



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΑΠΟΦΕΥΚΤΩΝ ΔΙΑΚΟΠΩΝ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ COVID-19

Μ. Χατζημάρκου¹, Π. Θ. Μέμτσα², Ε. Ξηροπούλου², Κ. Μπόνιου², Ε. Καραμάρκου¹, Μ. Αλιμπέρτη¹, Α. Μακρίδου¹, Μ. Χαραλαμπίδου²

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η διαχείριση της θεραπείας των καρκινοπαθών στα τμήματα ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας COVID-19 αποτελεί πρόκληση. Ο τερματισμός ή η καθυστέρηση (διακοπές-κενά) κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας, μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο κλινικό αποτέλεσμα καθώς επιμηκύνουν την διάρκεια της θεραπείας. Είναι γενικώς αποδεκτό πως η ακτινοθεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται, αλλά όταν η διακοπή είναι αναπόφευκτη θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αναπλήρωσης της θεραπείας.

Σκοπός

Η διερεύνηση μεθόδων αναπλήρωσης της δόσης μετά από αναπόφευκτη διακοπή λόγω Covid-19 κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Μέθοδοι

Κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάστηκαν από παγκόσμιους οργανισμούς όπως η Αμερικανική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (ASTRO), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ακτινοθεραπείας και Ογκολογίας (ESTRO), η Εθνική Υπηρεσία Υγείας (NHS), η Cancer Core Europe (CCE), το Royal College of Radiologists (RCR), European Society for Medical Oncology (ESMO) κ.λπ. σχετικά με τη φροντίδα ασθενών και προσωπικού και την ιεράρχηση των στρατηγικών θεραπειών του ασθενούς.

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες:

Α. Σε αυτούς με ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους που ακολουθούν ριζική θεραπεία (πχ. πλακώδη κεφαλής-τραχήλου και πρωκτού), όπου η θεραπεία **δεν πρέπει** να παρατείνεται πάνω από δύο ημέρες σε σχέση με την αρχική διάρκεια.

Β. Σε αυτούς με βραδύτερα αναπτυσσόμενους όγκους που ακολουθούν ριζική θεραπεία (αδενοκαρκινώματα), όπου η θεραπεία **προτείνεται** να μην παρατείνεται πάνω από δύο ημέρες σε σχέση με την αρχική διάρκεια.

Γ. Σε παρηγορικές θεραπείες, όπου **προτείνεται** αναπλήρωση για διακοπή πέραν των επτά ημερών.

Οι κύριες μέθοδοι αναπλήρωσης με χρήση ραδιοβιολογικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν στο τμήμα μας είναι:

- Απλή επιτάχυνση.
- Ισοκλασματοποιημένη αύξηση της δόσης (με ή χωρίς επιτάχυνση).
- Υποκλασματοποιημένη αύξηση της δόσης (χωρίς επιτάχυνση).
- Χρήση διαφορετικών τεχνικών ακτινοθεραπείας (Βραχυθεραπεία ή συνδυασμός άλλων θεραπειών).

Συμπεράσματα

Η ορθή κλινική πρακτική υπαγορεύει την χωρίς διακοπές ριζική ακτινοθεραπεία. Όταν αναπόφευκτα συμβαίνουν διακοπές κατά την διάρκεια των θεραπειών θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αναπλήρωσης αυτών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση της θεραπείας των καρκινοπαθών στα τμήματα ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας COVID-19 αποτελεί πρόκληση. Ο τερματισμός ή η καθυστέρηση (διακοπές-κενά) κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας, μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο κλινικό αποτέλεσμα καθώς επιμηκύνουν την διάρκεια της θεραπείας.

Είναι γενικώς αποδεκτό πως η ακτινοθεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται, αλλά όταν η διακοπή είναι αναπόφευκτη θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αναπλήρωσης της θεραπείας.

Η διερεύνηση των μεθόδων αναπλήρωσης της δόσης μετά από αναπόφευκτη διακοπή λόγω Covid-19 κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

ΜΕΘΟΔΟΙ – ΓΕΝΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ

Ο σκοπός κάθε ριζικής θεραπείας πρέπει να εκπληρώνεται στο ακέραιο. Θεραπεία κατά την διάρκεια του ΣΚ ή/και πέρα του κανονικού ωραρίου θεωρείται εκ των ουκ άνευ, σύμφωνα πάντα με τις δυνατότητες του εκάστοτε τμήματος, ώστε να αποφεύγεται η επιμήκυνση του συνολικού χρόνου θεραπείας των ασθενών.

