
Klinický význam neplánovaných přerušení radioterapie

David Vrána
Zuzana Vlachová
Marcel Matzenauer

Onkologická klinika FN
Olomouc

Přerušeni radioterapie

- ❖ **plánované** - plánovaný servis, svátky, split technika radioterapie
- ❖ **neplánované**- neplánované odstávky, toxicity léčby, přání pacienta, problémy s transportem

Incidence přerušeni radioterapie

Autor	Rok publikace	Diagnoza	Neplánované přerušeni radioterapie
Perez et al.	1995	Karcinom čípku dělohy	25-30%
Duncan W et al.	1996	Karcinom laryngu	40 %
Bese NS et al.	2005	Karcinom prsu	87 %
Bese NS et al.	2007	Karcinom prsu	90 %
Machtay M et al.	2005	NSCLC	16 %
Coles CE et al.	2003	Karcinom čípku dělohy	6 %
Diegues SS et al.	2008	multiple	62,5 %
Chen M at al.	2000	NSCLC	44 %

Doba přerušení radioterapie

		Treatment lengthened by 1–5 days	Treatment lengthened by 6–10 days	Treatment lengthened by >10 days
Series	Patients (n)			
RTO ⁴⁸			36%	22%
Louisville ⁴⁹	104		49%	24%
*Aarhus1 ⁵⁰	181	52%	29%	19%
*Aarhus2 ⁵¹	93		45%	22%
*Aarhus3 ⁵²	51		4%	4%
Dresden ⁴⁵	192	48%		24%
		Treatment lengthened by 3–7 days	Treatment lengthened by 8–14 days	Treatment lengthened by >14 days
Gliwice ³⁷	971	33%	34%	10%
SRS ⁴⁴	96	91%	8%	1%

Doba přerušení radioterapie

Table 3 Mean number of days without treatment.

Reasons	Number of days (mean)
Preventive equipment maintenance	1.2
Patients' private reasons	1.8
Reactions to the treatment itself or association with chemotherapy	5.8
Clinical worsening as a result of the disease	8.42
Combined reasons (two or more reasons have caused the interruption)	3.25
Overall	1.4

Důvody přerušení radioterapie

	1994 ⁴⁴	2000 ⁹	2005 ⁵³
Department-related			
<i>Planned</i>			
Public holidays/statutory days	46%	–	39%
Machine service time	31%	37%	35%
<i>Unplanned</i>			
Machine breakdown	–	13%	9%
Patient-related			
Radiotherapy reactions	16%	8%	8%
Patient unwillingness	–	5%	4%
Unspecified	–	37%	5%
Total	100%	100%	100%

Důvody přerušení radioterapie

Table 1 Classification of reasons for treatment interruption.

Interruption reasons	<i>n</i>	%
Preventive equipment maintenance	193	55%
Patients' private reasons	46	13%
Reactions to the treatment itself or association with chemotherapy	20	6%
Clinical worsening as a result of the disease	12	3%
Combined reasons (two or more reasons have caused the interruption)	79	23%

n, number of patients.

Hlavní důvody přerušení radioterapie - shrnutí

- Machine and staff availability
- Public holidays
- Transport problems
- Medical problems
- Social circumstances that lead to a patient's failure to attend for treatment as scheduled.

Je přerušení radioterapie klinicky významné?

- ❖ 1. kategorie: rychle rostoucí tumory- SCC- radikální radioterapie - existuje silná evidence, že prodloužení radioterapie zhoršuje prognózu pacientů
- ❖ 2. kategorie: pomaleji rostoucí tumory- adenokarcinomy- radikální radioterapie- pomaleji rostoucí tumory - studie neprokazují jasnou spojitost mezi délkou léčby a kontrolou onemocnění, nicméně zpravidla není stanoven bezpečný limit délky přerušování
- ❖ 3. kategorie: paliativní radioterapie - vlastní délka radioterapie není zásadní, primární je kvalita života pacientů

Karcinom laryngu

- ❖ *Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. Radiother Oncol. 1992;23(3):137-43.*
- ❖ retrospektivní hodnocení 1012 pacientů radikálně léčených pro SCC karcinom laryngu
- ❖ každý den nekompenzovaného prodloužení radioterapie snižuje lokální kontrolu o 1,4%

