

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI I KIRURGJISË SË PËRGJITHSHME

DISERTACION

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

TEMA

RIRREZATIMI PAS TRAJTIMIT RADIOTERAPEUTIK

ME QËLLIM RADIKAL JO MË TABU

Disertanti

Elvisa Kozma

Udhëheqës Shkencor

Prof. Dr. Agim Sallaku

Tiranë, Tetor 2020



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI: KIRURGJI E PËRGJITHSHME

DISERTACION

I PARAQITUR NGA
ZNJ. ELVISA KOZMA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

TEMA:
RIRREZATIMI PAS TRAJTIMIT RADIOTERAPEUTIK
ME QËLLIM RADIKAL JO MË TABU

MBROHET MË DATË PARA JURISË:

Prof. Dr. BESIM BOÇI	Kryetar	
Prof. Dr. GJERGJI BELBA	Anëtar	(Oponent)
Prof. Asc. DHURATA TARIFA	Anëtare	(Oponente)
Prof. Asc. HELIDON NINA	Anëtar	
Prof. Asc. ENTON BOLLANO	Anëtar	

FALENDERIME

Në radhë të parë dëshiroj të shpreh një falenderim të veçantë dhe mirënjohje të thellë për Prof.Dr. Agim Sallakun, i cili me sygjërimet, këshillat dhe mbështetjen e vazhdueshme gjatë të gjitha fazave të këtij studimi ndihmoi në realizimin e tij. Do ta kujtojmë gjithmonë si një Profesor të respektuar dhe me vlera.

Gjithashtu dëshiroj të falenderoj të gjithë stafin mjekësor (onkolog, fizikant mjekësor, teknolog radioterapie) që dhanë kontributin e tyre në trajtimin e pacientëve të këtij studimi.

Falenderoj nga zemra edhe familjen time, përkrahja dhe ndihma e të cilëve ka luajtur një rol mjaft të rëndësishëm në ecurinë time profesionale.

Këtë punim ia dedikoj të gjithë pacientëve tanë që me kurajon dhe bashkëpunimin e tyre për një trajtim sa më efikas ndihmojnë në progresin e njohurive tona dhe të mjekësisë.

Faleminderit të gjithëve!

PËRMBAJTJA

LISTA E SHKURTIMEVE	VI
LISTA E TABELAVE	VII
LISTA E FIGURAVE	VIII
PARATHËNIE	1
KAPITULLI 1 – Rishikimi i Literaturës	3
1.1 Rirrezatimi dhe efekti i tij në indet normale	3
- Toleranca e indeve normale ndaj rirrezatimit	4
1.2 Fraksionimi i dozës në rirrezatim	12
- Hiperfraksionimi	13
- Hipofraksionimi	15
1.3 Rirrezatimi në konkomitancë me kimio preparatet	21
1.4 Volumet e trajtimit dhe efekti i teknologjisë në rirrezatim	27
- Volumet e trajtimit në radioterapi	28
- Saktësia e trajtimit në rirrezatim	29
- Teknikat e rrezatimit	30
KAPITULLI 2 – Rirrezatimi i pacientëve me tumore të kokë-qafës	34
- Abstrakt	34
- Hyrje	36
- Qëllimi	36
- Metodot dhe materialet	36
- Rezultatet	40
- Diskutimi	46
- Përfundimi	47
KAPITULLI 3 – Rirrezatimi i pacientëve me tumor rektal rekurent	51
- Abstrakt	51
- Hyrje	53
- Qëllimi	53

- Metodat dhe materialet	53
- Rezultatet	57
- Diskutimi	63
- Përfundimi	65
 KAPITULLI 4 – Rirrezatimi i pacientëve me metastaza kockore	 68
- Abstrakt	68
- Hyrje	70
- Qëllimi	70
- Metodat dhe materialet	71
- Rezultatet	74
- Diskutimi	76
- Përfundimi	78
 KAPITULLI 5 – Përfundime dhe Rekomandime	 82

LISTA E SHKURTIMEVE

BED - Doza Biologjike Ekuivalente

5-Fu – 5-Fluorouracili

FDG-PET – Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography

Fr- Fraksion

Gy- Gray (doza matëse e rrezatimit)

IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy

KPS – Karnofsky Performance Score

MRI – Magnetic Resonance Imaging

PET/CT – Positron Emission Tomography/Computed Tomography

SBRT- Stereotactic Body Radiotherapy

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

VMAT - Volumetric Arc Therapy

LISTA E TABELAVE

Tabela 2.1 Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar për tumore të kokë-qafës	37
Tabela 2.2 Prania e dhimbjes pas ritrajtimit sipas muajve të ndjekjes tek pacientët me tumore të kokë-qafës	45
Tabela 2.3 Efektet anësore akute të ritrajtimit tek pacientët me tumore të kokë-qafës	45
Tabela 3.1 Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar me kancer rektal rekurent	54
Tabela 3.2 Të dhënat e ritrajtimit tek pacientët e rirrezatuar me kancer rektal rekurent	56
Tabela 3.3 Ndjekja dhe përgjigja klinike pas ritrajtimit	57
Tabela 3.4 Testi i mbijetesës sipas niveleve të ndryshme të përgjigjes ndaj ritrajtimit	60
Tabela 4.1 Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar për metastaza kockore	72
Tabela 4.2 Efektet anësore akute tek pacientët e rirrezatuar për metastaza kockore	76

