

**GESTIÓ D'ATURADES DELS TRACTAMENTS RADIOTERÀPICS I
COMPENSACIÓ DE DOSI.**

Dr. Miquel Macià i Garau
Servei d'Oncologia Radioteràpica
Institut Càtala d'Oncologia.

Cada vegada existeix més evidència del efecte perjudicial sobre el control tumoral de les interrupcions dels tractaments radioteràpics. La hipòtesi es que un augment del temps total de tractament permet una repoblació accelerada de les cèl.lules clonogèniques supervivents, reduint la probabilitat de control tumoral local (3). Aquest efecte perjudicial està avui en dia ben demostrat pels tumors de cap i coll tractats amb radioteràpia exclusiva normofraccionada (1-16), amb split-course (17,18) o amb combinació de radioteràpia externa i braquiteràpia (19,20), pero també en aquells tractaments amb quimioteràpia d'inducció (24) y tractaments radioteràpics adjuvants postoperatoris (21-23). Fowler va revisar algunas series publicades de radioteràpia radical pels tumors de cap i coll per determinar la magnitud del factor temps que relaciona el control tumoral local amb el temps de protractió. Una significativa pèrdua de control tumoral amb l'allargament del temps de tractament va ser objectivada en 10 de les 12 sèries analitzades. La disminució mitja del control tumoral local va ser del 14% (rang: 3% al 25%) per setmana d'allargament (25). Una posta al dia d'aquest anàlisi trobà una disminució del control local del 1,7% per dia extra d'allargament del temps total de tractament pels tumors de cap i coll tractats per radioteràpia convencional i 1,5% per dia extra en els tractaments amb split-course (26).

El efecte advers de la prolongació del temps total de tractament ha sigut igualment demostrada pels tumor del cervix uterí (27-32). Una disminució del control local de 0,8% per dia extra va ser calculada per Fowler.(26).

També existeixen dades pels tumors de pulmó de cèl.lula no petita (33-35) amb una pèrdua de control local per dia extra d'allargament del tractament similar a la dels tumors de cap i coll (36).

Existeixen menys dades sobre l'efecte perjudicial del perllongament del temps total de tractament per altres localitzacions tumorals com el medulloblastoma (37,38), carcinoma del canal anal (39-42), càncer d'esòfag (43-45), càncer de vagina (46) o els estadis limitats dels tumors de pulmó de cèl.lules petites (47,48). Pel que fa als tumors de la bufeta urinària, existeixen dades controvertides. Maciejewski (49) va evidenciar una disminució del control tumoral amb l'allargament del temps de protracció, mentre que altres autors no varen poder establir-hi cap influència (50,51).

En càncer de pròstata, un tumor relativament poc proliferatiu, la durada total de tractament no sembla afectar els resultats clínics (52-54), malgrat que una publicació suggereix que la repoblació tumoral existent en un tractament excessivament prolongat pot ser clínicament rellevant (55).

En contrast amb les dades anteriors, s'ha prestat poca atenció al compliment dels esquemes radioteràpics en la pràctica clínica normal. Només un article publicat al 1988 per Lindberg s'adreça a aquesta qüestió(56). En aquest estudi, l'incidència global d'interrupcions dels tractaments radioteràpics va ser del 59,8% pels tractaments amb intenció curativa. La durada de les interrupcions variava segons les localitzacions tumorals però el 40% dels pacients analitzats tenien interrupcions superiors a 5 dies. Alguns altres articles analitzant el compliment dels esquemes radioteràpics, principalment pels tumors de cap i coll, han sigut publicats.

Les causes de les interrupcions dels tractaments radioteràpics han sigut poc analitzades en la literatura, i això probablement reflecteix la manca de coneixement de l'importància d'evitar-les (58).

Pels tumors de cap i coll, els anàlisis realitzats per calcular la dosi extra adicional per dia d'allargament del tractament per mantenir el mateix nivell de control tumoral, ha donat resultats homogenis, amb valors mitjans de 0,5-0,6 Gy/dia (26,58). Aquests valors de "time-dose trade-off" signifiquen que la prolongació de 3 o 4 dies dels temps de protractió hauria de ser compensada administrant una fracció extra de 2 Gy per mantenir el mateix nivell de control tumoral. Incrementar la dosi total no es l'única manera de compensar pels dies d'allargament. Existeixen altres mètodes per contrarestar l'efecte perjudicial de les prolongacions de la protractió. En resum, si l'interrupció es deguda a l'avaria d'una unitat de tractament, s'haurien de fer esforços per transferir els pacients a una altre unitat de caracteristiques similars.