Karcinom nasofaryngu

- ❖ *Kwong DL, Sham JS, Chua DT, Choy DT, Au GK, Wu PM. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39(3): 703-10.*
- ❖ každý den prodloužení radioterapie zvyšuje riziko lokoregionálního selhání o **3.3%**

Karcinom měkkého patra a tonzil

- ❖ *Hoffstetter S, Marchal C, Peiffert D, Luporsi E, Lapeyre M, Pernot M, Bey P. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. Radiother Oncol. 1997 Nov;45(2):141-8.*
- ❖ 370 pacientů léčených kombinovanou zevní radioterapií a brachyterapií
- ❖ prodloužení doby mezi zevní radioterapií a brachyterapií statisticky signifikantně ovlivňuje lokální kontrolu a přežití pacientů
- ❖ v případě pauzy delší než 3 týdny- lokální kontrola po 5 letech 85 verzus 73% a celkové přežití v 5 letech 59 verzus 39%

Karcinom čípku dělohy

- ❖ *Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. High-dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix. The adverse effect of treatment prolongation. Strahlenther Onkol. 1997;173(7):379-84.*
- ❖ retrospektivní hodnocení 216 pacientek s karcinonem čípku dělohy IIB-III léčených kombinovanou radioterapií- zevní radioterapie a brachyterapie
- ❖ celková doba léčby je nejsignifikantnějším rizikovým faktorem pro lokální kontrolu onemocnění - 5 letý relapse rate v případě doby léčby 35 až 42 dní: 9% versus 43 až 49 dní: 19% versus 50 až 62 dní: 42% ($p = 0.001$)

Karcinom čípku dělohy

- ❖ *Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Jul 30;32(5):1275-88. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy.*
- ❖ retrospektivní hodnocení 1224 pacientek s karcinomem čípku dělohy stádia IB až III léčených konkomitantní chemoradioterapií

Riziko lokálního selhání po 10 letech

Celková doba léčby	Stádium IB	IIA	IIB	III
7 a méně týdnů	7 %	14 %	20 %	30 %
7,1-9 týdnů	22 %	27 %	28 %	40 %
více než 9 týdnů	36 %	36 %	34 %	50 %

Karcinom čípku dělohy

10-ti leté přežití

	Stádium IB	IIA	IIB	III
Celková doba léčby	86 %	73 %	72 %	45 %
7 a méně týdnů	78 %	41 %	60 %	45 %
7,1-9 týdnů	55 %	48 %	70 %	45 %
				36% (v případě léčby delší než 9 týdnů)

Karcinom prsu

- ❖ *Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. Oncology. 2005;69(3):214-23. Epub 2005 Aug 26.*
- ❖ retrospektivní analýza pacientek léčených mezi lety 1990 a 1999
- ❖ lokální kontrola ve skupině bez přerušení radioterapie nebo s přerušením kratším než 1 týden byla v 5 a 10 letech **94%** a **90%**
- ❖ lokální kontrola ve skupině s přerušením radioterapie více než 1 týden byla v 5 a 10 letech **89%** and **86%**

Nemalobuněčný plicní karcinom

- ❖ *Machtay M, Hsu C, Komaki R, Sause WT, Swann RS, Langer CJ, Byhardt RW, Curran WJ. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(3):667-71. Epub 2005 May 31.*
 - ❖ analýza dat ze 3 prospektivních studií RTOG 91-06, 92-04 a 94-10
 - ❖ stádia III a inoperabilní stádia II
 - ❖ medián přežití 19,5 verzus 14,8 měsíce
 - ❖ každý den prodloužení radioterapie zvyšuje riziko úmrtí o 2%

Nemalobuněčný plicní karcinom

- ❖ *Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, Emami B, Roach M 3rd. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27(3):493-8.*
- ❖ ukončení radioterapie méně než + 5 dní byla definována jak léčba per protocol
- ❖ přežití pacientů léčených dle protokolu 33% and 15% verzus 14% and 0% v 2- a 5 letech

Malobuněčný plicní karcinom

- ❖ *Videtic GM, Fung K, Tomiak AT et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. Lung Cancer. 2001;33(2-3):249-58.*
- ❖ 215 pacientů léčených pro limited stage malobuněčný plicní karcinom
- ❖ srovnání radioterapie bez přerušení a s přerušením- medián přežití byl 13,8 verzus 15,5 měsíce a 5 ti leté přežití bylo 4,2 verzus 8,3 %
- ❖ nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem bylo přerušení radioterapie

