

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**REZUMAT**

**Evaluarea toxicității cardiace și coronariene în iradierea  
hemitoracelui stâng și optimizarea tehnicilor de iradiere din  
această perspectivă**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT**

**Prof. Univ. Dr. Rodica ANGHEL**

**DOCTORAND**

**Dr. Radu-Valeriu TOMA**

# CUPRINS

|   |    |
|---|----|
| Introducere .....   | 8  |
| Capitolul 1: Epidemiologie în cancerul mamar .....                          | 11 |
| Capitolul 2: Radioterapia în cancerul mamar .....                           | 13 |
| 2.1 Noțiuni de anatomie ale sânului și ai ganglionilor regionali .....      | 13 |
| 2.2 Implicarea locală .....   | 15 |
| 2.3 Stadializare .....  | 16 |
| 2.4 Radioterapia sânului operat conservator .....                           | 20 |
| 2.5 Radioterapia postmastectomie.....                                       | 22 |
| Capitolul 3: Planul de tratament în radioterapie .....                      | 25 |
| 3.1 Introducere .....   | 25 |
| 3.2 Poziționarea și imobilizarea pacientului .....                          | 25 |
| 3.3 Achiziția datelor .....   | 26 |
| 3.4 Delimitarea volumelor țintă.....  | 27 |
| 3.5 Tehnici de tratament.....   | 29 |
| 3.6 Distribuția dozelor.....  | 30 |
| 3.7 Fraționarea dozelor .....   | 33 |
| 3.8 Verificare.....   | 34 |
| Capitolul 4: Imagistica în radioterapie .....                               | 35 |
| 4.1 Introducere .....   | 35 |
| 4.2 Computerul tomograf .....   | 36 |
| 4.3 Imagistica prin rezonanță magnetică în planificarea tratamentului.....  | 37 |
| 4.4 Examinarea PET-CT .....   | 38 |
| 4.5 Tomografia cu emisie de foton unic .....                                | 40 |
| 4.6 Câmpul vizualizat .....   | 40 |
| 4.7 Dispozitive imagistice pentru verificarea poziționării pacientului..... | 41 |
| Capitolul 5: Radiobiologie .....  | 42 |
| 5.1 Introducere .....   | 42 |
| 5.2 Efectele radiațiilor în țesuturile normale .....                        | 43 |
| 5.3 Supraviețuirea celulară în urma iradierii, în țesuturile normale.....   | 44 |
| 5.4 Moartea celulară în urma iradierii, în țesuturile normale .....         | 45 |
| 5.5 Principiile radioterapiei.....  | 47 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.6 Tipuri de fracționare .....   | 48  |
| Capitolul 6: Toxicitatea cardiacă și coronariană datorată iradierii ..... | 50  |
| 6.1 Anatomia țesutului cardiac .....                                      | 50  |
| 6.2 Fiziopatologia afectării cardiace în urma iradierii.....              | 51  |
| 6.3 Patologia arterială cardiacă .....                                    | 52  |
| 6.4 Fibroza miocardică și cardiomiopatia .....                            | 54  |
| 6.5 Patologia pericardică.....  | 54  |
| 6.6 Arimii cardiace .....   | 55  |
| 6.7 Direcții de viitor.....   | 56  |
| CAPITOLUL 7: Partea Specială.....   | 58  |
| 7.1 IPOTEZA DE LUCRU .....  | 58  |
| 7.2 SCOPUL LUCRĂRII.....  | 58  |
| 7.3 MATERIALE ȘI METODE.....  | 59  |
| 7.3.1 Criterii de includere: .....  | 59  |
| 7.3.2 Criterii de excludere:.....   | 60  |
| 7.3.3 Colectarea datelor: .....   | 60  |
| 7.3.4 Loturi de lucru .....   | 64  |
| 7.3.5 Radioterapie.....   | 67  |
| 7.3.5.1 Simulare .....  | 67  |
| 7.3.5.2 Conturare .....   | 69  |
| 7.3.5.3 Planul de tratament .....   | 75  |
| 7.3.5.4 Asigurarea controlului calității .....                            | 79  |
| 7.3.5.3 Monitorizare .....  | 79  |
| 7.3.6 Planul de radioterapie 2D comparativ cu 3D .....                    | 81  |
| 7.3.7 Prelucrarea statistică a datelor .....                              | 84  |
| 7.4 REZULTATE .....   | 85  |
| 7.4.1 CARACTERIZAREA GENERALĂ A LOTULUI STUDIAT .....                     | 85  |
| 7.4.2 Tratament citostatic.....   | 97  |
| 7.4.3 Evenimente cardiace.....  | 97  |
| 7.4.4 Riscul relativ de eveniment cardiac .....                           | 99  |
| 7.4.5 Analiza subplotului N4 .....  | 101 |
| 7.4.8 Cazuri particulare .....  | 124 |
| 7.5 DISCUȚII.....   | 127 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 7.6 CONCLUZII ..... | 134 |
| BIBLIOGRAFIE .....  | 135 |

## INTRODUCERE

Radioterapia deține un rol important în tratamentul multimodal al cancerelor, 50% dintre pacienții diagnosticați cu neoplazii beneficiind de aceasta, iar aproximativ 60% dintre aceștia sunt tratați cu intenție curativă (1, 2).

Iradieria cancerului mamar este indicată pentru obținerea controlului local și creșterea supraviețuirii în urma tratamentului chirurgical (mastectomie sau rezecție limitată), la pacientele care prezintă risc de recidivă (3).

Afectarea cardiacă este una dintre cele mai importante efecte secundare în urma tratamentelor oncologice pentru cancer mamar, cu impact asupra supraviețuirii (4,5). Iradierea sânelui stâng poate duce la o serie de complicații cardiovasculare printre care boală arterială coronariană, patologie pericardică, afectare valvulară, cardiomiopatie (4,5).

Alegerea temei a fost determinată, pe de o parte, de profilul de muncă unde îmi desfășor activitatea și de numărul mare de paciente diagnosticate cu cancer mamar, iar pe de altă parte, de preocuparea personală pentru evaluarea efectelor secundare în urma tratamentelor oncologice.

