

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ ΙΙ ΠΥΕΛΙΚΗΣ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Νάνος Χρίστος^{1,2,3}, Μάμαλης Παναγιώτης², Γιακζίδης Αξιώτης² Αμπατζόγλου Ιωάννης¹, Κουκουράκης Ι. Μιχαήλ^{1,3}

¹ Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

² Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

³ Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Εισαγωγή

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην παροχή προκαταρκτικής κλινικής εμπειρίας και ραδιοβιολογικής ανάλυσης ενός σχήματος υποκλασματοποιημένης και επιταχυνόμενης θεραπείας (Hypofractionated and Accelerated Radiation Therapy, HypoAR) καθοδηγούμενης με εικόνα, (Image Guided Radiation Therapy, IGRT), με την τεχνική της Ογκομετρικά Διαμορφούμενης Τοξοειδούς Θεραπείας (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) που χορηγείται σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη με ταυτόχρονη ακτινοβόληση των σπερματοδόχων κύστεων και των πυελικών λεμφαδένων. Η τοξικότητα για τα όργανα σε κίνδυνο (Organs at Risk, OARs) από το σχήμα συγκρίνεται με ένα υποθετικό συμβατικό σχήμα ακτινοθεραπείας (2 Gy/κλάσμα) (Conventional Radiation Therapy, CRT) που παρέχει την ίδια βιολογική ισοδύναμη δόση στον όγκο. Η ανάλυση πραγματοποιείται με και χωρίς διόρθωση χρόνου.

Μέθοδοι και υλικά

Οι πρώτοι 22 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, μετά από έγκρισης της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του ΠΓΝΑ (ΕΣ10 24-10-2018). Για την εξομοίωση και τη θεραπεία, οι ασθενείς ακινητοποιήθηκαν σε ύπτια θέση και έλαβαν τις ίδιες οδηγίες προετοιμασίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Η υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography, CT) που λήφθηκε από τον CT- εξομοιωτή, μεταφέρθηκε στο Monac TPS έκδοση 5.1 (Elekta CMS, Maryland Heights, MO, USA), για το σχεδιασμό των δομών ενδιαφέροντος και των πλάνων θεραπείας. Οι δομές που αναλύθηκαν περιελάμβαναν τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστεις, τους πυελικούς λεμφαδένες, την ουροδόχο κύστη, το ορθό και το σιγμοειδές. Η θεραπεία δόθηκε στον Γραμμικό Επιταχυντή (Linear Accelerator) ELEKTA Infinity TM (Elekta, Stockholm, Sweden) με κεφαλή Agility TM (Elekta, Stockholm, Sweden). Πριν από κάθε θεραπεία, για τον έλεγχο της τοποθέτησης των ασθενών, λήφθηκε μια κωνικής δέσμης υπολογιστική τομογραφία (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) από το λογισμικό ELEKTA Synergy kV CBCT (XVI).

Για να αποφευχθεί η μεταβλητότητα μεταξύ ιατρών και μεταξύ Ακτινοφυσικών, ο σχεδιασμός θεραπείας όλων των ασθενών πραγματοποιήθηκε από τον επικεφαλής Ακτινοθεραπευτή-Ογκολόγου του Τμήματος σε συνεργασία με τους Ακτινοφυσικούς που μετείχαν στην παρούσα μελέτη. Ο κλινικός όγκος- στόχος (Clinical Target Volume, CTV) σχεδιάστηκε για τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστεις και τους λεμφαδένες και δημιουργήθηκε, δίνοντας ένα μη ομοιόμορφο περιθώριο, ο σχεδιαστικός όγκος-στόχος (Planning Target Volume, PTV) με επέκταση του CTV κατά 0.7 mm πλευρικά, 0.5 mm πρόσθια και 0.3 mm οπίσθια, αντίστοιχα. Για όλους τους ασθενείς δημιουργήθηκαν δύο πλάνα θεραπείας για τους ίδιους στόχους και όργανα σε κίνδυνο: i) το πλάνο που χορηγήθηκε για τη θεραπεία HypoAR και, ii) ένα πλάνο με CRT.

