

# ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡ-ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

**Νάνος Χρήστος**<sup>1,3</sup>, Μάμαλης Παναγιώτης<sup>2</sup>, Γιακζίδης Αξιώτης<sup>2</sup>, Αμπατζόγλου Ιωάννης<sup>1</sup>, Κουκουράκης Ι. Μιχαήλ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

<sup>2</sup> Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

**Εισαγωγή**

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται η κλινική εμπειρία της υπέρ-υποκλασματοποιημένης θεραπείας (ultra- Hypofractionated and Accelerated Radiation Therapy, ultra-HypoAR), καθοδηγούμενης με εικόνα, (Image Guided Radiation Therapy, IGRT), με την τεχνική της Ογκομετρικά Διαμορφούμενης Τοξοειδούς Θεραπείας (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) για καρκίνο του προστάτη χαμηλού κινδύνου. Πραγματοποιείται συγκριτική ραδιοβιολογική ανάλυση των ιστογραμμάτων δόσης-όγκου (Dose-Volume Histogram, DVH) των όγκων-στόχων και των υγιών οργάνων, του ultra- HypoAR πρωτοκόλλου σε σχέση με το κλασικά αντίστοιχο κλασματοποιημένο (Conventional Radiation Therapy, CRT).

**Μέθοδοι και υλικά**

Οι 23 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία στην Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης. Για την εξομίωση και τη θεραπεία, οι ασθενείς ακινητοποιήθηκαν σε ύπτια θέση και έλαβαν τις ίδιες οδηγίες προετοιμασίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Η κάθε υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography, CT) που λήφθηκε από τον CT- εξομοιωτή, μεταφέρθηκε στο Monaco TPS έκδοση 5.1 (Elekta CMS, Maryland Heights, MO, USA), για το σχεδιασμό των δομών ενδιαφέροντος και των πλάνων θεραπείας. Οι δομές που αναλύθηκαν περιλάμβαναν τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστεις, το ορθό και την ουροδόχο κύστη. Η θεραπεία δόθηκε στον Γραμμικό Επιταχυντή (Linear Accelerator) ELEKTA Infinity <sup>TM</sup> (Elekta, Stockholm, Sweden) με κεφαλή Agility <sup>TM</sup> (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 και τις σπερματοδόχες κύστεις 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 με ultra-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_Τ
PTV προστάτη	40.25 Gy, 5.75 Gy x 7, 2 fr/week	78 Gy, 2 Gy x 39	84 Gy, 2 Gy x 42
PTV σπερματοδόχες κύστεις	38.5 Gy, 5.5 Gy x 7, 2 fr/week	72 Gy, 2 Gy x 36	78 Gy, 2 Gy x 39

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

Για τη μετατροπή του p-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\_Τ) [1,2] για κάθε σημείο των DVHs.

Ο τύπος NTD\_Τ έχει ως εξής:

$NTD_Τ(a/β) = D \cdot \frac{\frac{a}{β}+d}{\frac{a}{β}+2Gy} + λ (T_c-T_0)$
----------------------------------------------------------------------------

Όπου,

D: είναι η συνολική δόση του σχήματος κλασματοποίησης,

d: είναι η δόση ανά κλάσμα

a / 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 a/β= 2 Gy για τον ιστό του καρκίνου του προστάτη [3,4]. Θεωρήθηκε τιμή a/β= 4 Gy για την όψιμη τοξικότητα του ορθού και της ουροδόχου κύστης, ενώ η τιμή a/β= 10 Gy θεωρήθηκε για την πρώιμη τοξικότητα του ορθού και της ουροδόχου κύστης [5,6,7]. Τέλος, υποθέσαμε μια τιμή λ=0.2 Gy/ημέρα. Για το σχήμα CRT για τη χορήγηση αυτών των δόσεων στον καρκίνο του προστάτη και του καρκίνου των σπερματοδόχων κύστεων, απαιτείται συνολικός χρόνος θεραπείας 53 και 50 ημερών, αντίστοιχα. Έτσι, η επιτάχυνση της ακτινοθεραπείας που εφαρμόστηκε από το σχήμα HypoAR (22 ημέρες) ήταν 31 και 28 ημέρες, αντίστοιχα.

