IX. STRESZCZENIE

Nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi (GiSz) to niejednolita grupa. Rozwijają się w tkankach górnego odcinka przewodu pokarmowego i oddechowego. Histologicznie, blisko 90% nowotworów złośliwych GiSz stanowią raki płaskonabłonkowe. W leczeniu raków regionu GiSz znajdują zastosowanie zabiegi chirurgiczne, chemioterapia (CHT) i radioterapia (RT), a także leczenie ukierunkowane molekularnie. Najczęstszym postępowaniem jest zabieg operacyjny i RT stosowana samodzielnie, lub w skojarzeniu z CHT.

Stosowanie nawet najnowocześniejszych technik RT jest związane z ryzykiem uszkodzenia zdrowych tkanek i narządów przez promieniowanie jonizujące. U pacjentów po przebytej RT z powodu nowotworów GiSz opisywano niedoczynność tarczycy, zaburzenia jej struktury i funkcji. Za główną przyczynę zapalenia tarczycy wywołanego napromienieniem przyjmuje się uszkodzenie komórek nabłonkowych oraz naczyń krwionośnych, co w konsekwencji doprowadza do niedoczynności tarczycy. Dokładny mechanizm uszkodzenia tarczycy wywołanego promieniowaniem jonizującym nie jest do końca poznany. Podstawowym badaniem w diagnostyce czynności tarczycy jest diagnostyka hormonalna: ocena stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej tyroksyny (fT3) i wolnej trójjodotyroniny (fT4) w surowicy.

Podstawową metodą oceny zmian struktury miąższu tarczycy oraz zaburzeń przepływu w naczyniach tarczowych jest badanie ultrasonograficzne (USG) z zastosowaniem technik dopplerowskich. Jest to badanie łatwo dostępne, nieinwazyjne, szybkie i niedrogie, a przy tym wnosi wiele istotnych klinicznie informacji. Umożliwia ono monitorowanie skuteczności różnych metod leczenia, przede wszystkim farmakologicznego i chirurgicznego. Głównym celem badania jest ocena lokalizacji,

budowy i wielkości tarczycy, a także echogeniczności i unaczynienia jej miąższu oraz wykrycie ewentualnych zmian ogniskowych. USG dopplerowska w sposób całkowicie nieinwazyjny umożliwia dynamiczną ocenę ilościową i jakościową unaczynienia narządów w przebiegu zaistniałych chorób, efektów ich leczenia, a także ewentualnych powikłań. Na podstawie analizy spektrum przepływu krwi w tętnicach tarczowych górnych (STA) i dolnych (ITA), dostarczających krew do narządu uzyskuje się wiele parametrów przepływu m.in.: szczytową prędkość skurczową (PSV), współczynnik oporu naczyniowego (RI) oraz indeks pulsacji (PI). Miąższ tarczycy może wykazywać prawidłowe, wzmożone, lub obniżone unaczynienie. Zwiększone lub zmniejszone unaczynienie może wskazywać na zaburzenie czynności gruczołu. Podczas typowego badania dopplerowskiego ocena unaczynienia miąższu tarczycy opiera się na analizie wzrokowej, czyli jakościowej, dla której nie ma ustalonych obiektywnych kryteriów. Ocena ilościowa jest rzadziej wykonywana ze względu na jej czasochłonność. Parametrem używanym do dopplerowskiej oceny gęstości unaczynienia miąższu narządu jest współczynnik unaczynienia (VI – Vascularity Index). Power Doppler Vascularity Index (PDVI), odpowiedni do oceny małych naczyń o niskim natężeniu przepływu o charakterystyce podobnej do mikrokrążenia. Do obrazowania nieco większych naczyń o silniejszym przepływie służy Color Doppler Vascularity Index (CDVI). Dotychczas nie określono, do jakich zmian w strukturze, gęstości naczyniowej (VI) miąższu i funkcji tarczycy dochodzi u pacjentów z pierwotnymi rakami GiSz w efekcie RT. Ze względu na znaczący wpływ tarczycy na funkcjonowanie organizmu jest to zagadnienie istotne.