Πίνακας 1: Φυσική δόση ακτινοβολίας και ραδιοβιολογική δόση χωρίς και με διόρθωση για το συνολικό χρόνο ακτινοθεραπείας

Targets	Physical dose	NTD	NTD_T
PTV προστάτη	51.38 Gy, 3.67 Gy x 14 fr, 5 fr/week	74 Gy, 2 Gy x 37 fr	80 Gy, 2 Gy x 40 fr
PTV σπερματοδόχες κύστεις	49 Gy, 3.5 Gy x 14 fr, 5 fr/week	68 Gy, 2 Gy x 34 fr	74 Gy, 2 Gy x 37 fr
PTV πυελικοί λεμφαδένες	37.8 Gy, 2.77 Gy x 14 fr, 5 fr/week	44 Gy, 2 Gy x 22 fr	46 Gy, 2 Gy x 23 fr

Για τη μετατροπή του ρ-DVH (physical DVH) σε b-DVH (biological DVH), εφαρμόστηκε ο τύπος της κανονικοποιημένης συνολικής δόσης (Normalized Total Dose, NTD) χωρίς και με τον χρόνο διόρθωσης (NTD και NTD_T) [1,2] για κάθε σημείο των DVHs.

Ο τύπος για NTD και NTD_T έχει ως εξής:

$NTD(a/\beta) = D \cdot \frac{\frac{\alpha}{\beta} + d}{\frac{\alpha}{\beta} + 2 Gy}$

$NTD_T(a/\beta) = D \cdot \frac{\frac{\alpha}{\beta} + d}{\frac{\alpha}{\beta} + 2Gy} + \lambda (T_c - T_o)$
--

Όπου,

D: είναι η συνολική δόση του σχήματος κλασματοποίησης,

d: είναι η δόση ανά κλάσμα

α / β: είναι ο λόγος σε Gy όπου η κυτταρική θανάτωση στη γραμμική και τετραγωνική συνιστώσα της γραμμικής τετραγωνικής εξίσωσης είναι ίση

λ: είναι η εκτιμώμενη ημερήσια δόση που καταναλώνεται για να αντισταθμιστεί ο γρήγορος επαναποικισμός του όγκου

Tc: είναι ο αριθμός των ημερών που απαιτούνται για τη χορήγηση της δόσης με συμβατική κλασματοποίηση

To: είναι ο αριθμός των ημερών που απαιτούνται για τη χορήγηση του επιταχυνόμενου σχήματος

Για τον υπολογισμό του NTD υποθέσαμε μια τιμή α/β= 2 Gy για τον ιστό του καρκίνου του προστάτη [3,4]. Θεωρήθηκε η τιμή α/β= 4 Gy για την όψιμη τοξικότητα του ορθού της ουροδόχου κύστης και του σιγμοειδούς, ενώ η τιμή α/β= 10 Gy θεωρήθηκε για την πρόιμη τοξικότητα τους [5,6,7]. Τέλος, πήραμε τιμή λ=0.2 Gy/ημέρα για τους όψιμους αντιδρώντες ιστούς [8] και για τις πρώιμες τοξικότητες του βλεννογόνου, επειδή η τιμή λ είναι ασαφής, υποθέσαμε ένα εύρος μεταξύ 0.2-0.8 Gy/ημέρα [9, 10]. Επομένως, το NTD και το NTD_T για όψιμους αντιδρώντες ιστούς ήταν 65 Gy και 72 Gy, αντίστοιχα, ενώ για τους ιστούς πρώιμης απόκρισης, ήταν 58.5 Gy και 65-85 Gy λαμβάνοντας υπόψη τον εύρος της τιμής λ. Για το σχήμα CRT για τη χορήγηση αυτών των δόσεων στον καρκίνο του προστάτη, του καρκίνου των σπερματοδόχων κύστεων και των πυελικών λεμφαδένων, απαιτείται συνολικός χρόνος θεραπείας 51, 46 και 29 ημερών, αντίστοιχα. Έτσι, η επιτάχυνση της ακτινοθεραπείας που εφαρμόστηκε από το σχήμα HypoAR (18 ημέρες) ήταν 33, 28 και 11 ημέρες, αντίστοιχα.