Si això no es possible o si la causa de l'interrupció no es aquesta, les interrupcions curtes de un dia poden ser corretgides mantenint el temps total de tractament, la dosi total i la dosi per fracció, administrant la sessió perduda durant el cap de setmana o realitzant un bifraccionament qualsevol dia abans de la finalització del tractament. Si aquesta es la solució escollida, s'haurà de tenir especial cura en mantenir un temps mínim de 6 a 8 hores entre les fraccions. Un altre mètode de compensació, mantenint el mateix temps de protractió es incrementar la dosi per fracció del dia següent a l'interrupció puntual o distribuirla en les fraccions restants (utilitzant càlculs d'equivalència de dosi).

Finalment, l'últim mètode de compensació consisteix en augmentar la dosi total prescrita. El desavantatge dels dos darrers mètodes es l'increment del risc d'efectes tardans.

En conclusió, el no acompliment del temps total dels tractaments radioteràpics sembla ser un problema important en la pràctica clínica habitual i també en els assaigos clínics.

En conseqüència, s'haurien de posar esforços en evitar i compensar les interrupcions. Es

recomanen els següents consells i mides actives per mantenir el temps de protractió prescrit:

- Instruir a tots els professionals dels serveis sobre l'importància del temps total de tractament (cultura radiobiològica).
- Informar i instruir als pacients, emfatitzant en l'importància del tractament diari.
- Prescriure no només la dosi total i el fraccionament però també el temps de protractió.
- Iniciar els tractaments curatius en dilluns.
- No finalitzar mai un tractament en dilluns.
- Documentar les causes de les interrupcions.
- Planificar les revisions de les unitats de tractament (per exemple, no planificar una revisió en una setmana on existeixi un dia festiu).
- Planificar les revisions anuals de les unitats de tractament (es millor retrassar un inici de tractament que aturar-lo).
- Planificar els canvis de tècnica amb suficient antelació per acomplir amb l'organització interna.
- Planificar amb cura les combinacions de radioteràpia externa i braquiteràpia.
- Transferir els pacients a una segona unitat de tractament si existeixen interrupcions llargues inevitables. Idealment tenir una unitat de tractament substitutiva.
- No recomanar rutinariament interrupcions per toxicitat aguda. Desenvolopar criteris homogenis per la prescripció de descansos per toxicitat aguda.
- Oferir suport psicològic i d'infermeria per prevenir la toxicitat. Utilitzar medicació i mesures locals adequades. Planejar extraccions dentals abans dels tractaments. Col·locar sondes d'alimentació en els pacients amb odinodisfàgies induïdes, etc.
- Compensar interrupcions curtes tractant els pacients durant el cap de setmana o de forma bifracionada en el dia de després.

- Reportar en els informes de tractament, el temps total de tractament, les causes de interrupcions i mètodes de compensació.

Bibliografía

- 1.- Budihna M, Skrk J, Smid L, et al. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 1980; 156:402-408.
- 2.- Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complications rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:321-328.
- 3.- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27:131-146.
- 4.- Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. A multivariate primary tumor control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol* 1989; 14:265-277.
- 5.- Taylor JMG, Withers HR, Mendenhall WM. Dose-time considerations of head and neck squamous cell carcinomas treated with irradiation. *Radiother Oncol* 1990; 17:95-102.
- 6.- Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, et al. Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1197-1206.
- 7.- Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, et al. Elapsed treatment days: a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials-RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:13-20.
- 8.- Barton MB, TKeane TJ, Gadalla T, et al. The effect of treatment time and treatment interruption on tumor control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 23:137-143.
- 9.- Rudoltz MS, Benammer A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(5):767-772.
- 10.- Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG. Local control of the tonsil by radiation therapy: an analysis of patterns of fractionation in nine institutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:549-562.
- 11.- Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, et al. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41:203-207.
- 12.- Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* 1998; 48:165-173.
- 13.- Skladowski K, Law MG, Maciejewski B, et al. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration. *Radiother Oncol* 1994; 30:109-120.
- 14.- Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:319-329.
- 15.- van der Voet JCM, Keus RB, Hart AAM, et al. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:247-255.