Σε περίπτωση βλάβης μηχανήματος το ιδανικό είναι η πραγματοποίηση των θεραπειών σε όμοιο (matched) μηχανήματα **την ίδια ημέρα**.

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν δύο θεραπείες ημερησίως με χρονική **απόσταση τουλάχιστον έξι ωρών μεταξύ τους** Χρήση υπολογισμών **Βιολογικής Ισοδύναμης Δόσης (Biological Equivalent Dose – BED)** για την εύρεση εναλλακτικών προγραμμάτων θεραπειών, τόσο σε συνεδρίες όσο και σε μέγεθος ημερήσιας δόσης.

Πρόσθεση επιπλέον συνεδριών – **επιμήκυνση** όταν δεν είναι δυνατή η αναπλήρωση εντός του αρχικά προγραμματισμένου χρόνου θεραπείας.

Κάθε τμήμα θα πρέπει να διαθέτει κατάλληλα πρωτόκολλα για την αναπλήρωση μη προγραμματισμένων διακοπών των Ακτινοθεραπειών. Όσο μεγαλύτερη η διακοπή τόσο μεγαλύτερη η επίδραση στο αποτέλεσμα της θεραπείας.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Οι ασθενείς χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες (**PRIORITIZATION**):

Α. Σε αυτούς με ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους που ακολουθούν ριζική θεραπεία (πχ. πλακώδη κεφαλής-τραχήλου και πρωκτού), όπου η θεραπεία **δεν πρέπει** να παρατείνεται πάνω από δύο ημέρες σε σχέση με την αρχική διάρκεια.

Β. Σε αυτούς με βραδύτερα αναπτυσσόμενους όγκους που ακολουθούν ριζική θεραπεία (αδενοκαρκινώματα), όπου η θεραπεία **προτείνεται** να μην παρατείνεται πάνω από δύο ημέρες σε σχέση με την αρχική διάρκεια.

Γ. Σε παρηγορικές θεραπείες, όπου **προτείνεται** αναπλήρωση για διακοπή πέραν των επτά ημερών.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΙΣΟΔΥΝΑΜΗ ΔΟΣΗ (BED)

Βιολογική Ισοδύναμη δόση του Όγκου-στόχου (TUMOR BED)

Dale’s formula of the linear quadratic cell-killing model to incorporate repopulation.

$$BED=nd(1+d/(\alpha/\beta))-K(T-TR)$$

n= αριθμός συνεδριών

d= Δόση ανά συνεδρία

$\alpha/\beta = 10$

K= Repopulation Factor Gy Day-1

T = Συνολικός χρόνος θεραπείας (d)

TR = Repopulation Time

Βιολογική Ισοδύναμη δόση των υγιών ιστών (OAR BED)

Although repopulation occurs in OARs is a matter of hours after initial irradiation not enough is known of this phenomenon to apply it in these calculations.

$$BED=nd(1+d/(\alpha/\beta))$$

n= αριθμός συνεδριών

d= Δόση ανά συνεδρία

$\alpha/\beta = 2$ (CNS) or 3 (ALL OTHERS)