Προκειμένου να συγκριθούν οι τιμές των b-DVH των NTDs και NTD_Ts του HypoAR σχήματος με τις αντίστοιχες του CRT που θα έδινε τα ίδια NTD και NTD_T στον καρκίνο του προστάτη, δημιουργήθηκε ένα πλάνο ακτινοθεραπείας κλασικής κλασματοποίησης, χρησιμοποιώντας τον ίδιο σχεδιασμό στόχων και υγιών οργάνων. Το πρωτόκολλο CRT περιελάμβανε ένα σχήμα τριών φάσεων ως εξής: i. στην πρώτη φάση το τόξο περιείχε το PTV πυελικών λεμφαδένων, το PTV σπεραματοδόχων κύστεων και το PTV προστάτη για NTD και NTD_T, 44 Gy και 46 Gy αντίστοιχα, 2 Gy/κλάσμα, ii. Στη δεύτερη φάση, το τόξο περιείχε το PTV προστάτη και το PTV σπεραματοδόχων κύστεων για NTD και NTD_T για επιπλέον 24 Gy και 28 Gy αντίστοιχα, 2 Gy/κλάσμα και iii. Στην Τρίτη φάση, το τόξο περιείχε το PTV προστάτη για NTD και NTD_T για επιπλέον 6 Gy, 2 Gy/κλάσμα. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στα πλάνα θεραπείας ήταν (ποσοστιαία) οι ίδιες με αυτές του πλάνου που χορηγήθηκε και προσαρμόστηκαν για κάθε συνταγογραφούμενη δόση.

Οι παραπάνω εξισώσεις εφαρμόστηκαν στα δεδομένα των DVH του προστάτη, των σπερματοδόχων κύστεων, των πυελικών λεμφαδένων, της ουροδόχου κύστης, του ορθού και του σιγμοειδούς προκειμένου να βρεθούν οι ισοδύναμες δόσεις με όρους κλασικής κλασματοποίησης (NTD και NTD_T) για κάθε σημείο του ρ-DVH. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργήθηκε ένα πλήρες διορθωμένο σύνολο δεδομένων b-DVH, που μεταφράζουν το HypoAR σε ένα σχήμα CRT (με και χωρίς επιτάχυνση).

Τα δεδομένα των DVH όλων των δομών, και για τις δύο κλασματοποιήσεις, εξήχθησαν σε φύλλο εργασίας του Excel όπου και εφαρμόστηκε ο παραπάνω τύπος και η στατιστική ανάλυση έγινε στο πρόγραμμα PRISM 8 (GraphPad Software Inc., 1994-2019 ©).

