

A frakcionált sugárterápia eredményességét befolyásoló tényezők

Normál szövetek

korai károsodások

késői károsodások

Daganatos szövet

Összdózis

Frakció dózis

Kezelési idő

Korai károsodások

Szervek: bőr, tüdő

Tünetek: bőrpír, gyulladás, fekélyek, nekrózis, tüdőgyulladás

A tünetek idővel javulnak

Késői károsodások

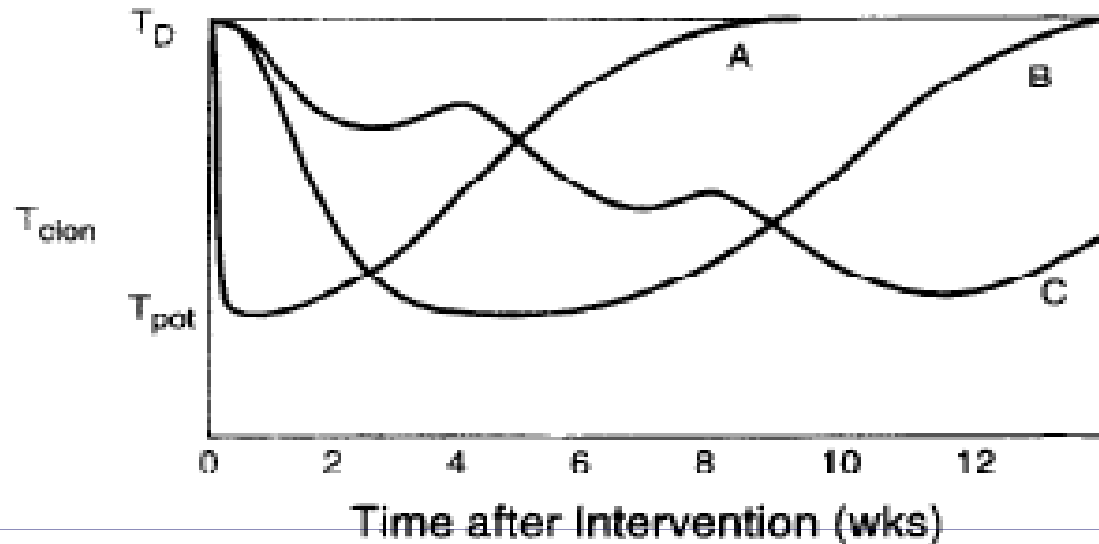
Szervek: bőr, gerincvelő, agy, tüdő, vese, húgyhólyag

Tünetek: fibrózis, telangiectázia, idegrendszeri bénulások

A tünetek folyamatosan progrediálnak

Az időtényező kombinált kezelések esetén

Peters et al. (1997) Int J Radiat Oncol Biol Phys 39. 831-836.



- | | |
|---|-----------------------|
| A | Surgery |
| B | Radiotherapy |
| C | Cyclical Chemotherapy |

Fig.1. Postulated time course of kinetic changes in surviving tumor clonogens after therapeutic intervention with different modalities. The clonogen doubling time (T_{clon}) is reduced from its pretreatment value (T_D) towards or beyond the potential doubling time of the tumor (T_{pot}) in response to the depopulation induced by therapy. The dose equivalent of regeneration is greatest when the clonogen doubling time is shortest. In the rational design of combined modality protocols, periods of maximal regenerative capacity should be targeted for shortening or treatment intensification.

- minél hamarabb a műtét után
- lehetőleg kemoterápiával együtt
- Kezelési idő rövid legyen
- Össz-dózis a lehető legnagyobb legyen

Sugárbiológiai alapokon kidolgozott módosított frakcionálási sémák

- A frakció dózis csökkentése csökkenti a késői mellékhatások kockázatát (hiperfrakcionálás)
- A kezelési idő lerövidítése csökkent a daganatsejtek fokozott repopulációjának esélyét (gyorsított terápia)

< 2 Gy/fr csökkenti a késői mellékhatásokat és növelheti a terápia hatásfokát (TGF), hacsak a daganat α/β nem kicsi