LISTA E FIGURAVE

Figura 1.2 Rezultatet e studimit EORTC 22791: Kontrolli lokoregional, Mbijetesë dhe Efektet anësore të vona të rrezatimit	14
Figura 1.3 Indeksi terapeutik. Indeksi terapeutik për trajtimin vetëm me radioterapi. Doza A ka probabilitet kurimi me toksicitet normal (p.sh.50% kurim vs <10% toksicitet). Nqs rrezatimi shoqërohet me radiosensibilizues probabiliteti i kurimit rritet (kurba e kurimit shtyhet majtas)	22
Figura 1.4 Volumi target: gross tumor volume (GTV); clinical target volume (CTV); planning target volume (PTV)	28
Figura 2.1 Imobilizimi i pacientëve me tumore të kokë-qafës nëpërmjet maskës termoplastike	38
Figura 2.2 Konturimi i PTV-së, shpërndarja e izodozave dhe fushat e rirrezatimit të një pacienti të ritrajtuar për cavum oris	39
Figura 2.3 Kurba Kaplan-Meier e kontrollit lokal të pacientëve të rirrezatuar me tumore të kokë-qafës	41
Figura 2.4 Kurba Kaplan-Meier për analizën e dozës së rirrezatimit në kontrollin lokal tek pacientët e ritrajtuar me tumore të kokë-qafës	42
Figura 2.5 Kurba Kaplan-Meier e mbijetesës së përgjithshme të pacientëve të rirrezatuar për tumore të kokë-qafës	42
Figura 2.6 Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të KPS në mbijetesën e përgjithshme	43
Figura 2.7 Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të gradës tumorale në mbijetesën e përgjithshme	44
Figura 2.8 Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të dozës së rirrezatimit në mbijetesën e përgjithshme	44

Figura 3.1 Imobilizimi i pacientëve me tumore rektal rekurent nëpërmjet bellystep-it	55
Figura 3.2 Konturimi i PTV, shpërndarja e izodozave dhe fushat e trajtimit tek një pacient me tumor rektal rekurent	56
Figura 3.3 Kurba Kaplan Meier e kontrollit lokal tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	58
Figura 3.4 Kurba Kaplan Meier e mbijetesës tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	59
Figura 3.5 Kurba Kaplan Meier e mbijetesës së përgjithshme sipas gradës tumorale tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	60
Figura 3.6 Mbijetesë e përgjithshme sipas përgjigjes ndaj ritrajtimit tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	61
Figura 3.7 Përgjigja ndaj ritrajtimit dhe mortaliteti sipas KPS tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	62
Figura 3.8 Efektet anësore akute dhe kronike tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent	63
Figura 4.1 Imobilizimi i pacientëve me metastaza kockore	73
Figura 4.2 Konturimi i PTV, shpërndarja e izodozave dhe fushat e trajtimit tek një pacient i rirrezatuar në regjionin vertebral cervical	73
Figura 4.3 Karnofsky performance score para dhe pas rirrezatimit tek pacientët e trajtuar me dozë unike dhe të multifraksionuar	75

PARATHËNIE

Përmirësimi i trajtimit tek pacientët me kancer ka rezultuar në përmirësim të mbijetesës dhe si rrjedhojë edhe në rritjen e mundësisë për të zhvilluar rekurenca loko-regionale apo tumore primare të dyta në zonat e rrezatuara më parë. Nevoja e ritrajtimit të këtyre pacientëve me qëllim kontrollin lokal apo përmirësimin e cilësisë së jetës ka çuar në rritjen e kërkesës për rirrezatim.

Përpara disa viteve kur përdorej akoma radioterapia 2-dimensionale, mundësia e rirrezatimit ishte pothuajse e pamundur si rezultat i pamundësisë së vlerësimit të saktë të shpërndarjes së dozës së rrezatimit në target (masën tumorale) si dhe në organet në risk.

Gjatë viteve të fundit, zhvillimi i teknologjisë në fushën e radioterapisë ka çuar në rritjen e mundësisë së ritrajtimit të pacientëve me tumore rekurente apo primare të dyta. Gjithashtu edhe numri i publikimeve përherë në rritje në lidhje me rirrezatimin ka qënë një evidencë mbështetëse për aplikimin e tij.

Megjithatë, duhet theksuar që rirrezatimi mbetet akoma një temë shumë komplekse pasi nuk egziston ende një konsensus në lidhje me të. Autorë të ndryshëm kanë raportuar eksperiencën e tyre, e cila ndryshon në qendra të ndryshme në varësi të mundësive teknologjike, aftësisë së personelit mjekësor si dhe protokollit të trajtimit të vetë institucionit.

Përmirësimi i trajtimit radioterapeutik në vendin tonë nëpërmjet aplikimit të radioterapisë 3-dimensionale si dhe përdorimit të Akseleratorit Linear i ofronte mundësinë pacientëve tanë, të cilët paraqisnin progres lokoregional apo tumore primare të dyta të rirrezatoheshin.

Duke qënë se ky opsion ritrajtimi nuk ju ishte ofruar më parë ketyre pacientëve, së bashku me Prof. Agim Sallakun menduam të kryenim këtë punim shkencor i cili do të pasqyronte eksperiencën tonë në lidhje me rirrezatimin.

Për kryerjen e këtij punimi u mbështetëm në literaturën egzistuese dhe eksperiencën e qendrave të tjera internacionale.

Ne shpresojmë që ky punim të shërbejë si një guidë për rirrezatimin e pacientëve me kancer në Shërbimin tonë si dhe të jetë një shtysë për kryerjen e studimeve të tjera në lidhje me këtë temë.