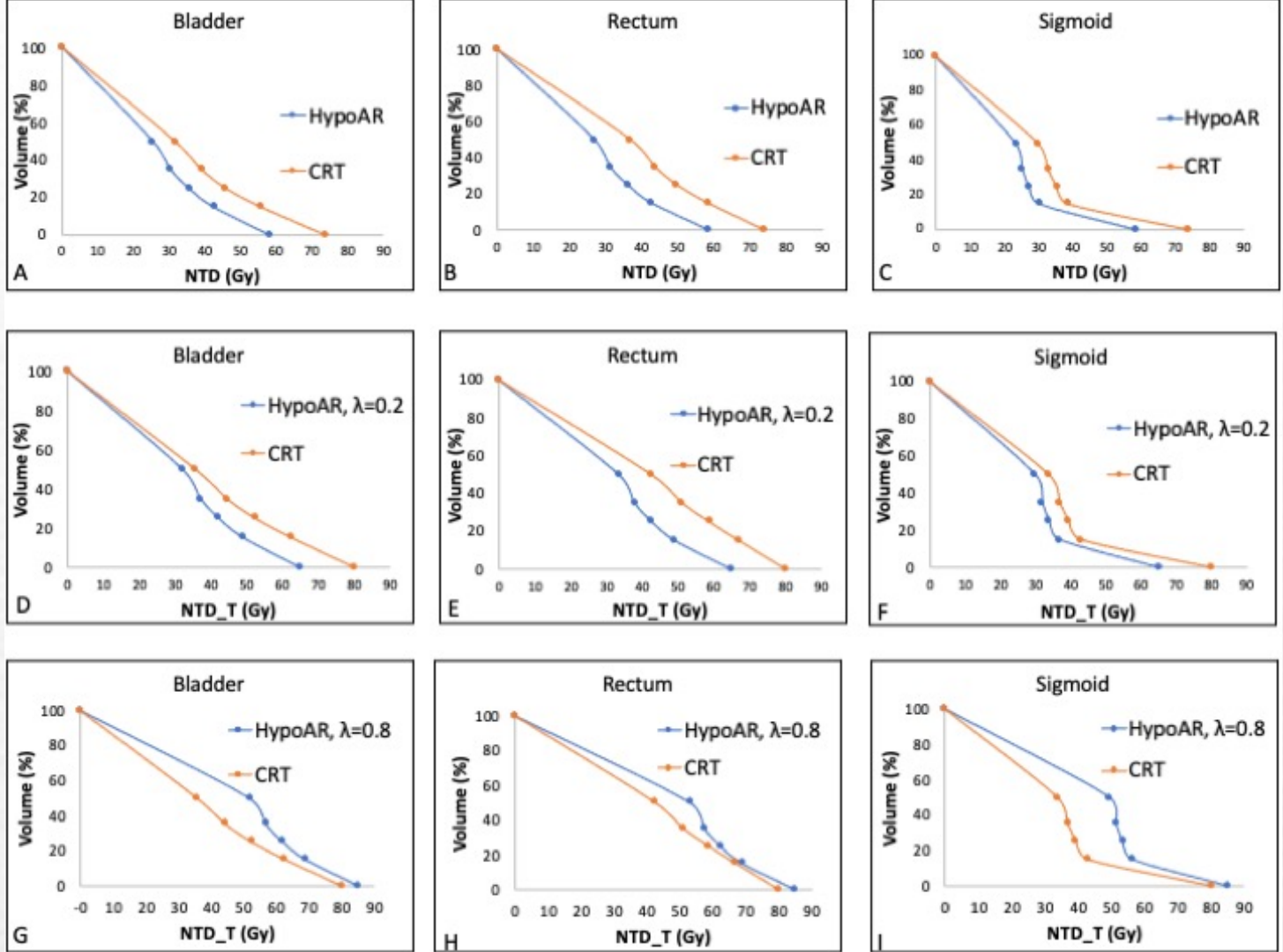
Αποτελέσματα

- Οι πρώιμες τοξικότητες ήταν εντυπωσιακά χαμηλές. Δυσουρία βαθμού 1 σημειώθηκε σε 6/22 και βαθμού 2 σε 1/22 ασθενείς. Συχνουρία βαθμού 1 σημειώθηκε σε 6/22 ασθενείς. Τέσσερις από τους 22 ασθενείς ανέπτυξαν πρωκτίτιδα βαθμού 1 και 3/22 βαθμού 2. Διάρροια βαθμού 1 αναφέρθηκε από 7/22 και βαθμού 2 από 5/22 ασθενείς, η οποία διευθετήθηκε εντός μιας εβδομάδας από το τέλος της θεραπείας. Μέσα σε μια διάμεση παρακολούθηση 30 μηνών, οι όψιμες τοξικότητες περιορίζονται σε 1/22 περιπτώσεις με δυσουρία βαθμού 1 και 3/22 με συχνουρία βαθμού 1. Δεν έχουν αναφερθεί τοξικότητες που να σχετίζονται με το ορθό, το σιγμοειδές ή την ουροδόχο κύστη. Ένας ασθενής πέθανε από άλλη αιτία. Όλοι οι άλλοι ασθενείς είναι ζωντανοί χωρίς ενδείξεις τοπικής ή μεταστατικής νόσου. Μία βιοχημική υποτροπή σημειώθηκε 30 μήνες μετά την ακτινοβόληση.