BREAST ADENOCARCINOMA (POST-OPERATIVE) CASE

Schedule: 50+16 Gy in 2Gy/fx

T=45 days

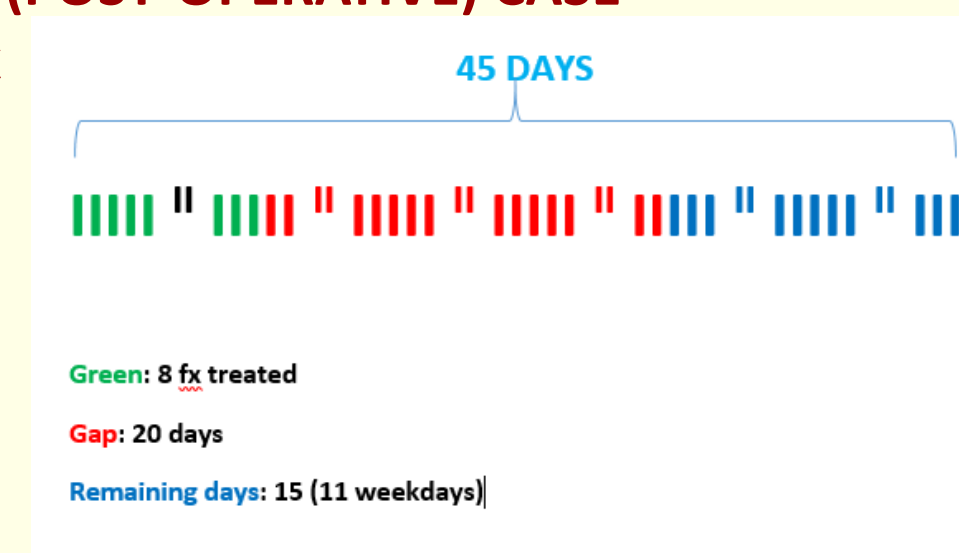
d= 2Gy

D= 66 Gy

a/b = 4Gy

Tdelay = Tk = 21 days

Dprolif = Kv = 0.6 Gy/day



REMANING FRACTIONS : 33-8 = 25

BED tu = 84.6 Gy BED nt = 110 Gy

2. Bi-daily treatment (On weekends only 1 fraction)

Bi – daily treatment on X days

2 Gy/fx

On the 8 days at least 8 hours apart (as far as possible) for the 2 fractions

BED tu = 84.6 Gy

BED nt = 110 Gy

3. Increase daily dose (d)

Keep BED tu = 84.6 Gy

8 x 2 x (1+2/4) + (11 OR 15) x d x (1 + 2/4) – (45-21) x 0.6 = 84.6 => ... =>

d= 4.45 Gy/fx (11 fx) OR d= 3.33 Gy/fx (15 fx)

Normal tissue BED

BEDpre + BEDpost = 26.66 + 121 = 147.66 Gy > 110 Gy by 34.2 % (for 4.45 Gy/fx in 11 fx)

Equivalent to 88.6 Gy in 44 fx of 2 Gy/fx

BEDpre + BEDpost = 26.66 + 105 = 131.66 Gy > 110 Gy by 19.7 % (for 3.33 Gy/fx in 15 fx)

Equivalent to 79 Gy in 39 fx of 2 Gy/fx

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σκοπός της οποιασδήποτε στρατηγικής αναπλήρωσης είναι να δοθεί μια ισοδύναμη (ή σχεδόν) βιολογικά δόση στον όγκο στόχο ενώ ταυτόχρονα να διατηρήσουμε εντός των αποδεκτών ορίων την επιβάρυνση των γύρω υγιών ιστών.

Οι κύριες μέθοδοι αναπλήρωσης με χρήση ραδιοβιολογικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν στο τμήμα μας είναι:

1. Απλή επιτάχυνση.

6 ή 7 συνεδρίες/εβδομάδα ή 2 συνεδρίες/ημέρα. Διατήρηση της συνολικής δόσης, της δόσης ανά συνεδρία και του συνολικού χρόνου θεραπείας. Δεν συνιστάται για δόση ανά συνεδρία > 2,2 Gy

2. Ισοκλασματοποιημένη αύξηση της δόσης (με ή χωρίς επιτάχυνση).

Αυξάνεται η συνολική δόση και διατηρείται σταθερή η δόση ανά συνεδρία. **Αύξηση της επιβάρυνσης στους υγιείς ιστούς.** Δεν απαιτείται επανυπολογισμός της θεραπείας και είναι εύκολο να υπολογιστεί η επιπλέον επιβάρυνση των υγιών ιστών.

3. Υποκλασματοποιημένη αύξηση της δόσης (χωρίς επιτάχυνση).

Αυξάνεται τόσο η συνολική δόση όσο και η δόση ανά συνεδρία ώστε να αναπληρωθεί η συνταγογραφούμενη βιολογική δόση.

Αύξηση της δόσης στους υγιείς ιστούς τόσο αριθμητικά όσο και βιολογικά

Προτιμάται σε περιπτώσεις μεγάλων χρονικά διακοπών στην θεραπεία. Μεγάλη προσοχή στα όρια ανοχής των υγιών ιστών. Μπορεί να γίνει εκτίμηση, σε επίπεδο δόσης, **μόνο** της μέγιστης επιβάρυνσης και όχι των ενδιάμεσων επιπέδων δόσης.

Η υποκλασματοποίηση δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις που δεν είναι αποδεδειγμένα εφαρμόσιμη (validated)

4. Χρήση διαφορετικών τεχνικών ακτινοθεραπείας (Βραχυθεραπεία ή συνδυασμός άλλων θεραπειών).

Σε περιπτώσεις καρκίνων μαστού, προστάτη ή τραχήλου μήτρας η αναπλήρωση μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση περιορισμένων πεδίων (Boost plans) η Βραχυθεραπεία.