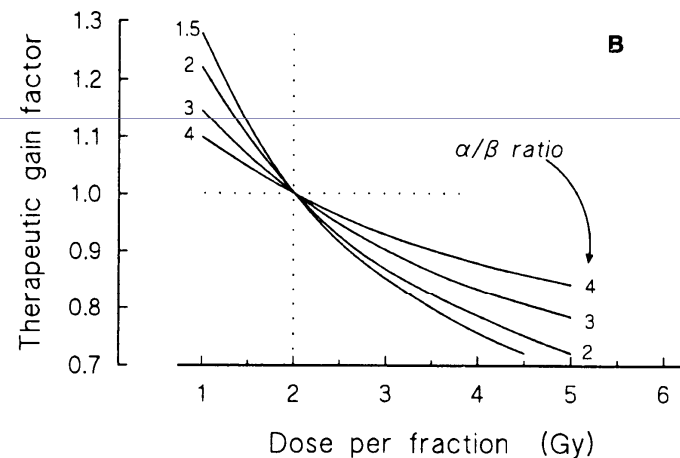
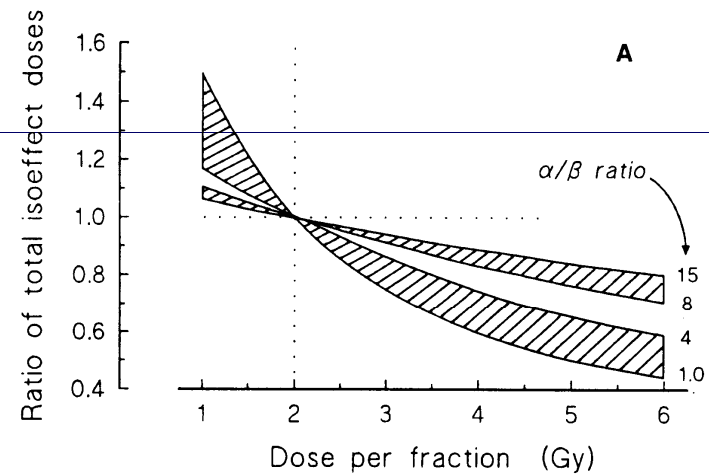


Figure 14.2 A: theoretical isoeffect curves based on the LQ model for various α/β ratios. The hatched areas enclose curves corresponding to early-responding and late-responding normal tissues. **B:** therapeutic gain factors for various α/β ratios of normal tissue, assuming an α/β ratio of 10 Gy for tumours. Redrawn from Withers *et al* (1989).

Hyperfrakcionálás

Elméleti háttér: frakciódózis csökkentése csökkenti a késői mellékhatások gyakoriságát.

< 2 Gy frakció dózis, naponta több frakció
frakciószám nő, dózis eszkaláció

nem változik a késői mellékhatások gyakorisága ???
nő a tumor kontroll ???

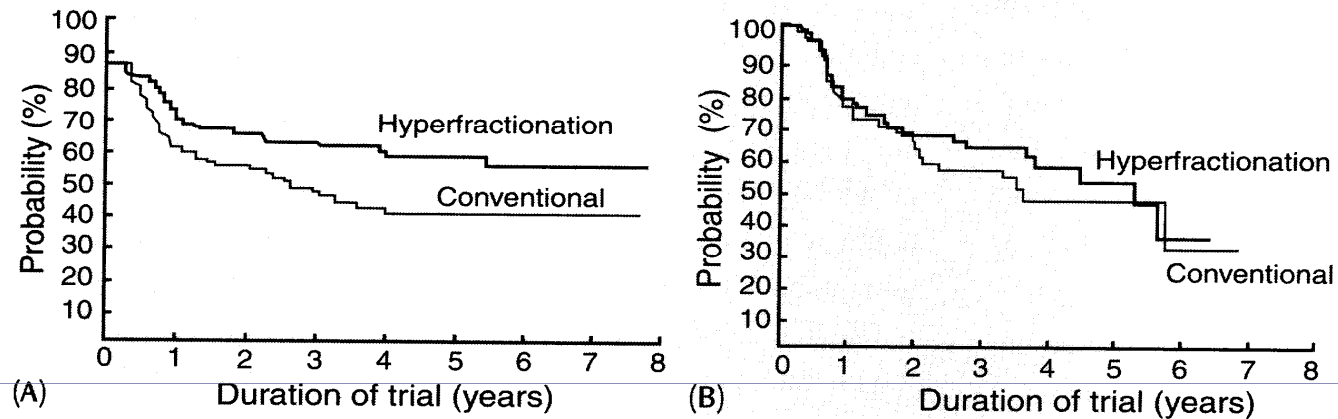


Figure 14.2 Results of the EORTC (22791) trial of dose-escalated hyperfractionation. (A) Loco-regional tumour control (logrank, $P = 0.02$); (B) patients free of late radiation effects, grade 2 or worse (logrank $P = 0.72$). From Horiot et al. (1992), with permission.

hyperfrakcionálás

70 x 1.15 Gy
2 fr / nap (4-6 h)
80,5 Gy

hagyományos

35 x 2 Gy
70 Gy

Hypofrakcionálás

> 2 Gy / frakció

- palliatív kezelés
- eredményes lehet, ha a daganat α/β alacsony
- < 3 Gy, csökkentett össz-dózis, rövidebb idő
- konformális sugárterápia

