ΕΠΙΜΕΛΗΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ 3DCRT ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ IMRT: ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Κουγιουμτζοπούλου Ανδρομάχη[1], Τρογκάνης Νικόλαος[1], Κυπραίου Ευφροσύνη[1], Γεωργακόπουλος Ιωάννης[2], Πλατώνη Καλλιόπη[1], Πατατούκας Γεώργιος[1], Συρίγος Κωνσταντίνος[3], Μπάμιας Αριστοτέλης[4], Ζυγογιάννη Άννα [2], Κουλουλίας Βασίλειος[1].

1Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Β Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα Ακτινοθεραπείας, ΠΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ». 2 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Α Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα Ακτινοθεραπείας, Αρεταίειο Νοσοκομείο. 3 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΘΑ «Η Σωτηρία». 4Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, , ΠΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ».

Περίληψη

Η μέτρια υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία (MHRT) έχει αναδειχθεί ως η προτιμώμενη μέθοδος θεραπείας για τον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Ο στόχος αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει την απώτερη τοξικότητα του ορθού κατά τη διεξαγωγή μιας ολοκληρωμένης δοσιμετρικής ανάλυσης σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της ορθοσκόπησης στο πλαίσιο της MHRT. Επιβεβαιώσαμε σε έναν ομοιογενή πληθυσμό (20 ασθενείς) ότι όταν χρησιμοποιείται 3DCRT, η οριοθέτηση του τοιχώματος του ορθού και των υποτμημάτων του μπορεί να παρέχει μια πιο σε βάθος ακριβή δοσιμετρική ανάλυση. Επιπλέον, εντοπίσαμε ότι τα τελικά σημεία δόσης V52.17Gy και V56.52Gy, όταν χρησιμοποιείται σχήμα υποκλασματοποίησης (2,75 Gy ανά κλάσμα), μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στις ακτινικές βλάβες του βλεννογόνου του ορθού. Η εφαρμογή αυτών των μεταβλητών στην κλινική πράξη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ποσοστού απώτερης τοξικότητας από το ορθό. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να βοηθήσουν στην περαιτέρω επικύρωση αυτού του συμπεράσματος

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ανδρομάχη Κουγιουμτζοπούλου
Μονάδα Ακτινοθεραπείας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Email: andromachi.kou@gmail.com