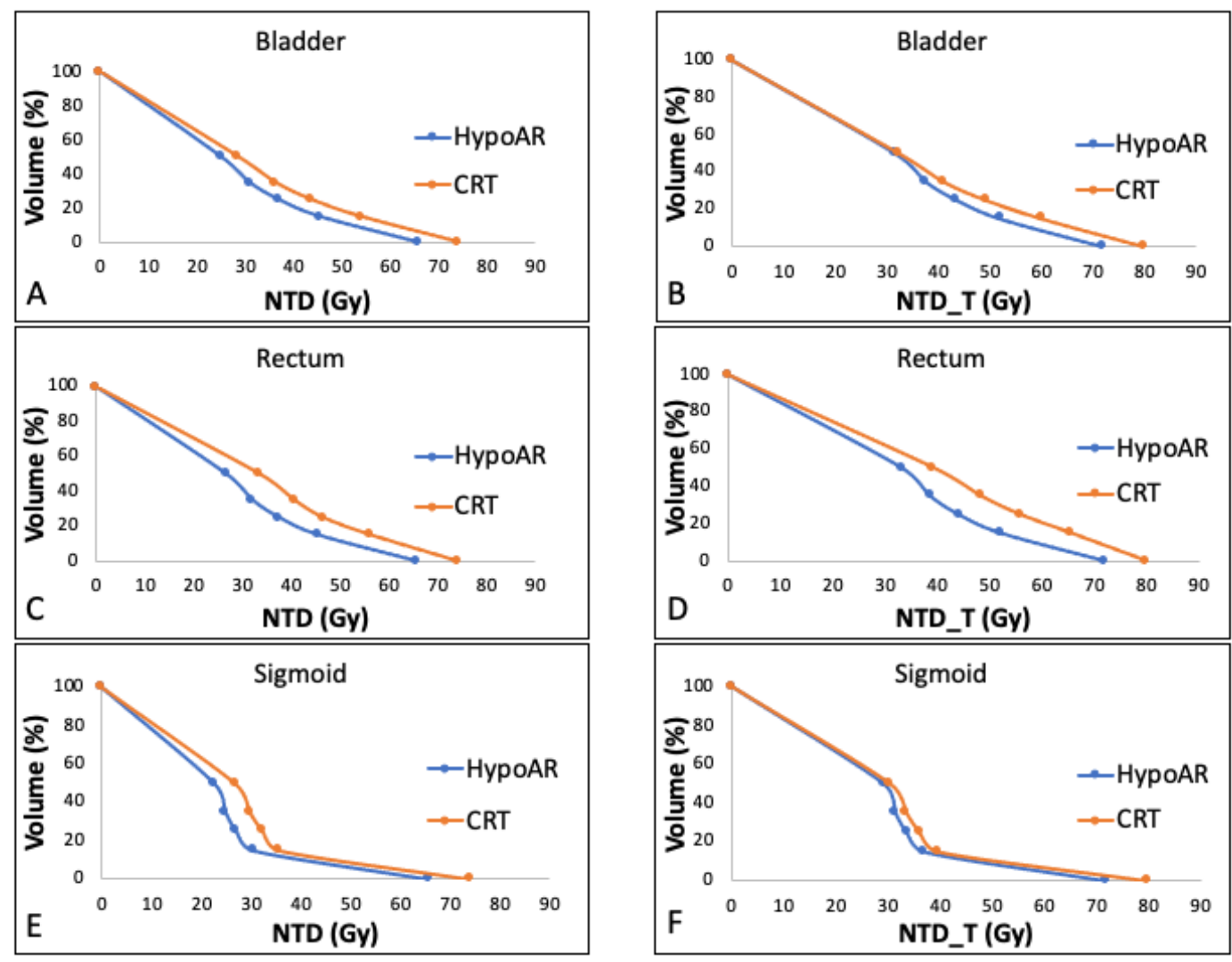
- Λαμβάνοντας υπόψη τα NTD και NTD_T για μια τιμή λ= 0.2 Gy/ημέρα, όλα τα δεδομένα της ουροδόχου κύστης, του ορθού και του σιγμοειδούς, ευνοούν το σχήμα HypoAR έναντι του CRT και οι διαφορές είναι σημαντικές (p-value<0.05) . Όταν λαμβάνεται υπόψη η τιμή λ=0,8 Gy/ημέρα, η πρώτη τοξικότητα του βλεννογόνου και των τριών οργάνων λαμβάνει NTD_T που είναι υψηλότερο όταν εφαρμόζεται το σχήμα HypoAR. Το **Σχήμα 1** δείχνει γραφικά τα ιστογράμματα δόσης-όγκου NTD και NTD_T για τιμές λ= 0.2 Gy/ημέρα και 0.8 Gy/ημέρα.