Teza este structurată în **7 capitole**, iar prima parte a tezei (6 capitole) reprezintă stadiul actual al cunoașterii și cuprinde date epidemiologice despre cancerul de sân la femei, la nivel mondial, european și național, tratamentul radiologic în cancerul mamar, complexitatea planului de tratament, tehnicile imagistice utilizate în radioterapie, noțiuni de radiobiologie, și detaliază procesele patologice care au loc la nivel cardiac și coronarian în urma iradierii acestor țesuturi. Ultimul capitol reprezintă partea specială și sunt descrise tehnicile și implicațiile radioterapiei conventionale și conformationale asupra cordului și coronarelor, cu studii dozimetrice în urma radioterapiei 3D și 2D la nivelul sânelui stâng, principalele evenimente cardiace apărute în urma radio-chimioterapiei și determinarea riscului de apariție al acestora la pacientele cu și fără afectare cardiovasculară în antecedente.

## **Capitolul 1: Epidemiologie în cancerul mamar**

În România, conform datelor EUCAN, în 2012, neoplasmul de sân avea cea mai mare incidență din totalul cancerelor (11,4%, 8981 cazuri înregistrate) și reprezintă a doua cauză de mortalitate, (6,72%, 3244 cazuri înregistrate) din totalul cancerelor, respectiv cea mai mare incidență, de 22,5%, și cea mai mare mortalitate, de 16,74%, dintre toate cancerurile, la femei. (6)

## **Capitolul 2: Radioterapia în cancerul mamar**

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului de sân, radioterapia prezintă importanță majoră. În numeroase studii din literatura de specialitate este demonstrat efectul benefic al radioterapiei, prin îmbunătățirea controlului local, scăderea recidivelor și creșterea supraviețuirii, fiind recomandată în ghidurile internaționale (2,7). Totodată, tratamentul personalizat al cancerului de sân a înregistrat în ultimele decade progrese semnificative atât în domeniul biologic (8), cât și în radioterapie. Tehnicile moderne de tratament radiologic (3D, IMRT) au scopul de a potența beneficiul clinic, odată cu scăderea afectării țesuturilor sănătoase (9). În acest capitol s-a discutat despre noțiuni de anatomie ale sânului și ai ganglionilor regionali, implicația locală, stadializarea în cancerul de sân, precum și importanța radioterapiei în sanul operat conservator și postmastectomie.

## **Capitolul 3: Planul de tratament în radioterapie**

Baza radioterapiei în cancerul de sân este reprezentată de efectuarea unui plan de tratament corespunzător. Optimizarea acestuia și atenția la detalii au ca scop asigurarea celui mai bun tratament pentru fiecare pacientă care va urma tratament radiologic. Cei mai importanți parametri includ stabilirea volumelor țintă, definirea limitelor de doză în structurile implicate, prescrierea, fracționarea și distribuția dozelor, imobilizarea și poziționarea pacientului, setările aparatului și tehnicile folosite (3).

În urma analizei amănunțite asupra riscurilor și beneficiilor pe care radioterapia le implică în corelație cu stadiul bolii, clasificarea histopatologică, statusul de performanță al

pacientului, factorii de prognostic și impactul celorlalte tratamente: chirurgical și chimioterapic, cât și al consultării protocoalelor și ghidurilor din literatura de specialitate, se poate lua decizia inițierii tratamentului radiologic, care se va efectua respectând anumite criterii, care au fost evidențiate în subcapitole: poziționarea și imobilizarea pacientului, achiziția datelor, delimitarea volumelor țintă, tehnici de tratament, distribuția dozelor, fracționarea dozelor și verificare.

## **Capitolul 4: Imagistica în radioterapie**

Tehnicile imagistice moderne au revoluționat radioterapia prin evaluarea mult mai exactă a extensiei bolii, făcând posibilă delimitarea superioară și distribuirea precisă la nivelul volumelor țintă, totodată având ca efect reducerea volumelor de iradiere, posibilitatea tratamentelor complexe și protejarea țesuturilor sănătoase (10,11).

Imagistica a determinat evoluția de la radioterapia convențională la cea conformațională. Tehnicile 2D în care s-au folosit simulatoare convenționale au evoluat în computere tomograf ce au permis informații spațiale asupra tumorii cu vizualizarea anatomiei pacientului în planurile topografice, cu date exacte asupra localizării tumorale, a volumelor ținta și a organelor la risc (3,12).

Au fost prezentate următoarele tehnici imagistice: computerul tomograf, imagistica prin rezonanța magnetică, tomografia cu emisie de pozitroni, tomografia cu emisie de foton unic, cât și implicațiile acestora în radioterapie.

## **Capitolul 5: Radiobiologie**

În acest capitol au fost discutate: noțiuni generale despre procesul prin care radiațiile ionizante produc rupturi moleculare; efectele acute, subacute și tardive în țesuturile normale, și mecanismele prin care acestea apar; modelul pătrat liniar (*Linear Quadratic Model*) al supraviețuirii celulare, folosit în practică pentru calcularea efectelor radioterapeutice ale dozelor în diferite tipuri de fracționare; tipurile de moarte celulară în urma iradierii, în țesuturile normale; principiile radioterapiei și cei „4R”; tipurile de fracționare.

## **Capitolul 6: Toxicitatea cardiacă și coronariană datorată iradierii**

Radioterapia poate determina efecte acute și tardive la nivelul țesutului cardiac prin apariția fibrozei și implicarea în special a proceselor inflamatorii, a stresului oxidativ și a modificărilor cronice în expresia genelor.(13). Toate aceste procese sunt detaliate în acest capitol.

Radioterapia la nivelul toracelui este considerată a fi un factor de risc pentru dezvoltarea patologiei coronariene. Afectarea arterială cardiacă în urma iradierii este morfologic asemănătoare cu patologia aterosclerotică din vasele medii și mari (14), ea fiind cel mai adesea detectată după cel puțin zece ani de la expunere. Riscul relativ de a dezvolta boală coronariană în urma iradierii crește atunci când se administrează doze mai mari de radioterapie (15,16), când există factori de risc predispozanți pentru boala coronariană sau atunci când iradierea se efectuează la pacienți tineri (15, 17).