Cele pracy stanowiły:

1. Prześledzenie zmian w objętości tarczycy towarzyszących radykalnej RT / CHRT u pacjentów z rakami GiSz.
2. Analiza zmian wartości parametrów charakteryzujących przepływy dopplerowskie w tętnicach tarczowych u tych pacjentów oraz próba znalezienia zależności pomiędzy ich wartościami dla różnych badanych naczyń.
3. Ilościowa ocena zmian gęstości naczyniowej miąższu tarczycy w efekcie radykalnej RT / CHRT z powodu raków GiSz.
4. Sprawdzenie, czy występują zależności pomiędzy zmianami wartości parametrów charakteryzujących przepływy dopplerowskie w tętnicach tarczowych i zmianami gęstości naczyniowej miąższu tarczycy w badanej grupie pacjentów.
5. Analiza zmian towarzyszących radykalnej RT / CHRT z powodu raków GiSz w zakresie stężeń we krwi hormonów TSH, fT3 i fT4

Badanie miało charakter prospektywny. Rekrutacja pacjentów z pierwotnym rakiem GiSz miała miejsce w Poradni Radioterapii oraz w Oddziale Radioterapii i Onkologii Ogólnej Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii (WWCOiT) im. M. Kopernika w Łodzi w okresie od 19.08.2020 r. do 12.12.2022 r.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek powyżej 18 r.ż., rozpoznanie pierwotnego raka regionu GiSz zakwalifikowanie pacjenta do radykalnej RT/CHRT oraz wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia z udziału w badaniu obejmowały: choroby tarczycy w wywiadzie, przyjmowanie leków substytucyjnych w przebiegu niedoczynności tarczycy, operacje tarczycy, nieprawidłowa wartość stężenia hormonów tarczycy przed RT, brak zgody na wykonanie badania USG,

brak możliwości ultrasonograficznej oceny tarczycy (np. z powodu rurki tracheostomijnej), nie zgłoszenie się pacjenta na kontrolne badania USG. Wstępnej ocenie spełnienia kryteriów włączenia do badania poddanych zostało 48 pacjentów. Z tej grupy zostało wykluczonych 17 pacjentów z powodu obecności kryteriów wyłączenia i do badania ostatecznie zakwalifikowano 31 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 61 lat (25-75% 52-69 lat). Utworzyli oni grupę badaną. W grupie badanej znaleźli się zarówno pacjenci po zabiegu operacyjnym, jak i tacy, dla których radykalna CHRT lub wyłączna RT stanowiły jedyny etap leczenia przeciwnowotworowego.

Podczas wizyty kwalifikującej do leczenia wypełniona była pierwsza część ankiety badawczej, oceniającej wywiad chorobowy oraz stan ogólny pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia zostało wykonane badanie USG tarczycy (badanie USG I) aparatem Toshiba Aplio i800 z funkcją Dopplera wyposażonym w głowicę liniową szerokopasmową PLT-1005BT(14L5) o długości czoła głowicy 58 mm i częstotliwości 4,0 – 14,0 MHz do oceny tarczycy oraz w głowicę liniową szerokopasmową PLT-705BT(11L3) o długości czoła głowicy 45mm i częstotliwości 3,0 – 11,0 MHz do oceny parametrów przepływów naczyniowych w tętnicach tarczowych oraz gęstości naczyniowej miąższu tarczycy. Ocena USG była prowadzona zgodnie z wcześniej opracowanym protokołem badania, niezmiennym dla wszystkich pacjentów. Analizie poddano objętość tarczycy, gęstość naczyniową miąższu tarczycy w opcji Color i Power Doppler oraz parametry przepływu krwi tj. PSV, RI i PI obustronnie w tętnicach tarczowych górnych (STA) i tętnicach tarczowych dolnych (ITA).

Planowanie i realizacja RT odbywały się w Zakładzie Teleradioterapii WWCOiT im. Kopernika w Łodzi zgodnie z protokołem obowiązującym w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi. Podczas planowania RT na skanach z TK zakonturowano objętość leczoną oraz narządy krytyczne, w tym tarczycę. Dawkę promieniowania

pochłoniętą przez tarczycę ustalano na podstawie indywidualnie sporządzonego planu leczenia. Dokonano pomiaru objętości gruczołu tarczowego (badanie TK I).