- Το σχήμα 2** δείχνει τη σύγκριση των NTD και NTD_T για όψιμες αντιδράσεις όλων των OAR για λ=0.2 Gy/ημέρα. Για την ουροδόχο κύστη και το σιγμοειδές, στο HypoAR NTD_T50 και στο CRT NTD_T50, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά. Ωστόσο, όλες οι άλλες συγκρίσεις είναι εντυπωσιακά χαμηλότερες στο σχήμα HypoAR (p-value<0.05).

Σχήμα 1



Σχήμα 2



Συζήτηση

Η ραδιοβιολογική ανάλυση του εφαρμοζόμενου σχήματος HypoAR δείχνει ότι η όψιμη τοξικότητα της ουροδόχου κύστης, του ορθού και του σιγμοειδούς είναι χαμηλότερη από ένα σχήμα CRT που θα απέδιδε την ίδια βιολογική δόση στον καρκίνο του προστάτη, είτε διορθωθεί ο χρόνος είτε όχι. Συμπεραίνουμε ότι το σχήμα HypoAR 14 κλασμάτων που απευθύνεται στον προστάτη και τους πυελικούς λεμφαδένες για καρκίνο υψηλού κινδύνου του προστάτη έχει καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα. Αυτό το σχήμα είναι ασφαλές τόσο για τις πρώιμες όσο και για τις όψιμες επιδράσεις της ακτινοβολίας σε φυσιολογικούς ιστούς όσον αφορά την τοξικότητα. Μειώνει τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία εξυπηρετεί πολυάσχολα τμήματα ακτινοθεραπείας και είναι πολύ πιο ελκυστική για ασθενείς που πρέπει να προσέρχονται για 14 αντί για 40 ημέρες θεραπείας. Το ζήτημα της ενδεχόμενης υπεροχής ως προς την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την CRT θα πρέπει να ελεγχθεί σε τυχαιοποιημένες δοκιμές.

^[1] B. Macciejewski, J. M. Taylor, and H. R. Wither, Alpha/beta value and the importance of size of dose per fraction for late complications in the supraglottic larynx. Radiotherapy and Oncology, 1986; 7:4: 323-326.

^[2] M. I. Koukourakis and J. Damilakis, LQ-based model for biological radiotherapy planning. Medical Dosimetry, 1994; 19:4: 269-277.

^[3] Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: α/β = 1.4 (0.9-2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:e17–e24.

^[4] Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:1095–1101.

^[5] D. Brenner, E. Armour, P. Corry, and E. Hall, Sublethal damage repair times for a late-responding tissue relevant to brachytherapy (and external-beam radiotherapy): implications for new brachytherapy protocols. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1998; 41:1: 135-138.

^[6] S. M. Deore, S. K. Shrivastava, S. J. Supe, P. S. Viswanathan, and K. A. Dinshaw, Alpha/beta value and importance of dose per fraction for the late rectal and recto-sigmoid complications. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al], 1993; 169:9: 521-526.

^[7] Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, et al. Estimation of α/β for late rectal toxicity based on RTOG 94-06. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011; 81:2: 600-605.

^[8] Thames HD, Kuban D, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. Radiother Oncol 2010; 96:6–12.

^[9]Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. From CHART to CHARTWEL in non-small cell lung cancer: clinical radiobiological modelling of the expected change in outcome. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002 Oct;14(5):372-81. doi: 10.1053/clon.2002.0117. PMID: 12555876.

^[10] Bentzen SM, Skoczyłas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. Int J Radiat Biol. 2000 Apr;76(4):453-62. doi: 10.1080/095530000138448. PMID: 10815624.