## **Capitolul 7: Partea Specială**

### **Ipoteza de lucru**

Prevalența cancerului mamar, creșterea semnificativă a supraviețuirii în ultimele decade, înțelegerea, precum și tratarea diferitelor efecte secundare cauzate de tratamentele oncologice, prezintă o importanță crescută în contextul actual al optimizării și personalizării conduitei terapeutice (3,4).

Patologia cardiacă este una dintre cele mai importante efecte secundare în urma tratamentelor oncologice cu impact semnificativ asupra supraviețuirii pacienților cu cancer mamar (4,5).

În prezent, nu există ghiduri pentru evaluarea și urmărirea implicațiilor cardiace în urma tratamentelor multimodale oncologice. Disfuncțiile cardiace tardive sunt în general ireversibile, astfel că o monitorizare și cuantificare precoce a efectelor diferitelor terapii este necesară (4,5).

Utilizarea diferitelor tehnici de tratament în radioterapie pentru cancer mamar (convențional și conformațional), înțelegerea diferențelor, impactul acut și tardiv, precum și implicațiile clinice, prezintă un interes crescut și vor fi evaluate în acest studiu.

### **Scopul lucrării**

Conform ipotezei de lucru, ne am propus următoarele obiective:

- studierea principalelor efecte secundare în urma tratamentului multimodal oncologic pentru cancer mamar, în principal al radioterapiei.
- corelarea riscurilor și implicațiilor cardiace și coronariene în urma terapiilor efectuate
- evaluarea beneficiilor noilor tehnici de tratament
- comparații între tehnicile conformaționale și convenționale în radioterapia cancerului de sân

### **Criterii de includere**

- Diagnostic de cancer mamar confirmat histopatologic
- Stadiu TNM: IA-IV
- Vârsta > 20 ani
- Indicele de performanță (ECOG) < 3
- Valori ale probelor hematologice : Hemoglobina (Hb) > 8,5g/dl, număr de leucocite (WBC) > 2500 /ul, număr de neutrofile (NEU) > 1500/ul, număr trombocite > 100000/ul
- Pacientele la care protocolul terapeutic a presupus efectuarea radioterapiei +/- chimioterapie după confirmarea diagnosticului și stabilirea stadiului

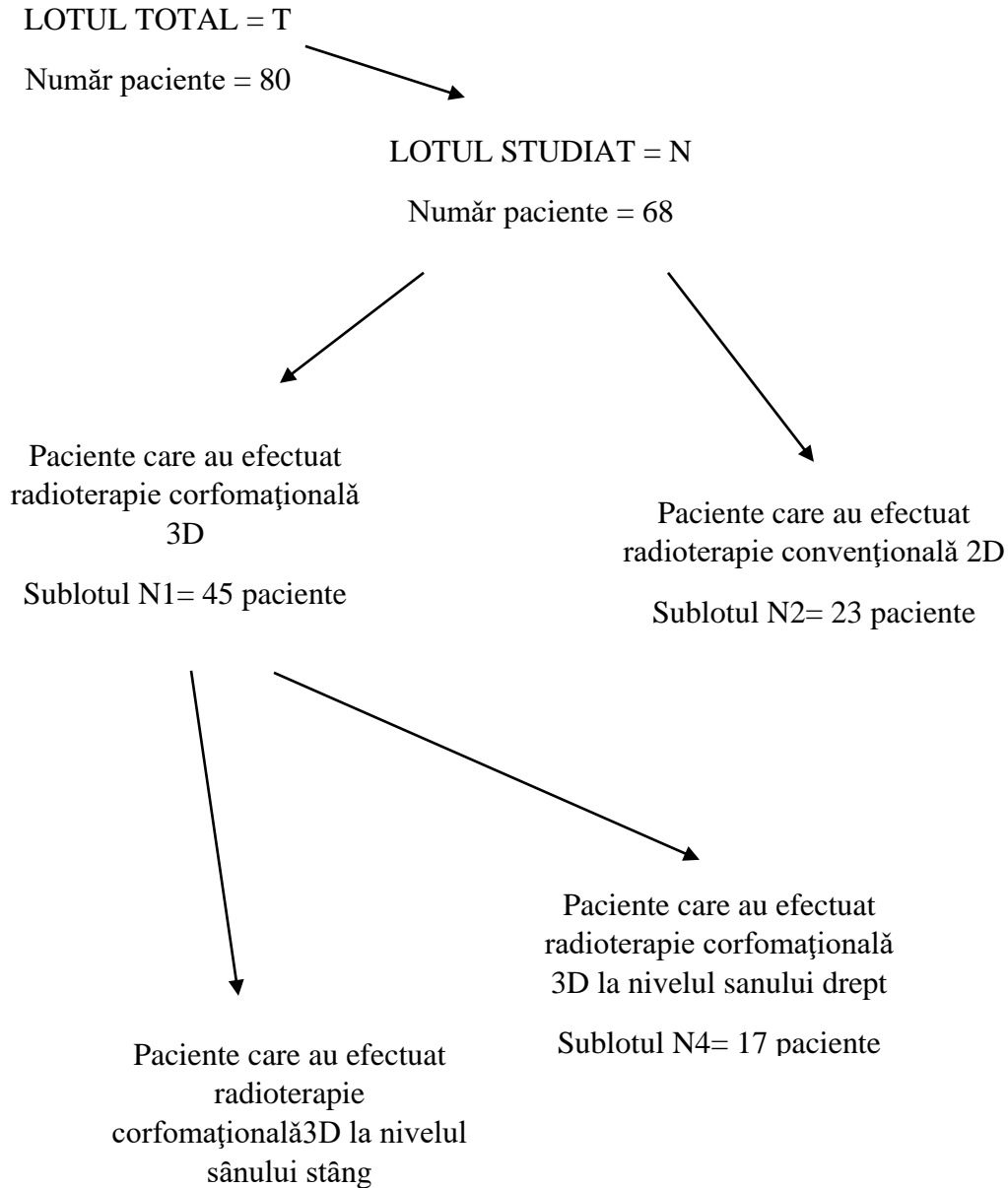
### **Criterii de excludere**

- Refuzul participării la studiu (consimțământ informat)
- Antecedente de cancer în regiunea toracală, iradiate
- Status de performanță (ECOG)  $\geq$  3
- Probe de laborator care contraindică radioterapia