Poster Template Designed by Genigraphics ©2012
1.800.790.4001 www.genigraphics.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέτρια υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία (MHRT) στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη έχει αναδειχθεί ως το πρότυπο φροντίδας, όσον αφορά την ακτινοθεραπεία. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III παρέχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση της MHRT σε σύγκριση με τη συμβατική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία όταν χρησιμοποιούνται σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) και τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3DCRT) [1].
Η διαθέσιμη βιβλιογραφία στο πλαίσιο της MHRT και τη συσχέτισή της με την απώτερη τοξικότητα από το ορθό είναι περιορισμένη. Επιπλέον, έχουν εξεταστεί διάφορα σχήματα MHRT και έχουν αξιολογηθεί διαφορετικές παράμετροι που σχετίζονται με τον όγκο-δόσης [2].
Το Vienna Rectoscopy Score (VRS) είναι ένα επικυρωμένο εργαλείο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ακτινικής βλάβης του βλεννογόνου του ορθού [3]. Επί του παρόντος, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την εκτίμηση των αλλοιώσεων του βλεννογόνου του ορθού που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία στο πλαίσιο της υποκλασμασματοποίησης.
Λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες παραμέτρους, ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τη συχνότητα εμφάνισης όψιμης τοξικότητας του ορθού, ενώ επιπλέον διεξήγαγε μια ολοκληρωμένη δοσιμετρική ανάλυση σε συσχέτιση με τα ευρήματα της ορθοσκόπησης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MHRT για τοπικό καρκίνο του προστάτη.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μια προοπτική μελέτη κοόρτης διεξήχθη σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ενδιαμέσου κινδύνου που υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία.
Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης αφορά την απώτερη τοξικότητα από το ορθό και στοχεύει στη διερεύνηση του πιθανού προγνωστικού ρόλου των δοσιμετρικών παραμέτρων του ορθού στις αλλαγές του βλεννογόνου του ορθού μετά από ακτινοθεραπεία.
Οι ασθενείς που πληρούσαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου: κλινικό στάδιο T1-T2cN0M0, Gleason score ≤ 7, (ομάδα βαθμού 1-3) και επίπεδα PSA 10-20 ng/ml (σύμφωνα με την American Joint Committee on Cancer staging system, 7th edition).
Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MHRT 44 Gy σε 16 κλάσματα στις σπερματοδόχες κύστεις και στον προστάτη, ακολουθούμενη από διαδοχική ενισχυτική δόση στον προστάτη μόνο κατά 16,5 Gy σε 6 κλάσματα που χορηγήθηκαν με τεχνική 3DCRT.
Αξιολογήθηκε η οξεία και η απώτερη τοξικότητα από το γαστρεντερικό .
Η ενδοσκόπηση γινόταν στην αρχή, κάθε 3 μήνες μετά τη θεραπεία για τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες για τον επόμενο χρόνο. Το VRS χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της βλάβης του βλεννογόνου του ορθού που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία. Πραγματοποιήθηκε δοσιμετρική ανάλυση για το ορθό, το τοίχωμα του ορθού και τα υποτμήματα του (άνω, μεσαίο και χαμηλό 1/3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είκοσι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα προστάτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία μεταξύ Σεπτεμβρίου 2015 και Δεκεμβρίου 2019 σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης και μπήκαν στην ανάλυση. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 4,7 έτη, με ένα διατεταρτημόριο 1,8 έτη. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, η διάμεση ηλικία ήταν 72,7 έτη με διατεταρτημόριο εύρος 6,3 ετών και η διάμεση τιμή του PSA ήταν 7,4 ng/mL με διατεταρτημόριο εύρος 12,6 ng/ mL. Καλοήθη ευρήματα στην κολονοσκόπηση βρέθηκαν σε 10 (50%) ασθενείς της μελέτης πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το υποκλασματοποιημένο πρόγραμμα της μελέτης χωρίς διακοπές.

Καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας περιόδου, το 40% των ασθενών είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1 στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ το 15% είχε βαθμό 2. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 του GI.
Βαθμού 1 απώτερη τοξικότητα από το ορθό εμφανίστηκε στο 10% των ασθενών, ενώ το 5% είχε βαθμό 2 ή υψηλότερο. Οι απώτερη τοξικότητα από το GI φαίνονται στον Πίνακα 1. Ένας ασθενής παρουσίασε βαθμού 3, 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, με αιμορραγία από το ορθό που απαιτούσε νοσηλεία και ήπια παρεμβατική αντιμετώπιση.. Η όψιμη γαστρεντερική τοξικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τόσο τις κλίμακες LENT/SOMA όσο και S-RS και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κλιμάκων (p > 0,99).

GI απώτερη τοξικότητα	Grade 0 N (%)		Grade 1 N (%)		Grade 2 N (%)		Grade 3 N (%)		Grade 4 N (%)	
Κλίμακα	LENT/ SOMA	S-RS	LENT/ SOMA	S-RS	LENT/ SOMA	S-RS	LENT/ SOMA	S-RS	LENT/ SOMA	S-RS
9 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	20 (100)	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	18 (90)	18 (90)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
18 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	19 (95)	19 (95)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
24 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	19 (95)	19 (95)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Πίνακας 1. Απώτερη τοξικότητα από το GI

Ορθοσκόπηση	VRS 0 N (%)	VRS 1 N (%)	VRS 2 N (%)	VRS 3 N (%)
3 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	18 (90)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
9 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	18 (90)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
12 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	13 (65)	4 (20)	2 (10)	1 (5)
18 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	13 (65)	4 (20)	3 (15)	0 (0)
24 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	13 (65)	4 (20)	3 (15)	0 (0)