KAPITULLI 1

Rirrezatimi: Rishikimi i literaturës

1.1 Rirrezatimi dhe efekti i tij në indet normale

Abstrakt

Qëllimi i trajtimit radioterapeutik tek pacientët me kancer është vrasja e qelizave tumorale e cila çon në zvogëlimin apo zhdukjen e masës tumorale. Por gjatë këtij trajtimi mund të ndodhë edhe dëmtimi i qelizave të indeve të shëndosha në organizëm, dëmtim ky që shoqërohet me shfaqjen e efekteve anësore të hershme dhe të vona. Pikërisht, vlerësimi i mundësisë së shfaqjes së këtyre efekteve anësore përpara ritrajtimit të pacientit është mjaft i rëndësishëm me qëllim shmangien apo minimizimin e tyre si dhe ruajtjen e një cilësie jete sa më të mirë. Studimi i rikuperimit afatgjatë të dëmtimit të shkaktuar nga rrezatimi i parë ka ndihmuar në vlerësimin e mundësisë së rirrezatimit, qoftë ky me qëllim kurativ apo paliativ.

Rirrezatimi është një opsion ritrajtimi që po merret gjithnjë e më shumë në konsideratë nga mjekët onkologë, gjë të cilën e vërteton edhe numri gjithmonë e më shumë në rritje i publikimeve në lidhje me rezultatet e tij (1).

Marrja e vendimit për realizimin apo jo të rirrezatimit është një proces tepër kompleks, ku një rëndësi të veçantë ka vlerësimi i përfitimit prej tij dhe riskut të morbiditetit. Ky vlerësim mbështetet tek plani i parë i trajtimit (shpërndarja e izodozave të rrezatimit në indet normale, histograma doze-volum), doza e rrezatimit, intervali kohor midis dy rrezatimeve si dhe gjëndja e përgjithshme e pacientit. Por, gjithashtu duhen pasur parasysh që pacientët me kancer dallojnë midis tyre edhe nga karakteristikat biologjike të vetë tumorit, mosha, komorbiditetet apo trajtimet e ndryshme që kanë kryer (2,3). Kjo e bën edhe më të vështirë vlerësimin e tolerancës së indeve normale ndaj rirrezatimit duke na përballur me sfida të ndryshme që mund të na dalin gjatë këtij procesi.

Organe të ndryshme shfaqin efekte anësore të ndryshme ndaj rrezatimit. Indet normale me përgjigje akute ndaj rrezatimit në përgjithësi rikuperojnë brenda disa muajve dhe si rezultat mund ta tolerojnë rirrezatimin, ndërsa dëmtimet e vona që mund të fillojnë pas 3 muajve nga rrezatimi është më vështirë ti përcaktosh saktë. Të dhënat klinike kanë treguar se dëmtimet e vona të indeve normale vazhdojnë për shumë vjet duke e komplikuar kështu vendimmarrjen për kryerjen e rirrezatimit (4).

Parashikimi i riskut të toksicitetit për çdo pacient do të ndihmonte jashtë mase në përcaktimin e intensitetit të ritrajtimit (5).

Toleranca e indeve normale ndaj rirrezatimit

Lëkura dhe mukoza: Toleranca e lëkurës ndaj rirrezatimit vjen si rezultat i rikuperimit të epidermës nga dëmtimi i shkaktuar nga rrezatimi nëpërmjet ripopullimit të përshpejtuar dhe migrimit të qelizave nënë në zonën e rrezatuar, duke çuar kështu në restaurimin e numrit të qelizave origjinale dhe integritetit indor (6). Të dhënat klinike kanë treguar që kur efektet anësore nga rrezatimi në lëkurë dhe mukoza kanë qënë të tolerueshme, rirrezatimi është toleruar mirë, ndërsa kur trajtimi i parë ka shkaktuar dëmtime të rënda persistente, rirrezatimi tolerohet keq (7).

Në lidhje me efektet anësore të vona është parë që ato janë më të shpeshta dhe të pritshme tek pacientët e rirrezatuar me doza të larta (8). Shumica e efekteve të vona në lëkurë dhe mukoza pas rirrezatimit janë raportuar tek pacientët me tumore të kokë-qafës, dhe janë vënë re nekroza mukozale, osteoradionekroza apo fibroza cervikale (9). Studimet kanë treguar që faktori kryesor i komplikacioneve pas ritrajtimit është shkalla e dëmtimit nga rrezatimi i parë (10).

Intestini: Një nga studimet preklinike ka treguar që kriptet intestinale të cilat nuk ishin dëmtuar nga rirrezatimi ishin ndikuar pak ose aspak nga doza e rrezatimit të parë duke shfaqur kështu një tolerancë të mirë ndaj rirrezatimit (11). Rikuperimi i shpejtë i intestinit si dhe toleranca e tij ndaj ritrajtimit vjen si rezultat i kinetikës proliferative të shpejtë të vetë këtij organi.(12).

Të dhënat në lidhje me efektet anësore të vona në intestin janë studiuar më shumë tek pacientët e rirrezatuar për kancer rektal rekurrent. Pacientët e rirrezatuar me fraksionim normal (1.8-2Gy/fr) paraqisnin më shumë efekte anësore të vona si obstruksion intestinal, fistula, në krahasim me ato të trajtuar me hiperfraksionim (1.2 ose 1.25Gy/fr dy herë në ditë me interval jo më pak se 6 orë midis dy fraksioneve). Gjithashtu intervali kohor midis dy rrezatimeve më shumë se 24 muaj shoqërohej me një shkallë më të ulët të toksicitetit të vonë (13).