## Materiale si metode

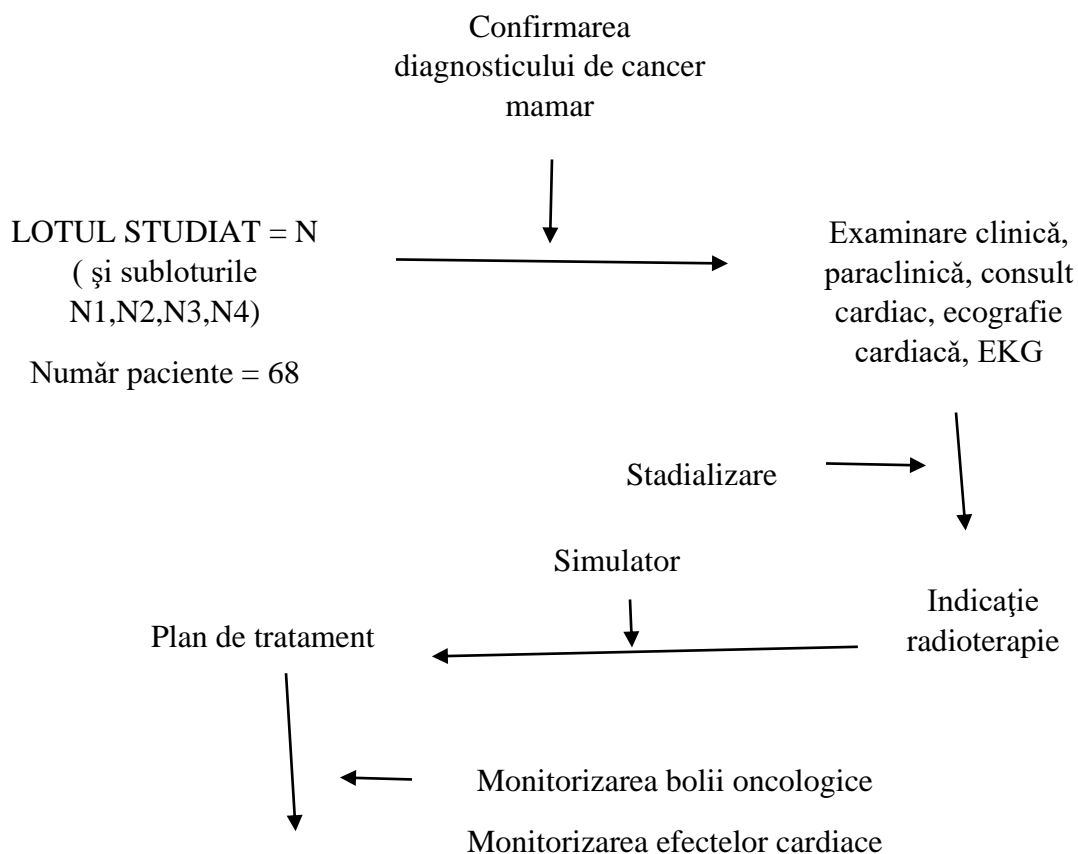
Studiul a fost realizat pe un număr de 68 de paciente diagnosticate și internate în Secția Radioterapie 2, în Institutul Oncologic “Prof. Alexandru Trestioreanu”, București și la Spitalul “Oncofort”, București, în perioada 2013-2017. În scopul elaborării acestui studiu au fost generate 93 de planuri de radioterapie.



În cadrul lotului total, toate pacientele care au fost diagnosticate cu cancer mamar, au avut indicație și au efectuat radioterapie externă cu fotoni. Pacientele care nu au întrunit criteriile de includere, nu au intrat în lotul studiat. Loturile au fost analizate statistic și s-a determinat dozimetria organelor la risc și implicit a cordului și coronarelor. Pacientele au fost urmărite cardiologic la începutul, pe perioada și după tratamentul oncologic și au fost cosemnate evenimentele cardiace apărute.