Πίνακας 2. Ορθοσκοπικά ευρήματα κατά VRS

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ορθοσκόπηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης και τα σχετικά ευρήματα σύμφωνα με το VRS συνοψίζονται στον Πίνακα 2.
Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για τη σύγκριση της απώτερης τοξικότητας σύμφωνα με την κλίμακα LENT-SOMA με τα ευρήματα της ορθοσκόπησης που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το VRS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.
Υποθέτοντας μια αναλογία α/β 3 Gy για απώτερη τοξικότητα του ορθού, το EQD2 υπολογίστηκε και αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τους περιορισμούς δόσης-όγκου QUANTEC. Πραγματοποιήθηκε δοσιμετρική ανάλυση για τους ακόλουθους όγκους: ορθό, τοίχωμα του ορθού, το άνω 1/3 του τοιχώματος του ορθού, το μέσο 1/3 του τοιχώματος του ορθού και το κάτω 1/3 του τοιχώματος του ορθού. Οι υπόόγκοι του ορθικού τοιχώματος και του ορθικού τοιχώματος συγκρίθηκαν με τον πλήρη όγκο του ορθού ως προς τη δοσιμετρία όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.
Η ανάλυση των τελικών σημείων δόσης του ορθού, του τοιχώματος του ορθού, του άνω 1/3, του μέσου 1/3 και του κατώτερου 1/3 του τοιχώματος του ορθού σε σύγκριση με τα ευρήματα της ορθοσκόπησης για τους ασθενείς που παρουσίασαν ακτινικές βλάβες στον βλεννογόνο του ορθού σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν, εδειξε στατιστική σημαντικλη διαφοραορθοσκόπησης έδειξε ότι τα υψηλότερα τελικά σημεία δόσης V52.17Gy και V56.52Gy σχετίζονται με τραυματισμό του βλεννογόνου του ορθού.

Ορθοσκόπηση		LENT-SOMA scale	VRS	p-value
	Discrepancies N (%)			
3 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	0 (0)			-
6 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	2 (10)	0 0	2 2	.16
9 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	2 (10)	0 0	2 2	.16
12 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	5 (25)	0 0 0 0 0	1 1 1 2 2	.063
18 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	6 (30)	0 0 0 0 0 0	1 1 1 1 2 2	.031
24 μήνες από το πέρας της ΑΚΘ	6 (30)	0 0 0 0 0 0	1 1 1 1 2 2	.031

Πίνακας 3. Απώτερη τοξικότητα από το GI σύμφωνα με την κλίμακα LENT-SOMA και τα ευρήματα της ορθοσκόπησης που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το VRS.

Καταλληλότερο σημείο δόσης	*Ορθό	*Τοίχωμα ορθού	p	*Άνω 1/3 τοίχωμα ορθού	p	*Μέσο 1/3 τοίχωμα ορθού	p	*Κάτω 1/3 τοίχωμα ορθού	p
$V26.08_{Gy}$	89.2 (13.2)	90 (13.6)	.37	78.4 (39)	.009	100 (0)	<.001	99.5 (13.2)	.18
$V34.78_{Gy}$	48.5 (28.8)	49.6 (16)	.76	36.4 (23.6)	.005	58 (13.3)	.006	49.8 (19.3)	.6
$V43.48_{Gy}$	32.3 (22.4)	39.2 (12.4)	.002	21.7 (23.2)	.027	46.3 (10.6)	<.001	38.6 (17.2)	.053
$V52.17_{Gy}$	17.2 (12.3)	22.6 (11.2)	<.001	5.5 (8.9)	<.001	34.7 (13.7)	<.001	29.3 (20.6)	<.001
$V56.52_{Gy}$	11 (8.6)	15.9 (9)	<.001	1.1 (4.1)	<.001	29.4 (15)	<.001	22.7 (19.6)	<.001
$V60.87_{Gy}$	0.2 (2.3)	1.3 (8)	<.001	0 (0)	<.001	0.4 (3.3)	.39	0.3 (8.2)	.057

