

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος: Μελέτη της αιματολογικής τοξικότητας της ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας και συσχέτιση της με τις δόσεις ακτινοβολίας του μυελού των οστών της πυέλου.

Ασθενείς-Μέθοδοι: 29 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του πρωκτού αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας με ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Η αιματολογική τοξικότητα εκτιμήθηκε εβδομαδιαία στο χρονικό διάστημα της θεραπείας έως και 3 μήνες από την ολοκλήρωσή της.

Αποτελέσματα: Αναμία grade 2 εμφάνισαν 6 ασθενείς (20%), λευκοπενία grade 2/3 εμφάνισαν 13 (44.8%) και θρομβοπενία grade 2/3 παρουσίασαν 7 ασθενείς (21%). Η θεραπεία διεκόπη λόγω θρομβοπενίας, για 3 έως 23 ημέρες, σε 5 ασθενείς (17%). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των αιματολογικών παραμέτρων των ασθενών (WBC, PLT) με τις παραμέτρους δόσης του μυελού των οστών mean dose, D50% και D30%. Επιπρόσθετα, mean dose of $\geq 30\text{Gy}$ στο μυελό των οστών της πυέλου συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης grade 3+ αιματολογικής τοξικότητας.

Συμπεράσματα: Η ανάλυση υποδηλώνει ότι η δόση της ακτινοβολίας στον μυελό των οστών της πυέλου εξατομικευμένα συσχετίζεται με την αιματολογική τοξικότητα. Ο μυελός των οστών στην πυέλο θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως organ at risk (OAR) και να λαμβάνεται υπόψη κατά την διάρκεια της διαδικασίας βελτιστοποίησης του ακτινοθεραπευτικού πλάνου ούτως ώστε να μειωθεί η αιματολογική τοξικότητα.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Στεφανίδου Χρυσούλα
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Email: XrysaStefanidou@gmail.com
Phone: 6940516121

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εκτιμάται ότι για το 2022 οι νέες διαγνώσεις καρκίνου του πρωκτού θα αγγίξουν τις 9.440. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι τα 63 έτη ενώ υπολογίζεται ότι 74.752 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με καρκίνο του πρωκτού.

Το βασικό πρωτόκολλο θεραπείας του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου περιλαμβάνει την εφαρμογή ακτινοθεραπείας με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Με το σχήμα αυτό επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου και αποτελεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, μια καλά ανεκτή θεραπευτική προσέγγιση.

Ωστόσο, η χημειοθεραπεία καταστέλλει την αιμοποίηση του ενεργού μυελού των οστών ενώ η ακτινοθεραπεία προκαλεί στρωματική βλάβη και απόπτωση των ενεργών βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών που βρίσκονται εντός του πεδίου ακτινοβολίας.

Στόχος της προοπτικής αυτής μελέτης είναι να διαπιστωθεί αν υπάρχει συσχέτιση της δόσης ακτινοβολίας που δέχεται ο μυελός των οστών της πυέλου με την αιματολογική τοξικότητα που εμφανίζει ένας αριθμός ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας του.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Εφαρμόστηκε ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία σε 29 ασθενείς (23 γυναίκες και 6 άντρες με διάμεση ηλικία 61 έτη και εύρος 44-79y) που προσήλθαν στο τμήμα μας με πλακώδες καρκίνωμα του πρωκτού την τελευταία τριετία και αντιμετωπίστηκαν με ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

Η χημειοθεραπεία περιέλαβε χορήγηση Mitomycin C $10\text{mg}/\text{m}^2$ την 2^η ημέρα και Capecitabine $825\text{mg}/\text{m}^2$ b.i.d. τις ημέρες της ακτινοθεραπείας.

Η ακτινοθεραπεία σχεδιάστηκε με την τεχνική IMRT (19 ασθενείς) και VMAT (10 ασθενείς) και περιέλαβε την πρωτοπαθή νόσο του πρωκτού, τους πυελικούς και βουβωνικούς λεμφαδένες με εφαρμογή ταυτόχρονου boost στον όγκο και τυχόν διηθημένους λεμφαδένες. Η διάμεση δόση ήταν 52Gy (εύρος 50-55Gy) σε 25-28 καθημερινές συνεδρίες.

Στην αξονική τομογραφία σχεδιασμού κάθε ασθενούς σχεδιάστηκε ο μυελός των οστών της πυελικής περιοχής από τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο (Εικόνα 2).