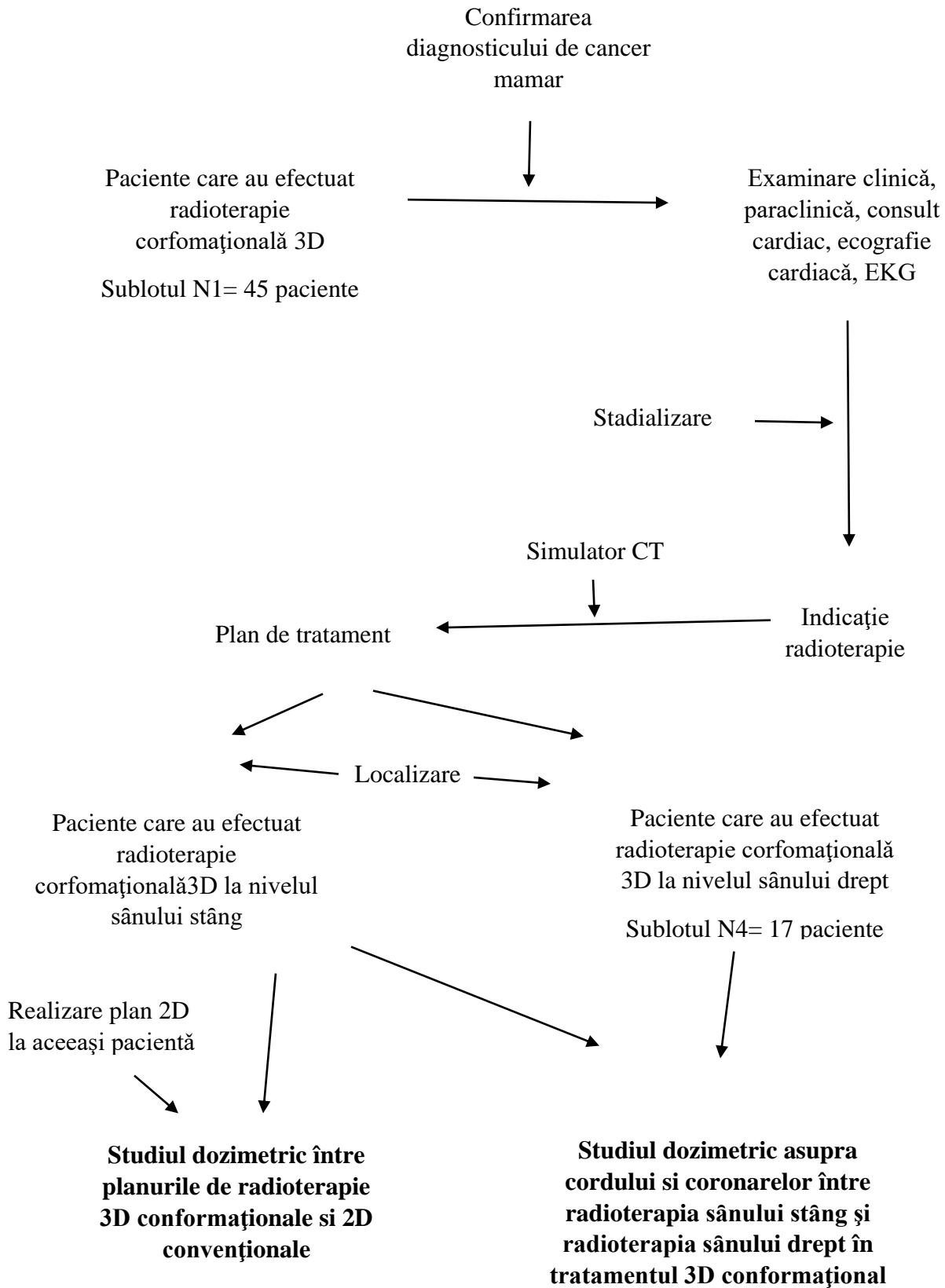
Lotul studiat a fost împărțit în subloturi, cărora li s-au aplicat protocoale generale și specifice:

- Pentru lotul studiat și subloturi, s-a utilizat următorul protocol:

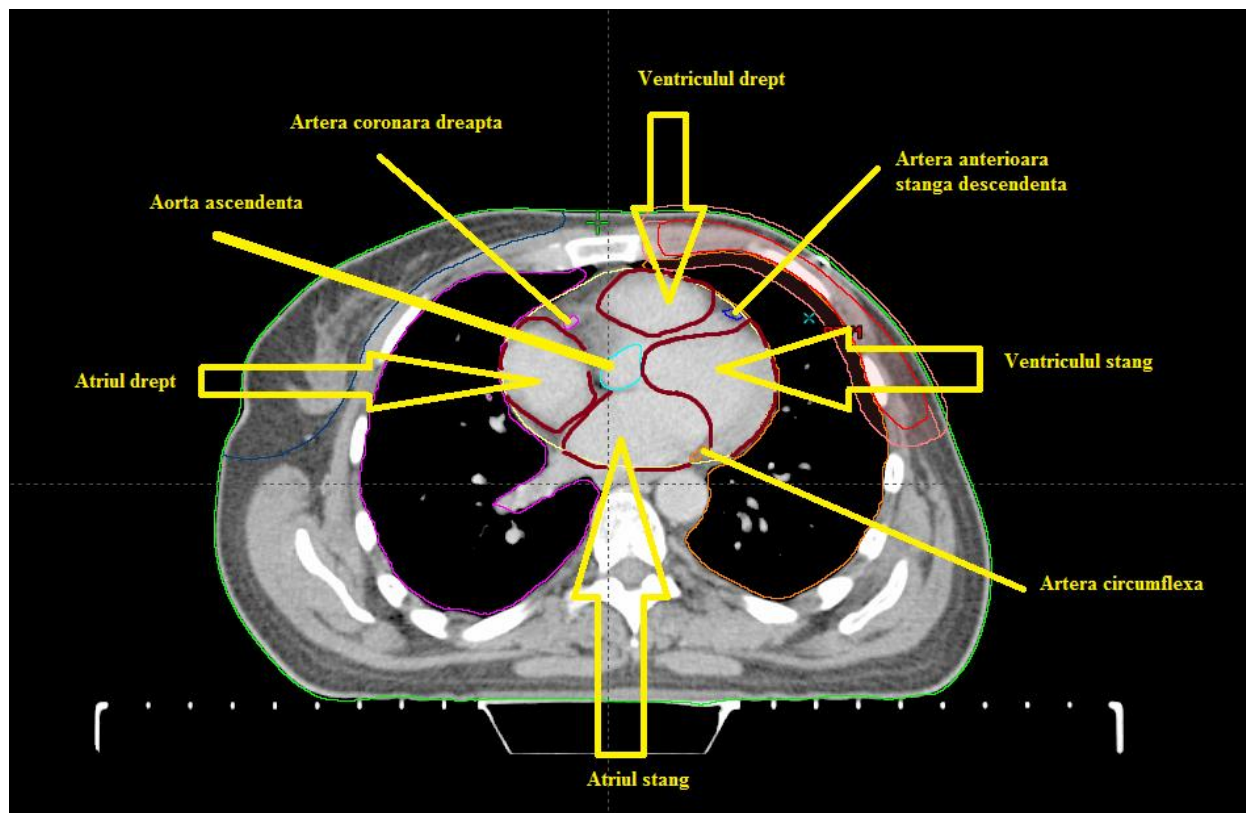


- **Caracterizarea loturilor**
- **Determinarea supraviețuirii totale (OS)**
- **Determinarea progresiei fără semne de boală (PFS)**
- **Evidențierea principalelor evenimente cardiace**
- **Determinarea riscului de apariție al unui eveniment cardiac**

- Pentru subplotul N1 s-a utilizat următorul protocol:



Conturul a fost realizat utilizându-se programul Eclipse® (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA) pe fiecare imagine CT. Delimitarea a fost realizată de un radioterapeut cu ajutorul unui radiolog, utilizând tehnicile de delimitare în cancerul mamar, conform ghidurilor RTOG (197), precum și ghidul de delimitare al structurilor cordului propus de Feng et. al (198), după cum se poate observa într-o secțiune transversală la nivelul cordului, în figura 7.1.