A kezelési időtartam hatásának modellezése

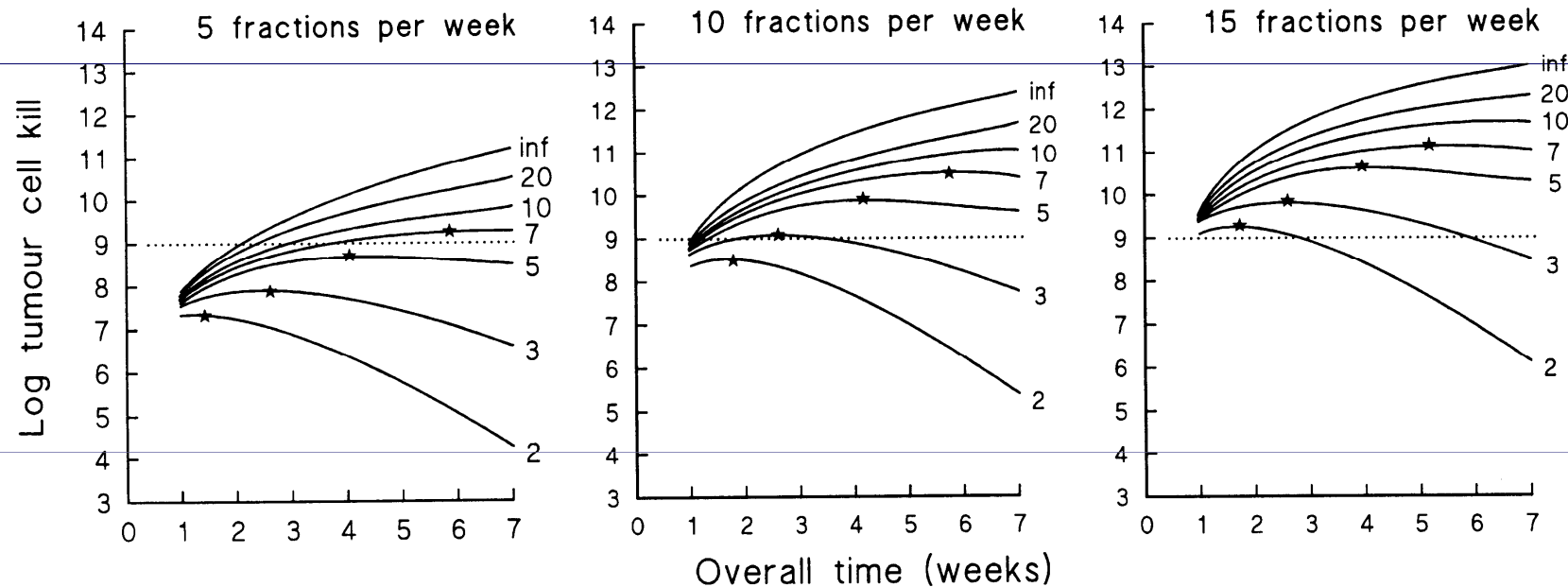


Figure 14.5 Calculations of the antitumour effect of accelerated fractionation over overall times up to 7 weeks. The ordinate shows the log cell kill for constant late normal-tissue reactions. Assumptions: $\alpha/\beta = 3$ Gy for late-responding normal tissues, 10 Gy for tumour; reference schedule is 30 fractions of 2 Gy. Lines are calculated for different assumed repopulation doubling times in days; the stars show the optimum schedule for each line. From Fowler (1990), with permission.

- klonogén duplázódási idő rövidebb 7-nél, kezelés < 6 hét
- jobb napi több frakciót adni
- prediktív assay

Gyorsított (accelerated) sugárterápia

a kezelési idő lerövidítése, ezáltal a tumor kontroll fokozása

frakció-dózis csökkentése

nő a tumor kontroll ???

korai mellékhatások fokozódnak ???

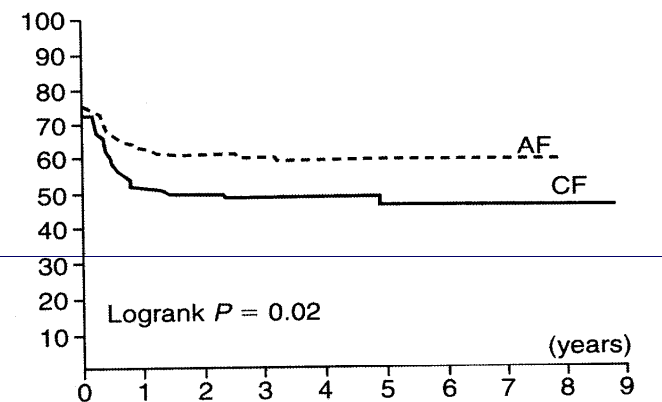
késői mellékhatások változatlanok ???

késői mellékhatások csökkennek ???