Πίνακας 4. Ποσοστό του όγκου του ορθού, του τοιχώματος του ορθού , του άνω, μέσου, και κατώτερου 1/3 τοιχώματος του ορθού που λαμβάνει μια συγκεκριμένη δόση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από ραδιοβιολογική άποψη, το τοίχωμα του ορθού και όχι το περιεχόμενό του θεωρείται η κρίσιμη δομή κατά την αξιολόγηση των πιθανών σχετικών κινδύνων.
Η δοσιμετρική ανάλυση δείχνει αξιοσημείωτες διακυμάνσεις μεταξύ του ορθού, του τοιχώματος του ορθού και των τμημάτων του ως προς το ποσοστό του όγκου σε κάθε καταλληκτικό σημείο δόσης που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη. Για όλα τα τελικά σημεία δόσης, το ποσοστό του όγκου του τοιχώματος του ορθού ήταν μεγαλύτερο σε σύγκριση με του ορθού και υπήρχε σημαντική διαφορά σε όλα.
Όσον αφορά, το μέσο 1/3 του τοιχώματος του ορθού , διαπιστώσαμε σημαντική αύξηση σε σύγκριση με το ορθό. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο περιορισμός δόσης-όγκου των 56,52 Gy (V56,52Gy= 29,4 %) υπερβαίνει τον περιορισμό QUANTEC, ενώ όλες οι άλλες δοσιμετρικές τιμές ήταν εντός ορίων, πιθανώς επειδή το μέσο τμήμα του τοιχώματος του ορθού βρίσκεται πάντα εντός του ακτινοβοληθείσας περιοχής. Το κατώτερο 1/3 του ορθού είχε μεγαλύτερο ποσοστό όγκου σε σύγκριση το ορθού για τα εξεταζόμενα καταλληκτικά σημεία δόσης. Ωστόσο, στατιστική σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στα τελικά σημεία δόσης 52,17 Gy και 56,52 Gy.
Ο προοπτικός σχεδιασμός, η ομοιογένεια του συμπεριλαμβανόμενου πληθυσμού σε σχέση με υποκλασματοποιημένο ακτινοθεραπευτικό σχήμα τα ειδικά για τη νόσο χαρακτηριστικά, θεραπευτικό στόχο και η ενσωμάτωση των δεδομένων ενδοσκόπησης μέσα στο κλινικό περιβάλλον routinας μπορεί να θεωρηθούν ως ισχυρά σημεία αυτής της μελέτης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη με χαρακτηριστικά ενδιάμεσου κινδύνου, η MHRT με 3DCRT τεχνική, που ακολουθεί τους με περιορισμούς της QUANTEC, μπορεί να θεωρηθεί εφικτή και ασφαλής.
Εκτός από το ορθό, ο ενδελεχής σχεδιασμός του τοιχώματος του ορθού και των επιμέρους τμημάτων του, καθώς και η δοσιμετρική ανάλυση αυτών των δομών μπορεί να μειώσει τις απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό.
Δοσιμετρικές παράμετροι όπως οι V52.17Gy και V56.52Gy αναγνωρίστηκαν ότι έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη μετακτινική βλάβη του βλεννογόνου του ορθού.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Kougioumtzopoulou, A.; Platoni, K.; Zygogianni, A.; Kounadis, G.; Syrigos, K.N.; Psyrri, A.; Bamias, A.; Kelekis, N.; Kouloulias, V. Moderate Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: The Triumph of Radiobiology. Rev. Recent Clin. Trials 2021.
2. Kougioumtzopoulou, A.; Syrigos, N.; Zygogianni, A.; Georgakopoulos, I.; Platoni, K.; Patatoukas, G.; Tzannis, K.; Bamias, A.; Kelekis, N.; Kouloulias, V. Comprehensive 3DCRT Hypofractionated Radiotherapy Schedule for Localized Prostate Adenocarcinoma in the Era of IMRT: Dosimetric and Endoscopic Analysis. Cancers 2024.
3. Goldner, G.; Tomicek, B.; Becker, G.; Geinitz, H.; Wachter, S.; Zimmermann, F.; Wachter-Gerstner, N.; Reibenwein, J.; Glocker, S.; Bamberg, M.; et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: Results of a prospective multicenter study of 166 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007,