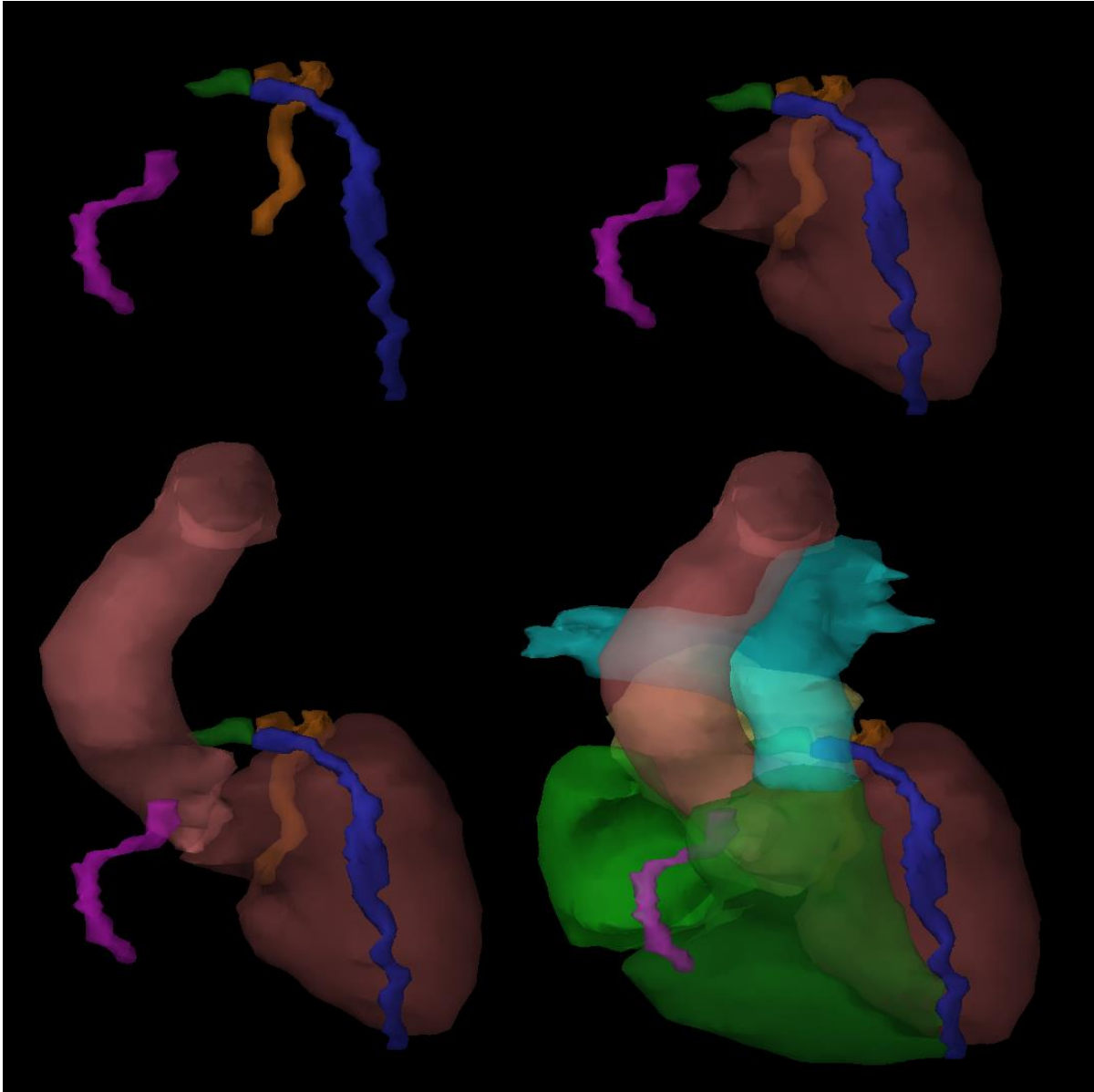


**Figura 7.1:** Secție axială la nivelul cordului în care se evidențiază structurile de la acest nivel

În studiul comparativ între radioterapia 3D și 2D au fost incluse douăzeci și opt de paciente, internate în Secția Radioterapie 2, în Institutul Oncologic “Prof. Alexandru Trestioreanu”, București, precum și în Spitalul Oncofort, București în perioada iunie 2013 – iunie 2017. Toate pacientele au efectuat radioterapie 3D conformațională. Pentru fiecare plan de tratament 3D, a fost creat un nou plan de tratament 2D.

Etapă de conturare pentru planul de radioterapie conformațională și convențională a inclus conturarea volumului tumoral (GTV), când a fost cazul, volumului țintă clinic (CTV), volumului țintă planificat (PTV), iar organele la risc evaluate au inclus esofagul, capetele humerale, măduva spinării, plămânii, ficatul, precum și cordul, ventriculul stâng (LV), cele două

artere coronare principale, artera coronară stângă (LCA), artera coronară dreaptă (RCA) și ramurile arterei coronare stângi: artera circumflexă (ACX) și artera anterioară descendentă (LAD). Reconstrucția acestora în spațiu este evidențiată în figura 7.2.



**Figura 7.2:** Reconstrucție 3D: (a) arterelor coronare: artera coronară stângă – LCA(culoare verde), artera coronară dreaptă – RCA (culoare magenta), artera coronară anterioară descendentă – LAD (culoare albastră), artera coronară circumflexă – ACX (culoare portocalie); (b) arterele coronare și ventriculul stâng (culoare maro închis), (c) arterele coronare, ventriculul stâng și artera aortă ascendentă (culoare maro deschis), (d) arterele coronare, atriul drept (culoare verde deschis), atriul stâng (culoare galbenă), ventriculul drept (culoare verde închis), ventriculul stâng și trunchiul pulmonar (culoare cyan). (poze preluate la Institutul Oncologic București, reconstrucție realizată cu programul Eclipse™).