EORTC 22851 (fejy-, nyaki tumor) (512 beteg)

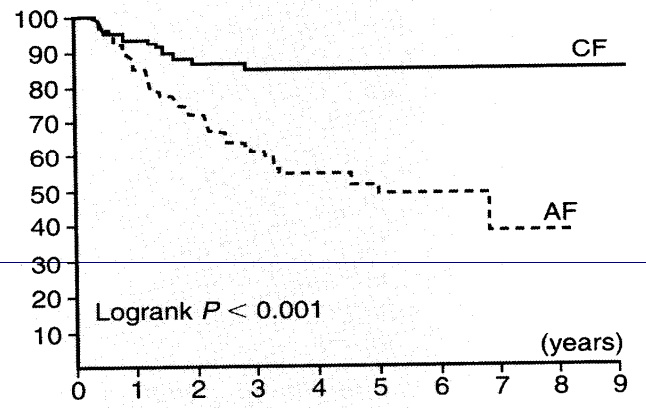
1,6 Gy / fr
45 fr, 5/hét; 3/nap (4-6 h)
33 nap (12-14 nap szünet)
összdózis 72 Gy

1,8-2 Gy / fr
35-40 fr; 5/hét
54 nap
összdózis ~70 Gy



| O | N | Number of patients at risk: | | | | | | | | |
|-----|-----|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|---|-------|
| 119 | 255 | 91 | 67 | 46 | 31 | 18 | 16 | 10 | 4 | —CF |
| 96 | 257 | 115 | 84 | 60 | 43 | 27 | 19 | 11 | 0 | ---AF |

(A)



| O | N | Number of patients at risk: | | | | | | | | |
|----|-----|-----------------------------|----|----|----|----|----|---|---|-------|
| 17 | 182 | 104 | 63 | 44 | 29 | 16 | 13 | 8 | 4 | —CF |
| 51 | 197 | 111 | 61 | 41 | 29 | 19 | 14 | 4 | 0 | ---AF |

(B)

Figure 14.7 Results of the EORTC (22851) trial of accelerated fractionation. (A) Loco-regional tumour control (logrank $P = 0.02$); (B) patients free of severe radiation effects, grade 3 and 4 (logrank $P < 0.001$). From Horiot et al. (1997), with permission.

tumor kontroll. 59% / 46%
 súlyos mucositis
 súlyos késői (következményes) 37% / 15%

CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) head and neck (918 beteg)

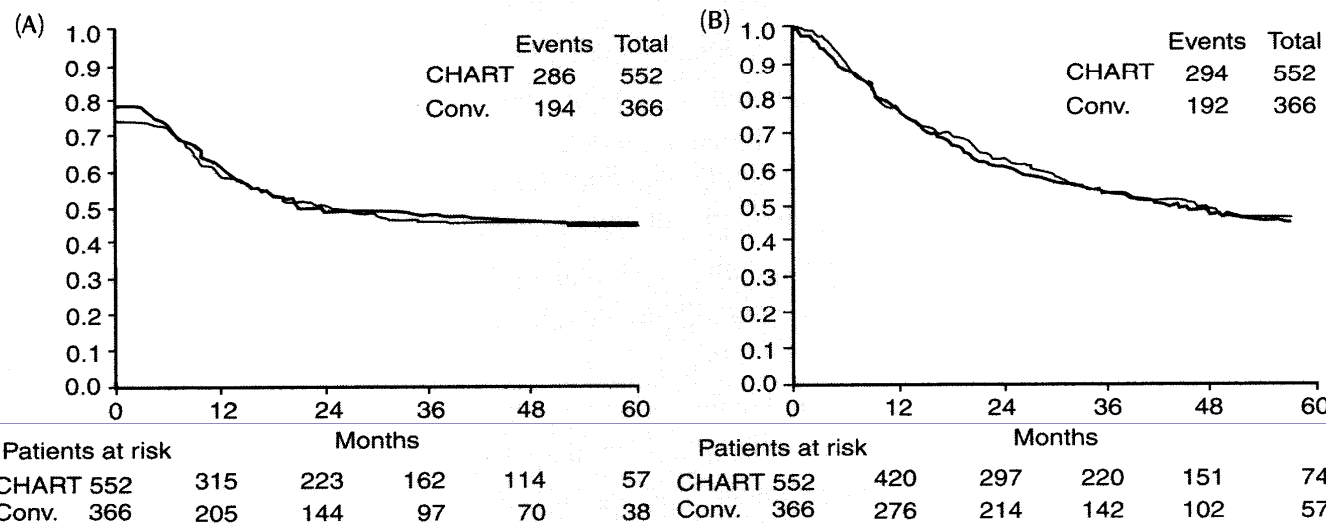
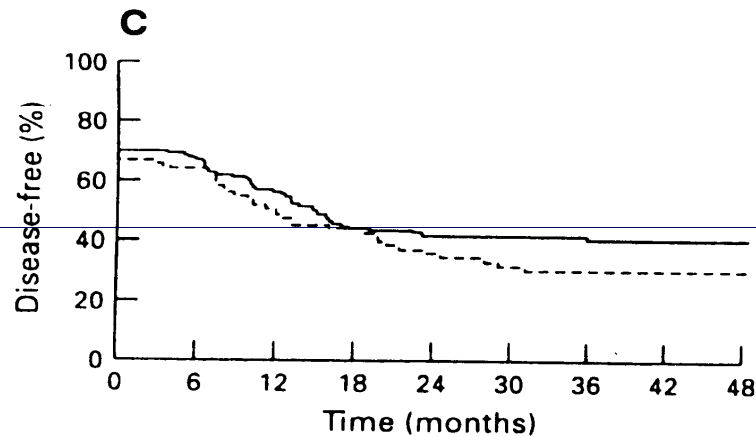