Pulmoni: Të dhënat e para në lidhje me tolerancën e pulmonit ndaj rirrezatimit janë marrë nga eksperimentet e kryera tek minjtë. Studiuesit sygjëruan që rirrezatimi mund të realizohej me rritjen e intervalit kohor nga rrezatimi fillestar. Kjo mundësohej nga stimulimi i proliferimit të qelizave pulmonare që kishin mbijetuar nga rrezatimi i parë kryesisht kapilarët endothelial dhe qelizat alveolare tipi II. Pas rirrezatimit me doza të ulta ndodhte një rritje e hershme e proliferimit të qelizave alveolare të tipit II që mund të kompensonte humbjen qelizore, ndërsa rirrezatimi me doza të larta çonte në shfaqjen e hershme të pneumonitit letal sidomos kur kryhej në intervale të shkurtra kohore. (14,15).

Megjithatë është e rëndësishme të theksohet që të dhënat eksperimentale nuk mund të barazvlerësohen me ato klinike ku vetëm një pjesë e pulmonit rrezatohet.

Të dhënat klinike kanë treguar që pulmonet rikuperohen qoftë edhe pjesërisht nga dëmtimi i shkaktuar nga rrezatimi dhe toksiciteti i gradës së lartë ka qënë i pazakontë

(16). Megjithatë duhet theksuar që mbijetesja jo e gjatë e këtyre pacientëve ka vështirësuar përcaktimin e saktë të dëmtimeve të vona.

Medula spinale: Studime të shumta eksperimentale janë kryer në lidhje me tolerancën e saj ndaj rirrezatimit. Këto studime kanë treguar që medula spinale ka mundësi rikuperimi pas rrezatimit. Pas 8 javësh është vënë re një rikuperim progresiv me kalimin e kohës por që nuk është asnjëherë i plotë (17). Një pjesë e dëmtimit okult e shkaktuar nga rrezatimi i parë përmirësohet brenda 2 viteve (18). Tek njerëzit është parë që rrezatimi me dozë 46Gy në 2Gy për fraksion tolerohej mjaft mirë me një risk 5% për të zhvilluar mielopati (19). Këta pacientë mund të rirrezatohen me gjysmën e dozës së parë 23-24Gy në 2Gy për fraksion, 1 ose 2 vjet më vonë (50% tolerancë) (20). Një studim tjetër i kryer nga Nieder dhe kolegët pati si qëllim të vlerësonte riskun e zhvillimit të mielopatisë si pasojë e rirrezatimit bazuar në intervalin kohor, dozën kumulative dhe prezencën apo jo të ndonjë trajtimi që ndikonte në një ekspozimin më të lartë të medulës spinale. Ky studim tregoi që intervali kohor midis dy rrezatimeve më pak se 6 muaj dhe doza e rrezatimit më shumë se 50Gy në 2Gy për fraksion në njërin nga dy rrezatimet rriste rikun e zhvillimit të mielopatisë. Pacientët me risk të ulët (intervali kohor midis rrezatimeve >6 muaj dhe BED (doza biologjike ekuivalente) $\leq 135.5 \text{ Gy}_2$) kishin më pak se 5% mundësi për të zhvilluar mielopati, ndërsa ata me risk mesatar (intervali kohor midis rrezatimeve <6 muaj ose BED $\geq 135.5 \text{ Gy}_2$), afërsisht 25% (21).

Zemra: Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të vlerësuar tolerancën e zemrës ndaj rirrezatimit. Në një studim preklinik u vu re që doza e tolerancës kardiake ndaj rirrezatimit përcaktohej si doza që shkaktonte humbjen e më pak se 50% të funksionit kardial në gjysmën e kafshëve të trajtuara. Ajo mbetej pothuajse e pandryshuar gjatë gjashtë muajve të parë dhe binte në mënyrë sinjifikative pas këtij intervali kohor, dhe rritjes së dozës së rrezatimit primar (22). Megjithatë do jenë të dhënat klinike ato që do të mund të na japin një informacion më të saktë dhe më të detajuar në të ardhmen.

Veshkat: Ato njihen të jenë ndër organet më radiosensitive. Studimet preklinike në lidhje me tolerancën e veshkave ndaj rrezatimit kanë treguar që toksiciteti shtohet me kalimin e kohës në vend që të rikuperohet (23). Dëmtimi i cili varet në mënyrë progresive nga doza mund të shfaqet klinikisht pas një kohe të gjatë (të paktën 7 vjet nga rrezatimi), sidomos pas dozave të ulta të rrezatimit (24). Bazuar në këto të dhëna

është më se e kuptueshme që rirrezatimi pas rrezatimit me doza të larta nuk është i mundur. Megjithatë nuk egzistojnë as të dhëna të qarta në lidhje me qëndrimin që duhet mbajtur në rastet kur veshkat janë rrezatuar me doza të ulëta dhe brenda limiteve të tyre të tolerances, pasi progresi i ngadaltë i këtij dëmtimi vështirëson matjen e saktë të tij. Mos prezenca e disfeksionit renal përpara rirrezatimit, qoftë edhe shumë vite pas rrezatimit të parë nuk përjashton mundësinë e një dëmtimi latent ose residual nga trajtimi i parë. Të dhënat histologjike sygjerojnë që dëmtimi vaskular është përgjegjës për dëmtimin afatgjatë, ndërsa dëmtimi tubular është përgjegjës për dëmtimin më të hershëm (25). Bazuar në këto të dhëna, duhet të kemi parasysh që të tregojmë kujdes shumë të veçantë në rastet kur veshkat mund të rirrezatohen dhe funksioni i tyre kërkohet të ruhet. Gjithashtu dozat renale për fraksion të jenë sa më të ulëta të mundshme me qëllim evitimin e dëmtimit të tyre.