## Rezultate

Vârsta la diagnosticare a pacienților din lotul selectat a variat între 30 ani și 78 ani, cu vârsta medie de 59 ani și mediana de 63,5 ani.

2,9% (2 pacienți) au fost diagnosticate cu carcinom in situ, 7,4 % (5 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar, stadiul I, 61,8% (42 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar, stadiul II, 23,5% (16 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar, stadiul III, 4,4% (3 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar, stadiul IV.

72% (49 pacienți) au efectuat mastectomie radicală.

În 85,3% din cazuri (58 pacienți), tipul histopatologic a fost de carcinom invaziv ductal.

În urma împărțirii lotului studiat în funcție de gradul de diferențiere al celulelor tumorale, în 11,8% din cazuri (8 pacienți), celulele tumorale au avut un grad bine diferențiat, în 54,4% din cazuri (37 pacienți), celulele tumorale au avut un grad moderat diferențiat, în 33,8% din cazuri (23 pacienți), celulele tumorale au avut un grad slab diferențiat.

În funcție de localizarea cancerului de sân, 47,1% (29 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar drept și 52,9% (39 pacienți) au fost diagnosticate cu neoplasm mamar stâng.

În urma împărțirii lotului studiat în funcție de prezența receptorilor hormonali, reiese faptul că: 73,5 % din cazuri (50 pacienți) au prezentat receptori hormonali pentru estrogen și progesteron; 5,88 % din cazuri (4 pacienți) au prezentat receptori hormonali pentru estrogen, dar nu au prezentat receptori hormonali pentru progesteron; 2,94 % (2 pacienți) au prezentat receptori hormonali pentru progesteron, dar nu au prezentat receptori hormonali pentru estrogen; 17,64% (12 pacienți) nu au prezentat receptori hormonali.

25% din cazuri (17 pacienți) au prezentat amplificarea genei Her-2/neu.

Folosind Testul Pearson pentru corelarea valorilor în procente ale Ki-67 cu gradul de invazie al ganglionilor loco-regionali, decelabil la momentul diagnosticării, există semnificație statistică, valoarea Sig. 2 (p) = 0,003 < 0,05.

Supraviețuirea pacienților din studiu, pe o durată de 48 de luni a fost de 92,6%, în acest interval fiind observate 5 evenimente (decese). Media estimată, raportată la cel mai mare interval

al supraviețuirii din studiu (48 luni) este de 44,62 luni cu o eroare standard de 1,396 (interval de încredere 95%: 41,93 – 47,40).

Supraviețuirea fără semne de boală a pacienților din studiu, pe o durată de 48 de luni a fost de 88,2%, în acest interval fiind observate 8 evenimente (progresie). Media estimată, raportată la cel mai mare interval al supraviețuirii fără semne de boală, din studiu (48 luni), este de 43,15 luni, cu o eroare standard de 1,599 (interval de încredere 95%: 40,02 – 46,09).

7,35% (5 pacienți), diagnosticate cu carcinom ductal in situ (2) și carcinom ductal, stadiul IA (2) și o pacientă care prezenta alergii, nu au efectuat tratament citostatic. 72% (49 pacienți) au efectuat tratament citostatic adjuvant și neoadjuvant constând în chimioterapie tip FEC (5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, Epirubicină 100 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, Ciclofosfamidă 600 mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, la fiecare 21 de zile) și Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, la fiecare 21 de zile) în 77,5% din cazuri (39 pacienți), respectiv chimioterapie tip CMF (Ciclofosfamidă 100 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1-14, Metotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 și 8, 5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1 și 8) și Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> IV ziua 1, la fiecare 21 de zile) în 22,5% din cazuri (11 pacienți). 17 pacienți în care s-a confirmat supraexpresia Her2/neu au efectuat tratament cu Trastuzumab (6 mg/kg IV la fiecare 21 de zile, 1 an).

În timpul efectuării radioterapiei, o singură pacientă cunoscută cu comorbidități cardiace, a prezentat angină pectorală, subdenivelare a segmentului ST pe examinarea EKG și hipertensiune de gradul III.

34 de pacienți au fost investigați regulat din punct de vedere cardiac și s-au evidențiat următoarele:

- 8 pacienți au prezentat la momentul diagnosticării o fracție de ejeție cardiacă sub 60%, dintre care o singură pacientă cu fracția de ejeție sub 55%.
- 4 pacienți au prezentat o fracție de ejeție scăzută (>5%) în urma efectuării tratamentului oncologic, respectiv cu 7%, 8% și la două pacienți cu 10%.
- în 2 cazuri s-au relevat anomalii electrocardiografice constând în subdenivelarea segmentului ST
- în 2 cazuri s-au relevat anomalii electrocardiografice constând în inversarea undei T.
- apariția durerii anginoase la 2 pacienți

- prezența aritmiilor noi-apărute la 3 paciente

Riscul de eveniment cardiac în urma efectuării radioterapiei la pacientele tratate pentru cancer mamar stâng este de 1,543 ori mai mare față de pacientele tratate pentru cancer mamar drept.

Riscul de eveniment cardiac, în urma efectuării radioterapiei, la pacientele tratate pentru cancer mamar stâng, cu afectare cardiacă în antecedente, este de 1,688 ori mai mare față de pacientele tratate pentru cancer mamar drept, cu patologie cardiacă în antecedente.

Mediana dozei medii primită de inima a fost 6,14 Gy în urma tehnicii 3D conformaționale și 9,79 Gy în urma tehnicii 2D convenționale (valoarea  $p < 0,001$ , semnificativ statistică) cu o doza medie maximă de 10,4 Gy în 3D și 19,4 Gy în 2D.

Valoarea medianei a V25% (volumul inimii care a primit 25 Gy), din lotul studiat, a fost de 9,88% în 3D și 17,94% în 2D (valoarea  $p < 0,001$ , semnificativ statistică), cu valoarea maximă de 17,88% în urma tehnicii 3D și 34,47 % în urma tehnicii 2D.