Figure 14.5 Results of a phase III randomized trial of CHART in squamous cell carcinoma of the head and neck. (A) Probability of loco-regional tumour control; (B) probability of overall survival of patients treated by CHART (bold line) and by conventional radiotherapy (solid line). From Dische et al. (1997), with permission.

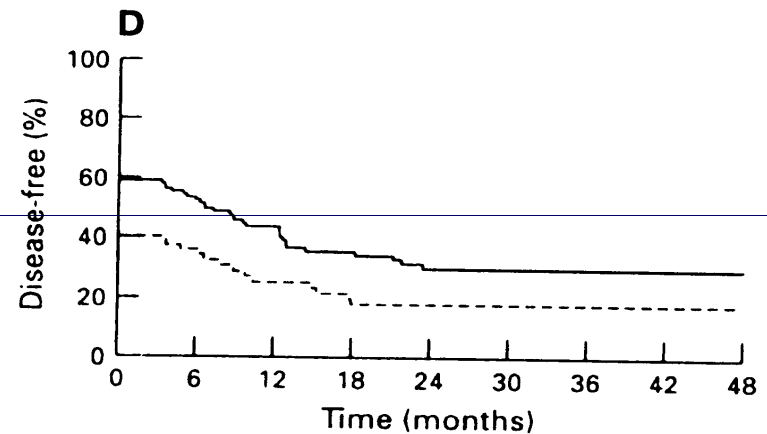
1,5 Gy / fr
36 fr (napi 3, 6 óra) 12 napon át
összdózis 54 Gy

2 Gy / fr
heti 5 fr, 45 napon át
összdózis 66 Gy



Numbers at risk

| | | | | | |
|--------------|-----|----|----|----|---|
| CHART | 179 | 81 | 45 | 26 | 9 |
| Conventional | 111 | 43 | 26 | 14 | 5 |



Numbers at risk

| | | | | | |
|--------------|-----|----|----|----|---|
| CHART | 117 | 44 | 19 | 12 | 5 |
| Conventional | 63 | 14 | 8 | 4 | 2 |

Figure 14.7 Results of a phase III randomized trial of CHART in head and neck cancer. Life-tables showing disease-free interval in patients treated by CHART (—) and by conventional radiotherapy (----). A: all cases; B: T1 and T2; C: T3; D: T4. From Saunders *et al* (1996) with permission.

- súlyosabb mucositis, kevesebb bőr-reakció
- kevesebb késői mellékhatás

CHART – Bronchus

(563 beteg)