Przy użyciu wysokoenergetycznego akceleratora liniowego, stosując fotony 6MV, przeprowadzono radioterapię sterowaną obrazem (Image Guide Radiotherapy; IGRT) na obszar guza nowotworowego, lub loży po guzie z marginesem i regionalnych węzłów chłonnych. Dawki frakcyjne 1,8-2,15 Gy stosowano jeden raz dziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 6-7 tygodni. W przypadku CHRT, rutynowo kojarzono RT z Cisplatyną w monoterapii w dawce 100 mg/m2 w dniach napromieniania 1., 22. i 43. lub w dawce 35–40 mg/m2 podawanej co tydzień. W przypadku masywnych zmian w węzłach chłonnych, przed jednoczesną CHRT wstępne stosowano indukcyjną CHT według schematu TPF (docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl).

W ciągu tygodnia od zakończenia leczenia u pacjentów przeprowadzono kontrolne badanie USG tarczycy (badanie USG II). Po 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia u pacjentów wykonano badanie TK oceniające miejscowy efekt leczenia, i na jej podstawie dokonano ponownej oceny objętości tarczycy (badanie TK II), a także kolejne badanie USG tarczycy (badanie USG III). Wszystkie badania ultrasonograficzne zostały wykonane samodzielnie przez głównego badacza, specjalistę w dyscyplinie radiologii i diagnostyki obrazowej. Każdorazowo po zakończeniu badania USG wypełniana była kolejna część ankiety badawczej oraz oznaczano stężenia hormonów TSH, fT3 i fT4 we krwi pacjentów. To stanowiło punkt końcowy obserwacji.

Otrzymane wartości ocenianych parametrów poddano analizie statystycznej.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/06/19/KE z dnia 19 stycznia 2019 r.

Dawki promieniowania jonizującego zaabsorbowane przez tarczycę znajdowały się w zakresie 21,30 – 67,10 Gy. Mediana dawki promieniowania pochłoniętej przez tarczycę wyniosła 56,90 (53,30 - 58,50) Gy.

Mediana objętości tarczycy w I badaniu USG wynosiła 16,36 (13,41 - 21,01) cm3 i była istotnie statystycznie większa niż w II badaniu 14,77 (12,32 - 20,25) cm3 (p=0,003) i w III badaniu 12,78 (10,73 - 18,90) cm3 (p=0,001). Objętość tarczycy w III badaniu USG była istotnie niższa niż w badaniu II (p=0,001). Poddano ocenie zgodność wyników TK i USG dotyczących objętości tarczycy. Analiza wykazała wysoką zgodność w ocenie objętości tarczycy w poszczególnych punktach czasowych. Dla pomiarów przed leczeniem współczynnik zgodności sędziów wyniósł 0,9672, zaś po leczeniu 0,9805.

Wykazano istotny wzrost wartości PSV, PI i RI w tętnicy tarczowej górnej prawej między badaniem I i badaniem II (p=0,001 dla każdego parametru) oraz badaniem III (odpowiednio p=0,001, p=0,003 i p=0,007). Parametry PSV, PI i RI wykazywały wyższe wartości w badaniu II w porównaniu do wartości w badaniu III (p=0,001 dla każdego parametru).

Wartości PSV, RI i PI w tętnicy tarczowej górnej lewej wykazały istotny wzrost między badaniami I i II (p=0,001 dla każdego parametru) oraz I i III (odpowiednio p=0,001, p=0,003 i p=0,005). Wartości parametrów PSV, PI i RI w badaniu III spadały istotnie w stosunku do wartości mierzonych w badaniu II (odpowiednio p=0,001, p=0,003 i p=0,01).

Wykazano istotny wzrost wartości PSV, RI i PI w tętnicy tarczowej dolnej prawej między badaniem I i badaniem II (p=0,001 dla każdego parametru) oraz badaniem III (odpowiednio p=0,002, p=0,005 i p=0,005). Wartości tych parametrów w badaniu II były istotnie wyższe od wartości w badaniu III (odpowiednio p=0,002, p=0,003 i p=0,005).