Valoarea medianei a V30% (volumul inimii care a primit 30 Gy), din lotul studiat, a fost de 8,77% în urma tehnicii 3D și 17,01% în urma tehnicii 2D (valoarea  $p < 0,001$ , semnificativ statistică) cu valoarea maximă de 16,49% în 3D și 33,15% în 2D.

Pentru LCA, mediana dozei medii a fost de 1,63 Gy în 3D și 1,93 Gy în 2D (valoarea  $p = 0,10$  semnificativ statistică), cu doza medie maxima de 2,94 Gy în 3D și 3,60 Gy în 2D.

Mediana dozei medii primite de ACX a fost de 1,78 Gy în 3D și 1,96 Gy în 2D (valoarea  $p = 0,019$ , semnificativ statistică), cu doza medie maximă primită de ACX de 2.71 Gy în 3D și 3,33 Gy în 2D.

Mediana dozei medii primite de LAD a fost de 25,35 Gy în 3D și 31,95 Gy în 2D (valoarea  $p < 0,001$ , semnificativ statistică), cu doza medie maximă a LAD de 42,33 Gy în 3D și 46,67 Gy în 2D.

Mediana dozei medii primite de RCA a fost de 1,37 Gy în 3D și 1,93 Gy în 2D (valoarea  $p < 0,001$ , semnificativ statistică), cu doza maximă medie de 3,47 Gy în 3D și 6,06 Gy în 2D.



Mediana dozei medii primite de ventriculul drept a fost de 12,28 Gy în 3D și 17,4 Gy în 2D (valoarea  $p = 0,03$ , semnificativ statistică), cu doza medie maximă de 17,13 Gy în 3D și 27,93 Gy în 2D.

Valoarea dozei medii primite de cord în iradierea sânului drept a variat între 0,39 Gy și 2,26 Gy, cu o mediană de 0,78 Gy (față de mediana de 6,14 Gy în iradierea sânului stâng), ( $p < 0,001$ ).

## Concluzii

Pacientele diagnosticate cu cancer mamar au o rata mare de supraviețuire la 4 ani, iar principalele efecte adverse înregistrate au fost la nivel cardiac, în special la pacientele care au prezentat factori de risc cardiovasculari în antecedente.

În acest studiu este demonstrată și confirmată superioritatea tratamentului 3D conformațional comparativ cu tratamentul 2D convențional, raportată la efectele secundare de la nivelul cordului și coronarelor, în funcție de dozele de iradiere primite.

Planul de tratament trebuie să includă conturarea cordului, a ventriculului stâng și a arterei coronare anterioare descendente stângi la toate pacientele cu speranță mare de viață, diagnosticate cu cancer mamar stâng. Totodată, investigațiile cardiace regulate sunt necesare și se impune realizarea unor ghiduri pentru monitorizarea acestora.

În urma rezultatelor obținute pe o perioadă relativ scurtă (4 ani) cumparativ cu perioada în care principalele efecte cardiace în urma radioterapiei se manifestă, ne propunem să continuăm și extindem studiul, monitorizând și investigând toate pacientele cu cancer mamar confirmate histopatologic, internate în departamentul nostru, pe o perioadă de încă cel puțin 4 ani. Astfel, vom avea o bază mare de date și o perioadă lungă de timp în care vom putea examina și detalia toate implicațiile în urma acestui tratament eficient, cu scopul de a îl optimiza.

În același timp, ne propunem colaborarea cu medicii cardiologi în vederea stabilirii oportunității unor tratamente adecvate afectării cardiace apărute în urma tratamentelor de radio și chimioterapie, precum și evaluări cardiologice regulate la pacientele diagnosticate cu cancer de sân stâng.

## Bibliografie

1. Rajamanickam Baskar, Kuo Ann Lee, Richard Yeo, and Kheng-Wei Yeoh. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions *Int J Med Sci*. 2012; 9(3): 193–199.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129–1137.
3. Adam Dickler, Katherine L. Griem. Breast Cancer in: Faitz M. Khan, Bruce J. Gerbi Treatment Planning in Radioation Oncology 2<sup>nd</sup> Edition 2007 30: 392 – 408
- 4 David J. Cutter, Sarah C. Darby, PhD Syed W. Yusuf Risks of Heart Disease after Radiotherapy *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(3): 257–258.
- 5 Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):656–65.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
7. Vinh – Hung V, Verschraegen C. Breast conserving surgery with or without radiotherapy pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J. Of the Nat. Cancer Institute* 2004; 96:115-121
8. Arteaga CL. Progress in breast cancer: overview. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 1;19(23):6353
9. Jagsi R<sup>1</sup>. Progress and controversies: radiation therapy for invasive breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):135-52.
10. Faitz M. Khan, Karl L. Prado, George Starkschall, Radhe Mohan Introduction: Process, Equipment, and Personnel, Three-dimensional Conformal Radiation Therapy in Faitz M. Khan, Bruce J. Gerbi Treatment Planning in Radioation Oncology 2<sup>nd</sup> Edition 2007 1,10: 2-9,117-140
11. Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris, Tom Roques, Principles of radiotherapy planning *Practical Radiotherapy Planning* 4<sup>th</sup> Edition, 2009, 2:9-30
12. George T.Y. Chen, Charles A. Pelizzari, Eike R.M. Rietzel Imaging in Radiotherapy. Faitz M. Khan, Bruce J. Gerbi Treatment Planning in Radioation Oncology 2<sup>nd</sup> Edition 2007 2: 11-25.
13. Neil K. Taunk, Bruce G. Haffty, John B. Kostis, Sharad Goyal Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms *Front Oncol*. 2015; 5: 39. 10.3389/fonc.2015.00039
14. Rodemann HP, Binder A, Bamberg M. Radiation-induced fibrosis: experimental studies. In: Dunst J, Sauer R, editors. , editors. *Late Sequelae in Oncology*. Berlin: Springer; (1995). p. 93–7.
15. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K, von Wangenheim KH. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. *Scanning Microsc* (1991) 5(4):1135–42

16. Yarnold J, Vozenin Brotons M-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol*(2010) 97(1):149–6110.1016/j.radonc.2010.09.002

17. Brosius FC, Iii, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* (1981) 70(3):519–30.10.1016/0002-9343(81)90574-X