Tumour and Clinical Setting	SLRON Tumour Classification	α/β Ratio (Gy)	K-value (Gy per day)	TR
Squamous cell carcinomas (NSCLC) including adenocarcinomas in lung		10	0.9	28
Transitional Cell carcinomas		10	0.36	35
Adenocarcinoma Breast (Post Op)		4	0.6	21
Adenocarcinoma Breast (Intact cancer)		4	0.3	21
			or	
			0.6 (if T>42 days)	42
Adenocarcinoma Prostate (Well differentiated)		2	0.3	42
Adenocarcinoma Prostate (Moderately and poorly differentiated)		4	0.5	42
Other adenocarcinomas (if poorly differentiated use prostate row)		4	0.3	41
Others in category 1 (rapidly growing tumours or with anaplastic features)		10	0.9	28

Table 1. Συνιστώμενες ραδιοβιολογικές παράμετροι ανά περιοχή

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην περίπτωση σύγχρονης χημειοθεραπείας υπάρχει μια συμβολή στην βιολογικά ισοδύναμη δόση ασχέτου ύπαρξης διακοπής της Ακτινοθεραπείας. Επομένως θα ήταν φρόνιμο να μην δίνεται χημειοθεραπεία κατά τις η μέρες όπου έχουμε επιταχυνόμενο σχήμα Ακτινοθεραπείας (2 συνεδρίες/ημέρα).

Το να διατηρηθεί το αρχικό Tumour BED ίσως θεωρείται απαραίτητο ιδίως σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει επιλογή άλλης θεραπείας διάσωσης (salvage). Επίσης και ο ίδιος ο ασθενής ίσως επιλέξει μια πιο επιθετική προσέγγιση στην θεραπεία του, λαμβάνοντας υπόψη (και παίρνοντας το ρίσκο) της αυξημένης πιθανότητας επιπλοκών – παρενεργειών. Σε περιπτώσεις όμως που το ρίσκο είναι σημαντικά υψηλό και η οποιαδήποτε παρενέργεια – βλάβη δεν μπορεί να διορθωθεί, πχ χειρουργικά (βλ. μυελίτιδα), θα πρέπει να επιλέγεται μια πιο συντηρητική προσέγγιση.

Όπου είναι δυνατόν, μια καλή προσέγγιση θα ήταν η μείωση του πεδίου ακτινοβολήσης κατά τα τελευταία στάδια της διαδικασίας αναπλήρωσης της δόσης, ώστε να μειωθεί ο όγκος του υγιούς ιστού που θα επιβαρυνθεί με την αυξημένη ισοδύναμη βιολογική δόση.

Μια αλλαγή στη διαδοχή (sequence) των φάσεων ακτινοβολήσης μπορεί να είναι δυνατή για να ελαττωθεί η επιμήκυνση της θεραπείας, πχ νωρίτερη εισαγωγή στη φάση του boost σε κάποιες περιπτώσεις (μαστός) αναλόγως συνθηκών. Επίσης η αλλαγή σε πιο εντοπισμένες μορφές Βραχυθεραπεία όταν η εξωτερική ακτινοθεραπεία δεν είναι ικανοποιητικώς ανεκτή είναι μι επιλογή.

Τέλος, σε περιπτώσεις όπου μια κάποιο λόγο (πχ τεχνικό – βλάβη) η συνέχιση με Βραχυθεραπεία δεν είναι άμεσα εφικτή μετά την εξωτερική ακτινοθεραπεία, ίσως η χορήγηση «ενδιάμεσης» χημειοθεραπείας θα μπορούσε να «καλύψει το κενό»

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ορθή κλινική πρακτική υπαγορεύει την χωρίς διακοπές ριζική ακτινοθεραπεία. Όταν αναπόφευκτα συμβαίνουν διακοπές κατά την διάρκεια των θεραπειών θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αναπλήρωσης αυτών.

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- “Basic Clinical Radiobiology”, 4th edition (2009), M. Joiner and A. van der Kogel
- Hendry at al, “A Modelled Comparison of The Effects of Using Different Ways to Compensate for Missed Treatment Days in Radiotherapy”, Clinical Oncology 8:297-307
- Fenwick et al, “Managing treatment gaps in radiotherapy of lung cancer during the COVID-19 pandemic”, 2020, www.rcc.ac.uk/cancer-treatment-documnts
- “Guidance on management of unscheduled treatment interruptions”, 2019, www.rcc.ac.uk/cancer-treatment-documnts
- Gay et al. Practical Radiation Oncology (2019) 9, 305-321
- Dale et al. Clinical Oncology (2002) 14, 382-393
- NCCP Radiation oncology working group, “Guidance on the Management of Treatment Gaps and Interruptions in Radical Fractionated Radiotherapy Arising from the COVID 19 Pandemic”, 2021