Karcinom jícnu

- ❖ *Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, Oya N, Okajima K, Hiraoka M, Abe M. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Dec 1;30(5):1099-105.*
- ❖ hodnocení 88 pacientů s karcinomem jícnu stádia I-III
- ❖ lokální kontrola v 1 roce je výrazně vyšší u kratší doby radioterapie 47 verzus 22%
- ❖ každý den znamená ztrátu 2,3% lokální kontroly

Meduloblastom

- ❖ *Del Charco JO, Bolek TW, McCollough WM et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):147-54.*
- ❖ 53 pacientů s meduloblastomem
- ❖ doba léčby má signifikantní vztah k době bez progresu- u pacientů s dobrou léčbou 45 a méně dní- 5 roční lokální kontrola byla 89% verzus 68% v případě více než 45 dní

Karcinom anu

- ❖ *Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(3): 675-80.*
- ❖ 90 pacientů léčených mezi lety 1981-1998
- ❖ radioterapie technikou split RT (40 Gy + 20 Gy boost) s mediánem přerušení 37,5 dne (4-97 dne)
- ❖ rizikovým faktorem pro lokální rekurenci byla doba přerušení delší než 37,5 dní

Karcinom močového měchýře

- ❖ *Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. .Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42(3):525-30.*
 - ❖ 379 pacientů mezi lety 1977-1990
 - ❖ 244 pacientů kontinuální RT, 135 pacientů bylo ozářeno split radioterapií eventuálně mělo neplánované přerušování radioterapie
 - ❖ nebyl nalezený statisticky signifikantní rozdíl v lokální kontrole
 - ❖ doba přerušování radioterapie neměla efekt na výsledek léčby

Karcinom prostaty

- ❖ *Perez CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. Cancer J. 2004;10(6):349-56.*
 - ❖ 1083 pacientů léčených mezi lety 1970 a 1999
 - ❖ pacienti rozdělení dle doby léčby na 7 týdnů, 7-9 týdnů a více než 9 týdnů
 - ❖ po 10 ti letém sledování
 - ❖ T1c a T3 stádia bez rozdílů v přežití bez biochemického relapsu, u T2 bylo procento bez biochem relapsu 80-90 % u léčby kratší než 9 týdnů a 65% u léčby delší než 9 týdnů

Diagnózy s prokázaným vlivem celkové doby RT na výsledek léčby

3.1.1 External beam radiotherapy

Patients with the following tumours should not have their radical radiotherapy prolonged:

- Squamous cell carcinoma of the head and neck region^{9,35,37,38,90} (*grade B recommendation on level 2++ evidence*)
- Non-small cell carcinoma of lung (NSCLC)^{57,64,65,97} (*grade C recommendation*)
- Squamous cell carcinoma of the cervix^{13,14,55,59–63} (*grade D recommendation*)
- Small cell carcinoma of lung^{56,67} (chemoradiotherapy) (*grade D recommendation*).
- Squamous cell carcinoma oesophagus^{68–71} (*grade D recommendation*)
- Squamous cell carcinoma skin, vagina or vulva (*grade D recommendation*)
- Adenocarcinoma oesophagus⁶⁹ (*grade D recommendation*)
- Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumours (PNET)^{72–74} (*grade B recommendation on level 2++ evidence*)
- Patients with tumours with a short mass doubling time³² (*grade D recommendation based on level 4 evidence*).

Diagnózy s prokázaným vlivem celkové doby RT na výsledek léčby

3.1.2 Combined modality radiotherapy

Patients receiving brachytherapy plus external beam therapy should not have the combined overall treatment time prolonged:

- Squamous cell carcinoma of the cervix^{14,55,63} (*grade B recommendation*)
- Squamous cell carcinoma of the tongue¹² (*grade C recommendation*).

Diagnózy s méně jasným vlivem celkové doby RT na výsledek léčby

Patients with squamous cell carcinoma of the anus^{81–83} treated with chemoradiotherapy should not have their radical treatment prolonged by more than seven days (*grade C recommendation*).