Zaobserwowano istotny wzrost wartości PSV, RI i PI w tętnicy tarczowej dolnej lewej między badaniem I i Badaniem II (p=0,001 dla każdego parametru) oraz badaniem I i badaniem III (odpowiednio p=0,003, p=0,007 i p=0,01). Parametry PSV, PI i RI wykazywały wyższe wartości w badaniu II niż w badaniu III (odpowiednio p=0,003, p=0,002 i p=0,003).

W związku z istotnymi zmianami parametrów przepływu we wszystkich tętnicach tarczowych wykonano mapę cieplną korelacji pomiędzy poszczególnymi tętnicami we wszystkich trzech punktach czasowych. Mapa wykazała największą korelację pomiędzy poszczególnymi tętnicami w trzecim punkcie czasowym.

Mediana gęstości naczyniowej miąższu tarczycy mierzona za pomocą współczynników CDVI i PDVI zmieniała się w sposób analogiczny do obserwowanych wzorców zmiany parametrów przepływu w tętnicach tarczowych. Wykazano istotny wzrost wartości CDVI i PDVI między badaniem I i II (p=0,001, dla obu parametrów) oraz I i III (odpowiednio p=0,002, p=0,005). Wartości parametrów w badaniu II były istotnie większe od wartości mierzonych w badaniu III (odpowiednio p=0,007, p=0,003).

Ze względu na ograniczenia pandemiczne i występujące wówczas trudności w koordynacji zlecania badań laboratoryjnych nie wykonano wszystkich zaplanowanych oznaczeń stężeń TSH, fT3 i fT4 we krwi w trzech punktach czasowych odpowiadających kolejnym badaniom USG. Poddano analizie uzyskane wyniki badań hormonalnych. W badaniu I wartości TSH nie różniły się istotnie od wartości w badaniu II (p=0,093). Stężenie TSH w badaniu I było istotnie niższe od stężenia TSH w badaniu III (p=0,002). Stężenie TSH istotnie wzrastało w badaniu III w stosunku do jego wartości w badaniu II (p=0,001). Analiza stężenia fT3 wykazała, że w badaniu I stężenia tego hormonu we krwi były istotnie wyższe niż w badaniu II (p=0,001). Stężenia fT3 w badaniu I były wyższe niż w badaniu III (p=0,005). Stężenia fT3 nie różniły się istotnie pomiędzy badaniami II

i III (p=0,9). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie stężeń fT4 między kolejnymi badaniami.

Z przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. U pacjentów radykalnie napromienianych z powodu raków GiSz dochodzi do redukcji objętości tarczycy i proces ten postępuje co najmniej w ciągu kolejnych 3-6 miesięcy po zakończeniu radioterapii.
2. W trakcie napromieniania tych pacjentów, w tętnicach tarczowych dochodzi do wzrostu wartości parametrów charakteryzujących przepływ krwi w badaniu dopplerowskim, tj PSV, RI i PI.
3. W tej grupie pacjentów w analogicznym okresie dochodzi również do wzrostu wartości parametrów charakteryzujących VI miąższu tarczycy w badaniu USG z użyciem techniki Color Doppler i Power Doppler.
4. Wartości zarówno dopplerowskich parametrów przepływu w tętnicach tarczowych jak i parametrów charakteryzujących VI miąższu tarczycy po upływie 3-6 miesięcy od zakończeniu RT/CHRT z powodu raków GiSz ulegają obniżeniu osiągając poziom zbliżony do tego sprzed napromieniania.
5. W efekcie radykalnej RT/CHRT z powodu raków GiSz dochodzi do zmian stężeń we krwi hormonów TSH i fT3, które w okresie 3-6 miesięcy po zakończeniu napromieniania nie powracają do poziomu sprzed RT.
6. Profil zmian powyższych parametrów ultrasonograficznych towarzyszących radykalnej RT/CHRT z powodu raków GiSz w połączeniu ze spadkiem wytwarzania hormonów przez tarczycę może wskazywać na istotne znaczenie indukowanego napromienianiem stanu zapalnego tarczycy w ich powstawaniu.