Vezika urinare: Reaksionet akute të vezikës urinare që shfaqen me rritjen e frekuencës së urinimit ndodhin si pasojë e ndryshimeve në metabolizmin e prostaglandinave nga rrezatimi duke shkaktuar hiperemi dhe edemë të mukozës (26). Dozat e ulëta të rrezatimit të parë nuk ndikojnë shumë në kohën e shfaqjes së dëmtimeve nga rirrezatimi pasi stimuli proliferativ është i vogël. Ndërsa dozat e larta të rrezatimit shkaktojnë efekte anësore që do të kërkonin intervale rikuperimi më të gjata. Ajo që u vu re ishte që pas një intervali kohor toleranca e rikuperimit zvogëlohej si pasojë e mbivendosjes së përgjigjes ndaj dëmtimeve të hershme të rirrezatimit dhe instalimit të dëmtimeve të vona të rrezatimit të parë. Proliferimi kompensator që me sa duket përshpejton shfaqjen e dëmtimeve të hershme nga rirrezatimi, nuk pakëson shfaqjen e dëmtimeve të vona. Pra dëmtimi epitelial megjithëse lidhet me dëmtimet e hershme nuk është shkaktari i dëmtimeve të vona. Ato mund të shkaktohen nga dëmtimi vaskular dhe fibroza (27).

Përfundim

Bazuar në studimet preklinike dhe klinike që vlerësuan tolerancën e organeve kryesore të organizmit në lidhje me rirrezatimin mund të themi që ai duhet marrë në

konsideratë vetëm nëse toleranca e këtyre organeve nuk është tejkaluar nga rrezatimi i parë.

Performanca e pacientit së bashku me sëmundjet e tjera shoqëruese duhen vlerësuar me kujdes me qëllim evitimin e morbiditetit dhe përkeqësimit të cilësisë së jetës.

Duhet theksuar gjithashtu që rezultatet e studimeve preklinike jo gjithmonë janë të ngjashme me ato klinike duke pasur parasysh heterogjenitetin e vetë tumorit si dhe një sërë faktorësh të tjerë që lidhen me vetë pacientin.

Nga ana tjetër edhe vetë zhvillimi i teknologjisë në radioterapi ka bërë të mundur një trajtim gjithnjë e më të saktë, me një mbrojtje më të mirë të organeve të shëndosha. Ky zhvillim i teknologjisë kërkon edhe një rivlerësim të tolerancës ndaj rirrezatimit.

Në të ardhmen mundësia e parashikimit të riskut të toksicitetit do të jetë një ndihmë e madhe për përcaktimin optimal të intensitetit të rirrajtimit. Prandaj studimet klinike prospektive duhen inkurajuar për zgjidhjen sa më shpejt të këtyre paqartësive.

Referenca

1. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. *Am J Cancer Res* 2013,3,152-158.
2. Rosemary Y, Margaret N, Lynn AG, Richard J, Brenda K, Jerome W. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. *JAMA*. 2001;285,885-892
3. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and Tumor Characteristics Associated With Increased Mortality in Young Women (< or =40 Years) With Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2009,1;100,248-51
4. Lee AW, Law SC, Ng SH, Chan DK, Poon YF, Foo W, Tung SY, Cheung FK, Ho JH, Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1992,65,918–928
5. Alsner J, Andreassen CN, Overgaard J, Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy *Semin Radiat Oncol* 2008,18,126-135
6. Dörr W. Three A's of repopulation during fractionated irradiation of squamous epithelia: Asymmetry loss, Acceleration of stem-cell divisions and Abortive divisions. *Int J Radiat Biol*, 1997,72,635-43.
7. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2006,78,306-312
8. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, Lambert D, Petrella T, Barillot I, Naudy S, Horiot JC, Maingon P. Ultimate results of radiation therapy for T1–T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004,15,58,1128-1134
9. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Mamelle G, Janot F, Julieron M, Leridant AM, Marandas P, Armand JP, Schwaab G, Luboinski B, Eschwege F, Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998,16,3556-3562
10. Lee AW, Foo W, Law SC, Peters LJ, Poon YF, Chappell R, Sze WM, Tung SY, Lau WH, Ho JH, Total biological effect on late reactive tissues following

- reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000,1,46,865-872
11. Reynaud A, Travis EL. Late effects of irradiation in mouse jejunum. *Int J Radiat Biol* 1984, 46,125-134
 12. Rijke RP, Plaisier H, Hoogeveen AT, Lamerton LF, Galjaard. The Effect of Continuous Irradiation on Cell Proliferation and Maturation in Small Intestinal Epithelium. *Cell Tissue Kinet.*1975,8,441-453.
 13. Mohiuddin M, Marks G, Marks J, Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma.*Cancer* 2002,95,1144–1150
 14. Field SB, Hornsey S, Kutsutani Y. Effect of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair *BrJ Radio* 1976,149,700-707
 15. Travis EL, DownJD, Repair in mouse lungs after split doses of X-rays. *Radiat Res* 1981,87,166-174
 16. Tada T, Fukuda H, Matsui K,Hirashima T, Hosono M,Takada Y, Inoue Y, Non-small-cell lung cancer: reirradiation for loco-regional relapse previously treated with radiation therapy. *Int J Clin Oncol* 2005,10,247–250
 17. Ruifrok ACC, Kleiboer BJ, van der Kogel AJ, Reirradiation tolerance of the immature rat spinal cord. *Radiother Oncol* 1992,23,249–256
 18. Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE, Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001,50,1013–1020
 19. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE, Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010,76,S42–49
 20. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, Molls M, Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002,52,1288–1292
 21. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M, Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 66,1446–1449
 22. Wondergem J, van Ravels FJ, Reijnart IW, Reirradiation tolerance of the rat heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996,36,811–819
 23. Stewart FA, Oussoren Y, van Tinteren H, Bentzen SM, Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int J Radiat Biol* 1994,66,169–179