Patients with adenocarcinoma of the breast^{22,23} receiving postoperative therapy over five weeks or more should not have their radical treatment prolonged by more than five days (*grade C recommendation*).

There is no evidence about prolongation of shorter (three-week) courses of radiotherapy for breast cancer. We recommend that treatment should not be prolonged by more than two days (*grade D recommendation*).

Patients with transitional cell carcinoma of the bladder^{77–80} (*grade D recommendation*).

Patients with carcinoma of the prostate^{84–87} (*grade D recommendation*).

Celková doba radioterapie nemá vliv na výsledek léčby

Patients being treated palliatively.⁸⁸ Overall time is less critical in achieving the desired palliative outcomes. Prolongation, which may occur because of intercurrent illness, may require compensation, particularly if longer than seven days.

Je důležité načasování přerušování v průběhu série radioterapie?

- ❖ přerušování na začátku či konci série radioterapie - prvních 28 dní radioterapie verzus později- efekt akcelerované repopulace nádorových buněk - přerušování v prvních 4 týdnech méně závažné ?

Je důležitý den přerušení v týdnu?

- ❖ vynechání radioterapie v pondělí či pátek (které prodlouží víkendovou pauzu o 33%) se zdá závažnější než v ostatních dnech (z dat na zvířecích modelech-neexistují data z klinických studií)

Možnosti kompenzace

- ❖ zásadní je předcházení možným přerušáním RT-radioterapie mimo plánované odstávky, poučit pacienta o nutnosti dodržení léčebného schématu, předcházení možným nežádoucím účinkům radioterapie jako nejdůležitější důvod pro přerušování radioterapie - (hygiena dutiny ústní u H&N karcinomů, protekce poradiační reakce na kůži u karcinomu prsů...)

Možnosti kompenzace

- ❖ převod pacienta na jiný kompatibilní lineární urychlovač
- ❖ ozáření pacienta o víkendu
- ❖ druhá denní frakce - s pauzou alespoň 6 hodin
- ❖ navýšení dávky na frakci
- ❖ zvýšení celkové dávky

Method	Benefit	Potential difficulty
1) Retain overall time and dose per fraction by treating on weekend days as necessary.	Overall time, fraction size, interfraction interval and therapeutic index maintained.	May not be feasible for gaps occurring near the end of a schedule.
2) Retain overall time and dose per fraction by treating twice daily as necessary.	Overall time and fraction size maintained.	Possible increase in late-normal tissue damage if many bi-daily fractions have to be used sequentially and/or if the daily interfraction intervals are all less than 6h.
3) Retain overall time by increasing dose per fraction for same number of post-gap days as there were gap days.	Overall time retained by accepting reduced number of fractions. Still utilises one fraction on each treatment day.	Not suitable for schedules which already use high dose per fraction. Therapeutic index adversely affected; ie, seeking equivalence for tumour control gives increase in late reactions. Seeking equivalence for late reactions leads to tumour underdosage.
4) Retain overall time by using smaller number of larger fractions after the gap.	Overall time retained. Still one fraction per day.	As above.
5) Accept that treatment extension is unavoidable and deliver extra fractions, using increased dose per fraction to minimise the extension duration.	Allows at least partial restoration of the prescribed schedule.	Therapeutic index adversely affected. Might require acceptance of both reduced tumour control and increased late effects.
6) As for 5 but use twice-daily fractions and a slightly longer treatment extension.	As above.	As for 5 but deterioration in therapeutic index may not be so marked.

Guidelines



RCCR

The Royal College of Radiologists

The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions,
Third edition, 2008

Závěry pro praxi

- ❖ přerušeni radioterapie negativně ovlivňuje výsledky radioterapie a to jak radikální tak adjuvantní, teleradioterapie i brachyterapie
- ❖ neplánované přerušeni radioterapie o 1 den snižuje pravděpodobnost lokální kontroly asi o 1-1,4%
- ❖ základem je snaha o omezení předvídatelných přerušeni
- ❖ ASARA principle: As Short As Reasonably Achievable
- ❖ kompenzaci přerušeni je nutné zvažovat individuálně s ohledem na celkový stav pacienta, záměr radioterapie a typ primárního nádoru
- ❖ existence lokálních standardů pro neplánovaná přerušeni radioterapie?

Děkuji za pozornost