Προκειμένου να συγκριθούν οι τιμές των b-DVH των NTDs και NTD\_Τs του ultra-HypoAR σχήματος με τις αντίστοιχες του CRT που θα έδινε τα ίδια NTD και NTD\_Τ στον καρκίνο του προστάτη, δημιουργήθηκε ένα πλάνο ακτινοθεραπείας κλασικής κλασματοποίησης, χρησιμοποιώντας τον ίδιο σχεδιασμό στόχων και υγιών οργάνων. Το πρωτόκολλο CRT περιελάμβανε ένα σχήμα δύο φάσεων ως εξής: i. στην πρώτη φάση το τόξο περιείχε το PTV σπεραματοδόχων κύστεων και το PTV προστάτη για NTD και NTD\_Τ, 72 Gy και 78 Gy αντίστοιχα, 2 Gy/κλάσμα και, ii. Στη δεύτερη φάση, το τόξο περιείχε το PTV προστάτη 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, της ουροδόχου κύστης και του ορθού προκειμένου να βρεθούν οι ισοδύναμες δόσεις με όρους κλασικής κλασματοποίησης (NTD και NTD\_Τ) για κάθε σημείο του p-DVH. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργήθηκε ένα πλήρες διορθωμένο σύνολο δεδομένων b-DVH, που μεταφράζουν το ultra-HypoAR σε ένα σχήμα CRT (με και χωρίς επιτάχυνση).

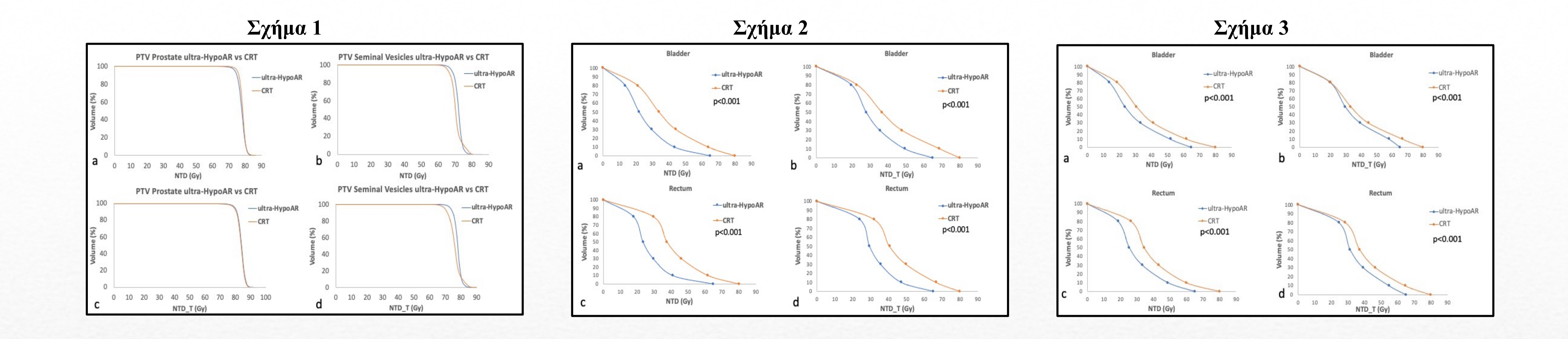
Τα δεδομένα των DVH όλων των δομών, και για τις δύο κλασματοποιήσεις, εξήχθησαν σε φύλλο εργασίας του Excel όπου και εφαρμόστηκε ο παραπάνω τύπος και η στατιστική ανάλυση έγινε στο πρόγραμμα PRISM 8 (GraphPad Software Inc., 1994-2019 ©).

**Αποτελέσματα**

• Το σχήμα CRT *παρείχε* τα ίδια NTD και NTD\_Τ με το ultra-HypoAR για το PTV σπεραματοδόχων κύστεων και το PTV προστάτη (**Σχήμα 1**).

• Το Ultra-HypoAR σχήμα *παρήγαγε* ένα σημαντικά χαμηλότερο βιολογικό φορτίο δόσης για τη συνιστώσα της πρώιμης απόκρισης του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης και του ορθού, είτε υπολογίστηκε για διόρθωση χρόνου είτε όχι, τόσο για την ουροδόχο κύστη όσο και για το ορθό (p <0.0001) (**Σχήμα 2**).

• Οι καμπύλες b-DVH προέβλεψαν ότι η απώτερη τοξικότητα από το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και του ορθού, είναι εντυπωσιακά χαμηλότερη στο σχήμα ultra-HypoAR (p <0.0001) (**Σχήμα 3**).