24. Dewit L, AnningaJK, Hoefnagel CA, Radiation injury in the human kidney. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990,19,977-983
25. Basile D,Anderson M, Sutton T, Pathophysiology of Acute Kidney Injury Compr Physiol. 2012,2,1303–1353
26. Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1998,59,415-422
27. Stewart FA, Oussoren Y, Luts A, Long-term recovery and reirradiation tolerance of mouse bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990,18,1399–1406

1.2 Fraksionimi i dozës në rirrezatim

Abstrakt

Qëllimi i këtij kapitulli është të tregojë tipet e ndryshme të fraksionimit të përdorura gjatë rirrezatimit si dhe efektin e tyre tek pacientët me tipe të ndryshme tumoresh. Shumica e studimeve të kryera janë retrospektive apo prospektive të vogla dhe me një fuqi statistikore të limituar. Gjithashtu përfshirja në këto studime e një grupi heterogjen pacientësh të cilët janë rirrezatuar për rilaps lokal, regjional apo tumore primare të dyta, me qëllim kurativ apo paliativ, ka treguar që të dhënat e deritanishme janë akoma të pamjaftueshme për të ndërtuar linja guidë të rirrezatimit. Studimet prospektive të randomizuara janë ato që do të përcaktojnë tipin më të saktë të fraksionimit në rirrezatim si dhe do të krijojnë shtyllat bazë të linjave guidë.

Zhvillimi i radiobiologjisë mundësoi fraksionimin e dozës totale të rrezatimit me qëllim një kontroll më të mirë lokal dhe toksicitet më të ulët të indeve normale në krahasim me dozën unike. Rioksigjenimi i qelizave tumorale dhe paraqitja e tyre në faza të ciklit qelizor të ndjeshme ndaj rrezatimit kontribuon në rritjen e kontrollit lokal ndërsa distanca kohore midis fraksioneve krijon mundësinë e rikuperimit të dëmtimit subletal dhe ruajtjen më të mirë të indeve normale (1,2). Mirëpo nga ana tjetër edhe zgjatja e kohës totale të trajtimit mund të çojë në ripopullimin e qelizave tumorale dhe si rezultat mund të jetë në dëm të pacientit. Prandaj për një trajtim sa më efikas lindi nevoja e mirëpërcaktimit të dozës për fraksion dhe asaj totale. Bazuar në të dhënat klinike, fraksionimi 1.8-2Gy, 5 herë në javë u përcaktua si fraksionimi standard (3). Përdorimi i fraksionimeve të ndryshme nga ai standard si doza më të ulëta se 2Gy për fraksion por me një numër total fraksionesh më të lartë (hiperfraksionimi) apo i atyre me doza më të larta se 2Gy për fraksion por me një numër total fraksionesh më të ulët (hipofraksionimi) se ai standard u pa me mjaft interes nga studiuesit, sidomos në rirrezatim.

Hiperfraksionimi

Studimet e kryera bazuar në ekuacionin linear-kuadratik (i cili mendohet të llogarisë numrin e qelizave të vrara për një dozë të dhënë rrezatimi) treguan që nëse ulet doza për fraksion më pak se 1.8Gy dhe rritej numri total i fraksioneve (2 fraksione më pak se 1.8Gy 2 herë në ditë me distancë kohore jo më pak se 6 orë nga njëri tjetri) mund të sigurohej një ruajtje më e mirë e organeve të shëndosha nga efektet toksike të rrezatimit (4,5). Tumori në bazë të ekuacionit linear kuadratik është vënë re që në përgjithësi është i ngjashëm me indet normale akute ku dëmtimi letal nga rrezatimi është më i madh se ai subletal dhe si rezultat përgjigja ndaj rrezatimit është proporcionale me dozen totale dhe nuk varet nga doza për fraksion (6). Aplikimi i dozave më të ulëta për fraksion nuk do të ndikonte në ruajtjen e qelizave tumorale dhe do të ishte një opsion i mirë për ruajtjen e indeve normale me përgjigje të vonë. Ky ndryshim midis qelizave tumorale dhe atyre të indeve të shëndosha me përgjigje të vonë mendohet se shkaktohet nga diferenca në kapacitetin e rikuperimit të dëmtimit subletal midis dy fraksioneve (7). Pra qëllimi i hiperfraksionimit ishte të rriste dozën totale në krahasim me fraksionimin standard duke çuar në rritjen e kontrollit lokal pa

shkaktuar rritje të komplikacioneve të vona. Distanca midis dy fraksioneve të së njëjtës ditë nuk duhet të jetë më pak se 6 orë, për arsye të rikuperimit jo të plotë të dëmtimit (8).

Klinikisht hiperfraksionimi është testuar në dy studime kryesore tek pacientët me karcinomë skuamoqelizore të kokë-qafës (EORTC 22791 dhe RTOG 9003). Rezultatet e studimit të EORTC 22791 të cilat janë paraqitur në figurën 1.2 tregojnë që trajtimi i hiperfraksionuar (70 fraksione nga 1.15Gy me interval kohor midis fraksioneve 4-6 orë deri në dozën totale 80.5Gy) shfaqte të njëjtën incidencë të toksicitetit të vonë në krahasim me fraksionimin normal (70Gy në 35 fraksione për të njëjtin interval kohor prej 7 javësh), por dhënia e një doze totale më të lartë nëpërmjet hiperfraksionimit mundësonte një rritje të kontrollit lokal. Gjithashtu u vu re edhe një mbijetesë më e gjatë tek pacientët e trajtuar me hiperfraksionim por kjo nuk pati sinjifikancë statistikore (9).