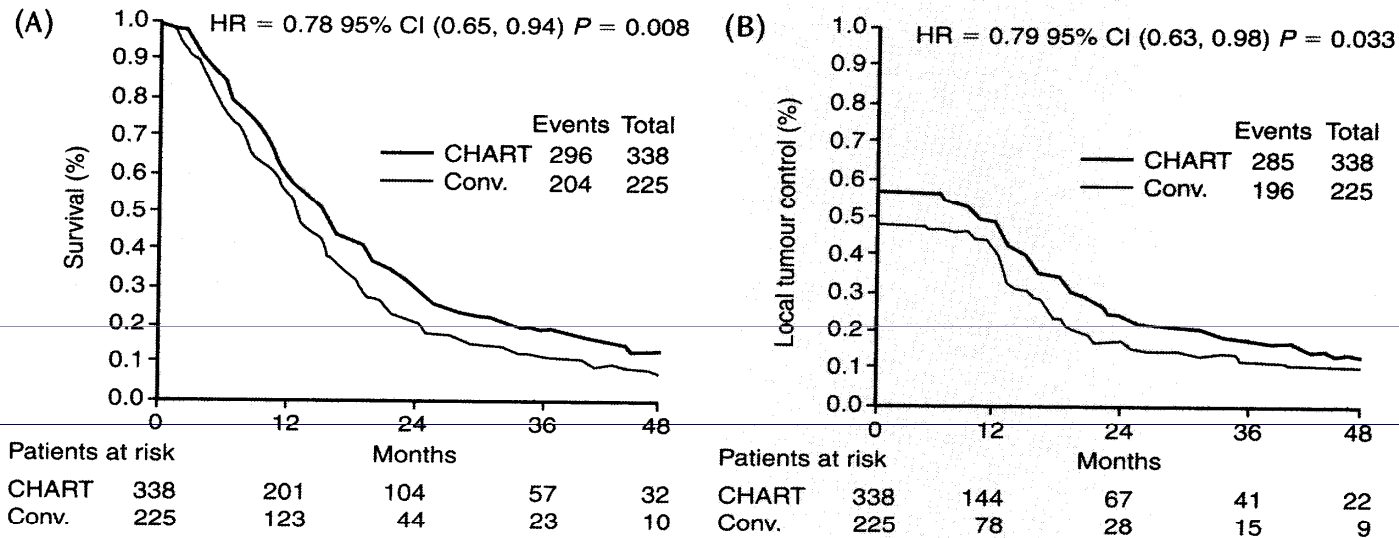
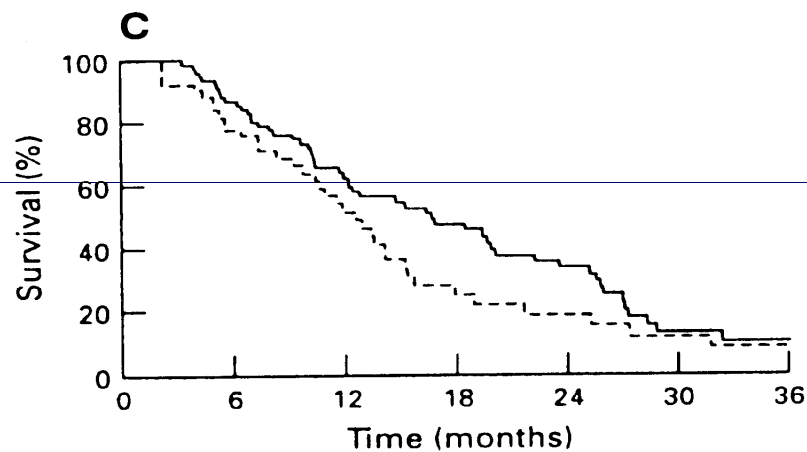
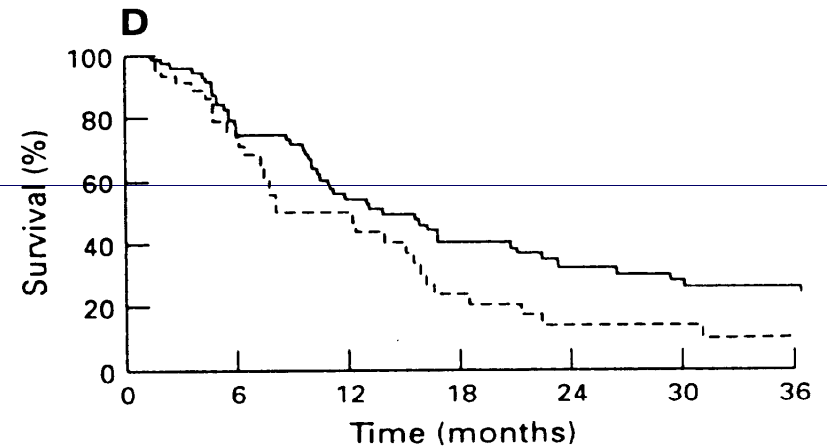


Figure 14.6 Results of a phase III randomized trial of CHART in non-small-cell lung cancer. (A) Overall survival; (B) local tumour control of patients treated by CHART or by conventional radiotherapy (CHART results are indicated by the upper lines). From Saunders et al. (1999), with permission.



Numbers at risk

| | | | |
|--------------|----|----|----|
| CHART | 82 | 39 | 16 |
| Conventional | 54 | 21 | 6 |



Numbers at risk

| | | | | |
|----------------|----|----|----|----|
| 4 CHART | 71 | 34 | 14 | 10 |
| 2 Conventional | 45 | 16 | 4 | 2 |

Figure 14.6 Results of a phase III randomized trial of CHART in non-small-cell lung cancer. Life-tables showing the overall survival of patients treated by CHART (—) and by conventional radiotherapy (----). **A:** all cases; **B:** T1 and T2; **C:** T3; **D:** T4. From Saunders *et al* (1996) with permission.