Η ανάλυση έγινε μετά από συλλογή των δοσιμετρικών παραμέτρων (mean value, D50%, D30% and D10%) και των αιματολογικών δεδομένων (HT, WBC and PLT) των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έγινε ανάλυση των δοσιμετρικών παραμέτρων του μυελού των οστών ως προς την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε κατά την ακτινοθεραπεία (IMRT/VMAT).

Η μέσες τιμές των τεσσάρων παραμέτρων που αναλύθηκαν (mean dose, D50%, D30% and D10%) παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε IMRT τεχνική 7-9 πεδίων ο μυελός των οστών της πυέλου έλαβε υψηλότερη δόση σε σχέση με αυτούς στους οποίους εφαρμόστηκε VMAT τεχνική. Η διαφορά αυτή όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

	MEAN(Gy)	D50%(Gy)	D30%(Gy)	D10%(Gy)
IMRT	33.07 ± 3.52	33.71 ± 3.38	4168 ± 3.23	48.45 ± 2.54
VMAT	28.47 ± 4.68	28.74 ± 6.34	37.26 ± 5.40	46.63 ± 3.94

Πίνακας 1: Σύγκριση IMRT και VMAT πλάνων θεραπείας

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την στατιστική ανάλυση (Pearson Correlation Test) διαπιστώθηκε αρνητική γραμμική συσχέτιση των αιματολογικών δεικτών και των δοσιμετρικών παραμέτρων η οποία είναι στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0.05$ and $r > -0.7$).

Παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές WBC και PLT στους ασθενείς με υψηλότερη μέση, D50% και D30% δόση στον μυελό των οστών της πυέλου.

Αντιθέτως, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του HT με τις παραμέτρους δόσης. Δηλαδή, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της τιμής του αιματοκρίτη με την δόση που λαμβάνει ο μυελός των οστών κατά την ακτινοθεραπεία. Επίσης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της παραμέτρου D10% με καμία από τις αιματολογικές παραμέτρους.

Έξι ασθενείς (20%) εμφάνισαν αναμία Grade 2, δεκατρείς (44.8%) λευκοπενία Grade 2-3 και επτά θρομβοπενία Grade 2-3 (21%) κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Σε πέντε ασθενείς (17%) διακόπηκε η θεραπεία για 3 έως 23 μέρες εξαιτίας της θρομβοπενίας που εμφάνισαν. Ο συνολικός όγκος μυελού των οστών της πυέλου αυτών των ασθενών ήταν μικρότερος από 550cc παράμετρος που ενδεχομένως θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της θεραπείας.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη πιθανότητα αιματολογικής τοξικότητας Grade 3 σε ασθενείς με μέση δόση στον μυελό των οστών υψηλότερη από 30Gy.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ότι ασθενείς με μικρότερο συνολικό όγκο μυελού των οστών της πυέλου εμφάνισαν πιο συχνά και μεγαλύτερης σοβαρότητας αιματολογική τοξικότητα. Οι Lee et al. παρατήρησαν ότι οι γυναίκες και οι ασθενείς με χαμηλότερο BMI παρουσιάζουν μεγαλύτερη τοξικότητα πιθανώς λόγω του μικρότερου όγκου μυελού των οστών γεγονός που συμφωνεί με τις παρατηρήσεις μας καθώς όλοι οι ασθενείς μας στους οποίους χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία ήταν γυναίκες.

Η πλειοψηφία των ασθενών που εμφάνισε αιματολογική τοξικότητα είχε συνολικό όγκο μυελού των οστών της πυέλου μικρότερο από 550cc. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ασθενείς στους οποίους κατά την ακτινοθεραπεία προφυλάσσονται τουλάχιστον 750cc του μυελού των οστών της πυέλου από δόσεις μεγαλύτερες των 30Gy έχουν 0% πιθανότητα να εμφανίσουν grade 3+ λευκοπενία και ουδετεροπενία την 3^η εβδομάδα θεραπείας τους. Δόση όμως υψηλότερη από 40Gy στον μυελό είναι συνυφασμένη με εμφάνιση κυτταροπενίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει την συσχέτιση της αιματολογικής τοξικότητας με την δόση ακτινοβολίας που λαμβάνει ο μυελός των οστών της πυέλου κατά την ακτινοβολήση των καρκίνων του πρωκτού.

Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι είναι αναγκαία η προφύλαξη του μυελού των οστών της πυέλου κατά τον σχεδιασμό του πλάνου ακτινοθεραπείας, ώστε να μην διαταράσσονται οι αιματολογικοί δείκτες του ασθενούς και να αποτρέπεται τυχόν διακοπή της θεραπείας του.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

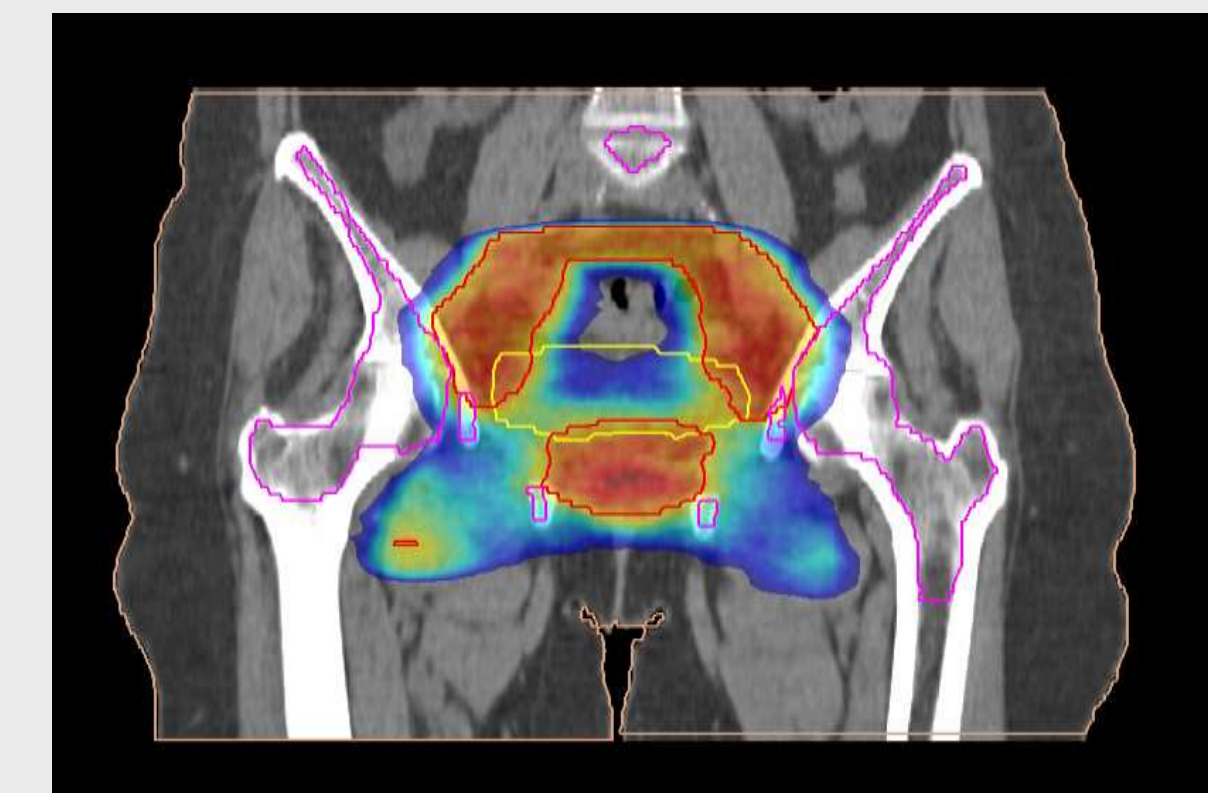
- Lee AY, Golden DW, Bazan JG, Kopec M, Pelizzari CA, Aggarwal S, ChangDT, Liaw SL, "Hematologic Nadirs During Chemoradiation for Anal Cancer: Temporal Characterization and Dosimetric Predictors", International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics (2016)
- Dee, E.C.; Byrne, J.D.; Wo, J.Y. "Evolution of the Role of Radiotherapy for Anal Cancer" Cancers 2021,13, 1208
- Huang W, Dang J, Li Y, Cui H-x, Lu W, Jiang Q-f (2021) "Effect of Pelvic Bone Marrow Sparing Intensity Modulated Radiation Therapy on Acute Hematologic Toxicity in Rectal Cancer Patients Undergoing Chemo-Radiotherapy". Front. Oncol. 11:646211.



Εικόνα 1: Μυελός των οστών της πυέλου



Εικόνα 2: Σχεδιασμός μυελού των οστών της πυέλου



Εικόνα 3: Πλάνο Θεραπείας