος, ιδιαίτερα σημαντική ήταν η αύξηση του όγκου του πνεύμονα κατά 59.32% λόγω της DIBH (4256±281 cc vs 2672±611 cc).

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των όγκων-στόχων και των υγιών ιστών, όπως λήφθηκαν από τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVH)

	Metric	FB	DIBH	Diff (%)	p-value
MUs		714 ± 22.67	730.6 ± 32.07	2.32	0.398
MAM	V95% (%)	96.92 ± 0.81	97.32 ± 0.79	0.41	0.403
IMN	V90% (%)	98.04 ± 0.33	99.36 ± 0.33	1.35	0.002
LN	V90% (%)	99.63 ± 0.26	99.86 ± 0.54	0.23	0.092
Heart	D _{mean} (cGy)	520.42 ± 177.12	284.04 ± 77.74	45.42	0.008
	V5Gy (%)	30.95 ± 19.18	7.21 ± 7.15	76.7	0.019
	V10Gy (%)	9.82 ± 7.47	1.86 ± 2.75	81.06	0.031
	V20Gy (%)	3.05 ± 2.47	0.45 ± 0.79	85.25	0.040
	Max Dose (cGy)	4083.8 ± 492.2	2061.4 ± 1173.2	49.53	0.007
Lungs	Volume (cc)	2671.6 ± 611.17	4256.4 ± 280.53	59.32	0.002
	D _{mean} (cGy)	799.4 ± 71.59	680.78 ± 29.05	14.84	0.030
Left Lung	V20Gy (%)	23.59 ± 3.16	20.48 ± 3.56	13.18	0.015
	D _{mean} (cGy)	1287.2 ± 133.66	1108.8 ± 86.22	13.83	0.017
Right	D _{mean} (cGy)	352.6 ± 51.47	317.96 ± 66.04	9.82	0.172
Breast	V5% (%)	21.15 ± 6.62	21.18 ± 7.71	0.14	0.990



Εικόνα 1: Γραφική παράσταση μέσης δόσης στην καρδιά σε κάθε ασθενή



Εικόνα 2: Γραφική παράσταση μέσης δόσης στους πνεύμονες σε κάθε ασθενή

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακτινοθεραπεία καρκίνου του μαστού προσφέρει καλό τοπικό έλεγχο της νόσου, αλλά προκαλεί προβληματισμό λόγω ενδεχόμενης καρδιοτοξικότητας. Η εξέλιξη στον τομέα της ακτινοθεραπείας προσφέρει βελτιωμένες θεραπείες κρατώντας χαμηλά την ακτινοβόληση των τριγύρω υγιών μία τέτοια εξέλιξη είναι και χρήση της τεχνικής βαθιάς εισπνοής. Η τεχνική DIBH έχει πολύ καλά αποτελέσματα τόσο στην κάλυψη της νόσου, όσο και στη μείωση δόσης στον πνεύμονα και στην καρδιά.

Μάλιστα, έρευνες έχουν δείξει σύνδεση της ακτινοθεραπείας σε καρκίνο αριστερού μαστού με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου(3). Τέτοιες παρατηρήσεις υποστηρίζουν τη χρήση τεχνικών όπως αυτή της βαθιάς εισπνοής (DIBH) η οποία εκτός από μειωμένη δόση στην καρδιά και στους πνεύμονες, επιπλέον μειώνει την πυκνότητα των ιστών στους πνεύμονες το οποίο έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών σε αυτούς τους ιστούς(4).

Ένας άλλος προβληματισμός που προκύπτει σε περιπτώσεις καρκίνου μαστού είναι η πιθανότητα εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου λόγω ακτινοβόλησης, στον άλλο μαστό ή πνεύμονα(5).

Οι παραπάνω σκέψεις οδηγούν στην αναγκαιότητα να χρησιμοποιηθούν τεχνικές όπως η DIBH που προσφέρουν πολύ χαμηλότερη εναπόθεση δόσης τόσο στην καρδιά, όσο και στους πνεύμονες και στον άλλο μαστό, έχοντας εξαιρετική κάλυψη του όγκου-στόχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην εν λόγω μελέτη γίνεται μία σύγκριση της ακτινοθεραπείας κατά τη βαθιά εισπνοή και την ελεύθερη αναπνοή σε πέντε ασθενείς με καρκίνο αριστερού μαστού συμπεριλαμβανομένων της έσω μαστικής, της μασχαλιαίας και της υπερκλειδίου χώρας. Παρουσιάζεται σημαντική μείωση στην εναπόθεση δόσης τόσο στην καρδιά όσο και στους πνεύμονες. Η χρήση συσκευής παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας (respiratory-monitoring gating system) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού θα μπορούσε να προσφέρει δραματική μείωση στην ακτινοβόληση των τριγύρω υγιών ιστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(11):987-998.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(Suppl 3):10–9.
- Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2017; 40: 73–81.
- Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:81–7.
- Stovall M, Smith SA, Langholz BM et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(4): 1021–30