- oesophagitis hamarabb
- pneumonitis változatlan

Napi frakciók nem lehetnek túl közel egymáshoz

Table 13.2 *Repair half-time for human normal-tissue end-points*

| End-point | Dose delivery* | $T_{1/2}$ (hours) | 95% CI (hours) | Source |
|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------------------|
| Erythema, skin | MFD | 0.35 and 1.2** | ? | Turesson and Thames (1989) |
| Mucositis, head and neck | MFD | 2–4 | ? | Bentzen <i>et al.</i> (1996) |
| | FLDR | 0.3–0.7 | ? | Denham <i>et al.</i> (1995) |
| Laryngeal oedema | MFD | 4.9 | [3.2; 6.4] | Bentzen <i>et al.</i> (1999) |
| Radiation myelopathy | MFD | >5 | ? | Dische and Saunders (1989) |
| Skin telangiectasia | MFD | 0.4 and 3.5** | ? | Turesson and Thames (1989) |
| | MFD | 3.8 | [2.5; 4.6] | Bentzen <i>et al.</i> (1999) |
| Subcutaneous fibrosis | MFD | 4.4 | [3.8; 4.9] | Bentzen <i>et al.</i> (1999) |
| Temporal lobe necrosis | MFD | >4 | ? | Lee <i>et al.</i> (1999) |
| Various pelvic complications | HDR/LDR | 1.5–2.5 | ? | Fowler (1997) |

* MFD, multiple fractions per day; FLDR, fractionated low-dose-rate irradiation; HDR/LDR, high-dose-rate/low-dose-rate comparison. ** Evidence of two components of repair with different half-times. Reference details are available from Søren Bentzen and Michael Baumann.

1-2% károsodás marad vissza 6 x $T_{1/2}$ után

Egyéni sugárterápia

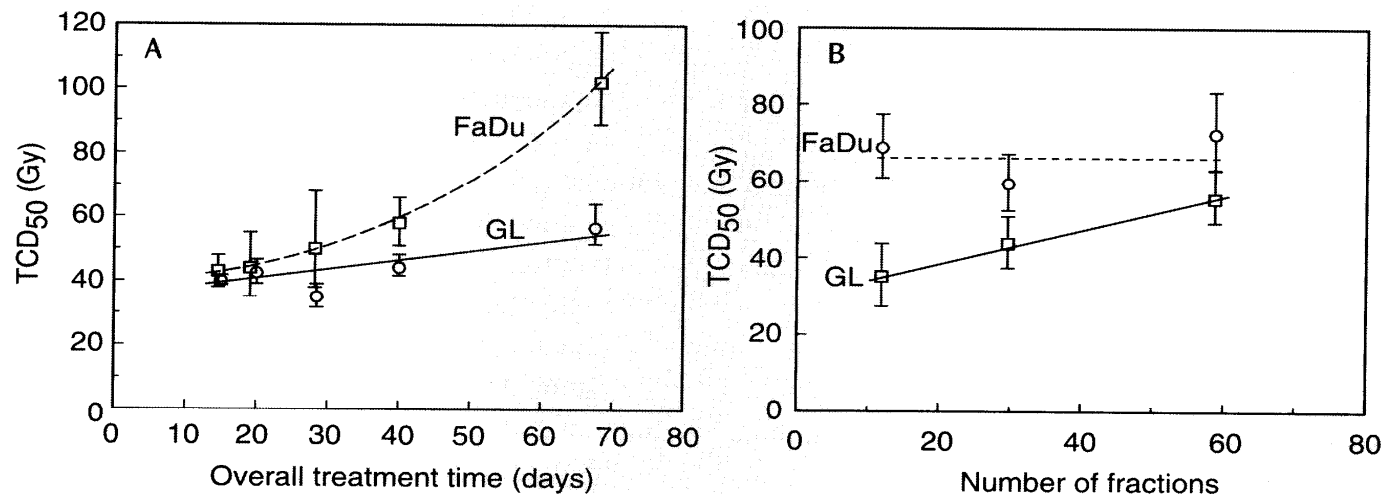


Figure 14.8 Tumour control dose in two experimental squamous cell carcinoma xenografts (FaDu, GL) as a function of overall treatment time for irradiation with 30 fractions (panel A) or as a function of number of fractions in a constant overall treatment time of 6 weeks (panel B). There are considerable differences in the response of these tumours to modification of the fractionation schedule. See Baumann et al. (2001) for sources.