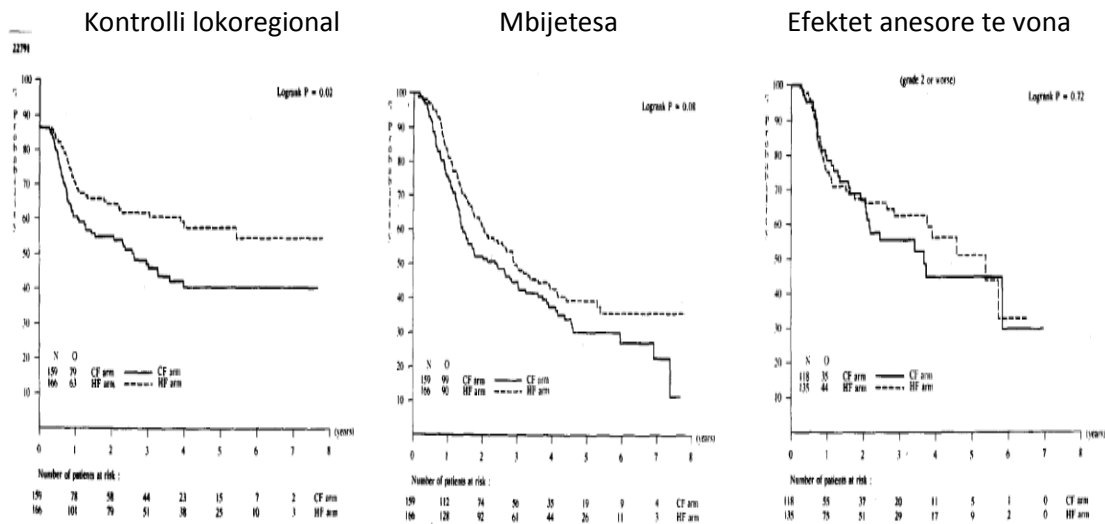


Figura 1.2 - Rezultatet e studimit EORTC 22791: Kontrolli lokoregional, Mbijetesë dhe Efektet anësore të vona të rrezatimit

Studimi RTOG 9003 tregoi një rritje të kontrollit lokal tek pacientët e trajtuar me hiperfraksionim (68 fr nga 1.2Gy 2 herë në ditë me një interval kohor prej 6 orësh deri në dozën totale 81.6Gy) krahasuar me fraksionimin normal (35 fr nga 2Gy/fr deri në dozën totale 70Gy). Nuk u vu re ndonjë rritje sinjifikative e mbijetesës tek pacientët e trajtuar me hiperfraksionim por u vu re një rritje sinjifikative e toksicitetit të vonë të gradës së 3 (10). Të dy këto studime konfirmuan që kontrolli lokal rritet me rritjen e dozës totale nëpërmjet hiperfraksionimit por ndërsa studimi i EORTC tregoi që kjo rritje nuk shoqërohej me rritje të toksicitetit të vonë, studimi i RTOG tregoi që nuk ndodh gjithmonë kështu. Përfitimi nga trajtimi i hiperfraksionuar është debatuar shumë dhe faktorë të ndryshëm që ndikojnë në rritjen e toksicitetit të vonë janë konstatuar si psh distanca kohore prej 6 orësh midis dy fraksioneve ditore në disa raste mund të jetë e pamjaftueshme për riparimin komplet të dëmtimit të shkaktuar, apo doza totale javore më e lartë mund të shkaktojë një dëmtim më të madh të indeve normale (11).

Në lidhje me rirrezatimin, tek pacientët që trajtohen me qëllim paliativ toksiciteti i vonë i shkaktuar nga ritrajtimi mund të mos vihet re klinikisht gjatë mbijetesës së tyre, por tek pacientët e ritrajtuar me qëllim kurativ duhet treguar kujdes i veçantë me qëllim evitimin e efekteve anësore që prishin cilësinë e jetës apo mund të rezultojnë fatale për pacientin.

Hipofraksionimi

Në ditët e sotme zhvillimi i teknologjisë si në marrjen e imazheve më cilësore ashtu edhe në teknikat e trajtimit me radioterapi kanë çuar në pakësimin e volumit të rrezatimit, mbrojtjen më të mirë të organeve të shëndosha si dhe në shpërndarjen më të mirë e homogjene të dozës së rrezatimit (12). Pikërisht ky zhvillim ka bërë të mundur edhe përdorimin e hipofraksionimit për rirrezatimin e pacientëve me sëmundje në progres (13,14). Hipofraksionimi nënkupton dozë më të madhe për fraksion se 2Gy por reduktim të numrit total të fraksioneve dhe dozës totale. Në ekuacionin linear-kuadratik në përgjithësi tumori ka një raport α/β (α përfaqëson vrasjen lineare qelizore ndërsa β atë kuadratike) më të lartë nga ai i indeve normale me përgjigje të vonë. Studime klinike të randomizuara kanë treguar efikasitetin e

hipofraksionimit në trajtimin e tumoreve me një raport α/β të ulët (15,16). Hipofraksionimi i moderuar me doza për fraksion më të larta se 2.5Gy po përdoret normalisht me qëllim kurativ në shumë qendra onkologjike. Për të ulur riskun e dëmtimit të indeve normale me përgjigje të vonë përdoren doza totale lehtësisht më të ulëta në krahasim me ato që do të përdreshin gjatë fraksionimit normal (17,18).

Rrezatimi me doza të mëdha unike apo hypofraksionimi në pak fraksione me doza të mëdha është aplikuar tek pacientët me qëllim paliativ apo tumore të vogla, si dhe në studime klinike (19,20).