- 16.- Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:229-236.
- 17.- Parsons JT, Bova FJ, Million RR. A re-evaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1645-1652.
- 18.- Overgaard M, Hjelm-Hansen M, Vendelbo JL, et al. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol* 1988; 27:147-161.
- 19.- Hoffstetter S, Marchal S, Peiffert D, et al. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinoma of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997; 45:141-148.
- 20.- Hosowkawa Y, Shirato H, Nishioka T, et al. Effect of treatment time on outcome of radiotherapy for oral tongue carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:71-78.
- 21.- Amdur RJ, Parson JT, Mendenhall WM, et al. Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:279-285.
- 22.- Milecki P, Kruk-Zagajewska A, Szmeja Z, et al. The influence of the duration of a break in the course of post-operative radiotherapy on the results of treatment with total laryngectomy due to cancer. *Otolaryngol Pol* 1997; 51(1):37-46.
- 23.- Langendijk JA, de Jong MA, Leemans ChR et al. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:693-700.
- 24.- Alden ME, O'Reilly RC, Topham A, et al. Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. 1996 *Radiology* 201:675-680.
- 25.- Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:457-467.
- 26.- Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 1996; 8:297-307.
- 27.- Fyles A, Keane TJ, Barton M and Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25(4):273-279.
- 28.- Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:391-398.
- 29.- Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas. A critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1051-1056.
- 30.- Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1301-1307.
- 31.- Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 30:1275-1288.
- 32.- Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35(2):107-117.

- 33.- Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from RTOG Protocol 83-13. *Cancer* 1992; 69:2744-2748.
- 34.- Cox JD, Pajak TF, Asbell et S, al. 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; 27:493-498.
- 35.- Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. The impact of overall treatment time on outcomes in radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28:11-19.
- 36.- Fowler JF and Chappell R. Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:516-517.
- 37.- DelCharco JO, Bolek TW, McCollough WM, et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:147-154.
- 38.- Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1581-1591.
- 39.- Constantinou EC, Daly W, Fung CY. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:651-657
- 40.- Ceresoli GL, Ferreri AJM, Corrido S, et al. Role of dose intensity in conservative treatment of anal canal carcinoma. *Oncology* 1998; 55:525-532.
- 41.- 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; 50:675-680.
- 42.- Graf R, Wust P, Hildebrandt B, et al. The impact of overall treatment time on local control in anal cancer treatment with radiochemotherapy. 44th ASTRO Meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54S:212.
- 43.- Kajanti M, Kaleta R, Kankaanranta L, et al. Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1017-1023.
- 44.- Girinsky T, Auperin A, Marsiglia H, et al. Accelerated fractionation in esophageal cancers: a multivariate analysis on 88 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:1013-1018.
- 45.- Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, et al. Esophageal cancer treated with radiotherapy: impact of total treatment time and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(5):1099-1105.
- 46.- Lee WR, Marcus RB, Sombeck MD, et al. Radiotherapy alone for carcinoma of the vagina: The importance of overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(5):983-988.
- 47.- Tomiak AT, Videtic GM, Stitt LW, et al. Treatment breaks caused by toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decrease survival and local control. Proceeding of the 42nd Annual ASTRO meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:325-326.
- 48.- Matthews C, Bogart J, White D, et al. Split course versus continuous thoracic radiotherapy for limited stage small cell lung cancer: A randomized phase III trial. Proceeding of the ASTRO 46th Annual Meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1):S203.
- 49.- Maciejewski B, Makewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991; 21:163-170.

- 50.- De Neve W, Lybeert MLM, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36:183-188.
- 51.- Moneen L, Voet HVD, de Nijs R, 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; 42:525-530.
- 52.- Lai PP, Shapiro SJ, Perez CA. Carcinoma of the prostate stage B and C: influence of duration of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17,S1:164.
- 53.- Lai PP, Perez CA, Shapiro SJ, et al. Carcinoma of the prostate stage B and C. Lack of influence of duration of radiotherapy on tumor control and treatment morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:561-568.
- 54.- Lai PP, Pilepich MV, Krall JM, et al. The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma: the Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:925-933.
- 55.- Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, et al. The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1377-1382.
- 56.- Lindberg RD, Jones K, Garner HH, et al. Evaluation of unplanned interruptions in radiotherapy treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:811-815.
- 57.- Khalil AA, Bentzen SM, Bernier J, et al. Compliance to the prescribed overall treatment time in five randomised controlled trials of altered radiotherapy fractionation in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. 19th Annual ESTRO Meeting. *Radiother Oncol* 2000;56-S1: S12.
- 58.- Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: A review of the human data. *Radiother Oncol* 1990; 19:219-235.