állandó frakció szám

állandó kezelési idő

hyperfrakcionálás és gyorsított th jó FaDu-ra

GL-nél a hyperfrakcionálás nem számít, gyorsított rossz, ha a frakció dózis csökken

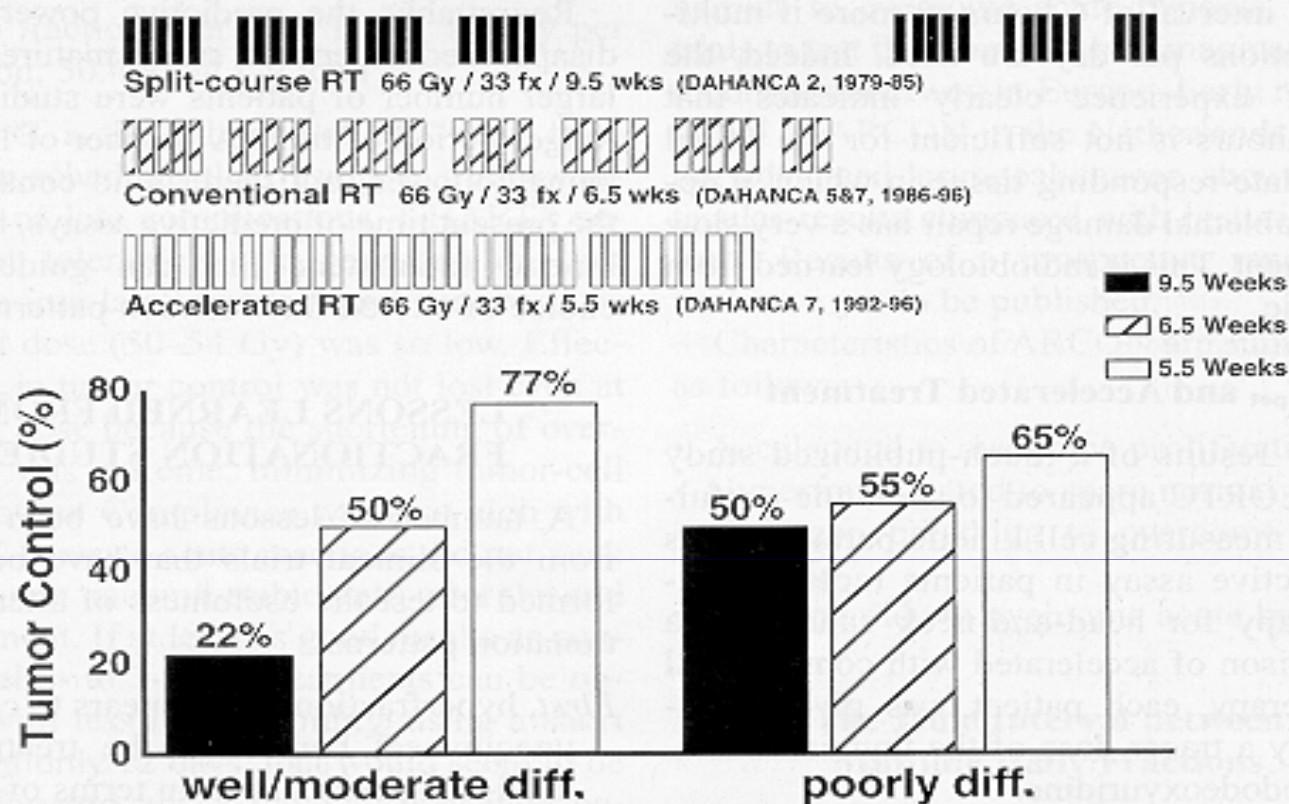


Figure 22.10. Top: Overview of the fractionation schedules used in the three Danish Head and Neck trials. Bottom: Relationship among histopathologic grading, overall treatment time, and local tumor control from the three trials. Only the well and moderately differentiated tumors were significantly influenced by overall treatment time. (Adapted from Overgaard J, Sand Hansen H, Overgaard M, et al.: Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy in head and neck carcinoma: Experience from the Danish Head and Neck Cancer Study. In Proceedings of ICRO/ÖGRO 6, 6th International Meeting on "Progress in Radio-Oncology," Salzburg, Austria, 13-17 May 1998, pp 743-752. Bologna, Monduzzi Editore S.p.A., 1998, with permission.)

Összefoglalás

- A hyperfrakcionálás a frakció-dózis csökkentésével, változatlan terápiás idő mellett, csökkentheti a késői mellékhatások gyakoriságát
- A gyorsított terápia a kezelés idejét rövidíti, napi több frakció adásával. Célja a daganatsejtek repopulációjának csökkentése
- Napi több frakció esetén az egyes frakciók közti időtartam a lehető legnagyobb, de minimum 6 óra legyen.