• Στην κλινική πρακτική, το σχήμα ultra-HypoAR έδειξε εξαιρετική ανοχή όσον αφορά την πρώιμη τοξικότητα. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τους χωρίς καθυστερήσεις. Τα διάθεσιμα επίπεδα του PSA μειώθηκαν από 9.1 σε 0.75 και 0.45 ng/ml στους 6 και 12 μήνες, αντίστοιχα, μετά τη λήξη της Ακτινοθεραπείας.

**Συζήτηση**

Στην παρούσα έκθεση, η ραδιοβιολογική ανάλυση του σχήματος ultra-HypoAR που χορηγεί 7 κλάσματα 5.75 Gy σε 3.5 εβδομάδες, δείχνει ότι η προβλεπόμενη πρώιμη και όψιμη τοξικότητα της ουροδόχου κύστης και του ορθού είναι χαμηλότερη από ένα σχήμα CRT που θα έδινε την ίδια βιολογική δόση στο PTV σπεραματοδόχων κύστεων και στο PTV προστάτη, είτε με διόρθωση του χρόνου είτε όχι. Διεξήχθησαν ραδιοβιολογικοί υπολογισμοί υποθέτοντας τον λόγο a/β για τον καρκίνο του προστάτη ίσο με 2 Gy, και για τις πρώιμες και όψιμες επιδράσεις των υγιών ιστών 10 Gy και 4 Gy, αντίστοιχα. Η τιμή λ του καρκίνου του προστάτη είναι άγνωστη. Η τιμή λ=0.2 Gy/ημέρα για καρκινικούς ιστούς, που εξετάζεται στην τρέχουσα ανάλυση, είναι μάλλον στα χαμηλότερα όρια, καθώς η τιμή- λ των όγκων αναμένεται να είναι υψηλότερη [8]. Εάν στην παρούσα ανάλυση εφαρμοζοταν υψηλότερες τιμές- λ των όγκων, η διαφορά όσον αφορά την όψιμη και πρώιμη τοξικότητα της ουροδόχου κύστης και του ορθού θα διευρυνόταν περαιτέρω υπέρ του ultra-HypoAR σχήματος.

Η κλινική μας εμπειρία με το αναλυθέν ultra-HypoAR σχήμα είναι ενθαρρυντική. Η πρώιμη τοξικότητα ήταν ελάχιστη και τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν με την αυξημένη πρώιμη τοξικότητα που βρέθηκε στη μελέτη από τους Widmark et al [9]. Η συνολική δόση, ωστόσο, που δίνεται στη μελέτη μας είναι χαμηλότερη (40.25 Gy έναντι 42.7 Gy) και ο συνολικός χρόνος θεραπείας είναι μεγαλύτερος (3.5 εβδομάδες έναντι 2.5 εβδομάδες). Αυτό μπορεί να εξηγήσει την πολύ χαμηλή πρώιμη τοξικότητα που καταγράφηκε στην ανάλυσή μας. Δεν καταγράψαμε καμία σοβαρή καθυστερημένη τοξικότητα, αν και η παρακολούθηση είναι πολύ σύντομη για ασφαλή συμπεράσματα.

Συμπερασματικά, η ραδιοβιολογική ανάλυση των DVH και η προκαταρκτική κλινική εμπειρία προβλέπουν καλύτερη αποτελεσματικότητα και χαμηλό προφίλ πρώιμης και όψιμης τοξικότητας για το εξεταζόμενο ultra-HypoAR σχήμα χορηγημένο με την τεχνική VMAT υποβοηθούμενη με IGRT.

<sup>[1]</sup> 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.

<sup>[2]</sup> M. I. Koukourakis and J. Damilakis, LQ-based model for biological radiotherapy planning. Medical Dosimetry, 1994; 19.4: 269-277.

<sup>[3]</sup> 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.

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

<sup>[5]</sup> 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.

<sup>[6]</sup> S. M. Deore, S. K. Shrivastava, S. J. Supre, 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.

<sup>[7]</sup> 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.

<sup>[8]</sup> Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta oncologica, 1988; 27.2: 131-146.

<sup>[9]</sup> Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, Kindblom J, Ginman C, Johansson B, Björmlinger K, Seke M, Agrup M, Fransson P, Tavelin B, Norman D, Zackrisson B, Andersson H, Kjellén E, Franzén L, Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. The Lancet, 2019; 394.10196: 385-395.