Radioterapia e hipofraksionuar paliative ka një kontroll simptomatologjik të krahasueshëm me atë të fraksionimit normal por është më e favorshme për pacientin dhe më kosto-efektive (19).

Avantazhet e hypofraksionimit duhen peshuar kundrejt efekteve anësore të vona që mund të shkaktojnë, prandaj duhet të përdoret me kujdes derisa studimet klinike të vërtetojnë totalisht përfitimin terapeutik prej tij në krahasim me fraksionimin normal. Një studim Kanadez ka treguar që radioterapeutët preferojnë më shumë të përdorin brakiterapinë apo teknikat më të fundit të rrezatimit të jashtëm për të aplikuar hipofraksionimin tek pacientët që kanë nevojë për rirrezatim (21).

Përfundim

Studimet në lidhje me rirrezatimin kanë treguar që hiperfraksionimi ka qenë skema më e preferuar nga radioterapeutët për ritrajtimin e pacientëve me sëmundje rekurente apo tumore primare të dyta brenda fushës së rrezatimit. Megjithatë duhet theksuar që studimet në lidhje me rirrezatimin janë studime retrospektive apo prospektive me numër jo të madh pacientësh dhe me një popullatë heterogjene në krahasim me studimet që lidhen me rrezatimin primar.

Gjithashtu implementimi i teknologjisë së re në rirrezatim, që eviton rrezatimin e volumeve të mëdha të indeve të shëndosha kërkon kryerjen e studimeve të randomizuara të cilat do të krahasojnë tipet e ndryshme të fraksionimit dhe do të përcaktojnë atë që mundëson përfitimin më të madh.

Aktualisht nuk disponohen të dhëna të mjaftueshme për të përcaktuar fraksionimin e duhur në rirrezatim i cili ul riskun e efekteve anësore.

Referenca

1. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. C/in. Radiol.1969, 20,1-7
2. Hellman S, Cell kinetics, models, and cancer treatment—some principles for the radiation oncologist. Radiology 1975,114,219–223
3. Ellis F. Nominal standard dose and the ret. British Journal of Radiology,1971,44,101-108
4. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 1989,62,679-694.
5. Withers HR, Peters LJ, Thames HD, Fletcher GH, Hyperfractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982,8,1807–1809
6. Barendsen, G. W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1982,8,1981-1997.
7. Yaes RJ, Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989,17,901-905
8. Joiner MC, Hyperfractionation and accelerated radiotherapy. In: Steel GG (ed) Basic clinical radiobiology. Arnold Publishers, London, 1993,65–71
9. Horiot JC, Le Fur R, NGuyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992, 25,231-241.
10. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000,48,7-16.
11. Baumann M, Bentzen SM, Ang KK, Hyperfractionated radiotherapy in head and neck cancer: a second look at the clinical data. Radiother Oncol 1998,46,127-130.

12. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008,63,511–519
13. De Los Santos J, Popple R, Agazaryan N, Bayouth JE, Bissonnette JP, Bucci MK, Dieterich S, Dong L, Forster KM, Indelicato D, Langen K, Lehmann J, Mayr N, Parsai I, Salter W, Tomblyn M, Yuh WT, Chetty IJ et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013,87,33-45.
14. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010, 28,3048–3053
15. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003,55,943-955
16. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006, 7, 467-471.
17. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman CL. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010,362,513-520.
18. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold J. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013,14,1086-1094.

19. Hoskin P, Rojas A, Fidarova E, Jalali R, Mena Merino A, Poitevin A, Oucrif S, Abdelwahab S, Kochbati L, Plieskiene A. IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2015,116, 10–14
20. Davis SW, Rahn III DA, Sandhu AP, Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): current concepts and future directions. *Transl Cancer Res* 2014,3,303-312
21. Joseph KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N, Parliament M, Wu J, Ghosh S, Tai P, Lian J, Levin W. Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008,72,1523–1529

1.3 Rirrezatimi në konkomitancë me kimiopreparatet

Abstrakt

Qëllimi i këtij kapitulli është të tregojë rëndësinë e trajtimit të kombinuar me radiokimioterapi. Në rirrezatim duhet treguar shumë kujdes në lidhje me toksicitetin e indeve normale, të cilat si pasojë e trajtimeve të mëparshme mund të kenë një kapacitet funksional jo të plotë. Studimet e kryera sidomos tek pacientët me tumore të kokë-qafës apo të rektumit kanë treguar që shtimi i kimiopreparateve në konkomitancë me rirrezatimin ka çuar në rritje të vrasjes së qelizave tumorale pa rritje problematike të toksicitetit dhe si rezultat në përmirësimin të indeksit terapeutik. Megjithatë kombinimi i rirrezatimit me kimiopreparatet është akoma në fillimet e tij dhe i komplikuar. Studimet prospektive të randomizuara janë ato që do të na japin një tablo me të qartë të përfitimit nga ky trajtim i kombinuar.

Trajtimi i kombinuar me radiokimioterapi ka qënë një hap i rëndësishëm drejt një trajtimi më efikas dhe kurativ. Ky trajtim është parë të jetë superior në krahasim vetëm me rrezatimin si në drejtim të përgjigjes tumorale ashtu edhe në lidhje me mbijetesën e pacientit (1).

Vitet e fundit kimiopreparate të reja janë zbuluar dhe aplikuar në praktikën klinike. Ato fokusohen në procese që janë të çrregulluara vetëm në qelizat tumorale dhe nuk shkaktojnë të njëjtat efekte anësore në qelizat normale siç mund të ndodhë me kimiopreparatet tradicionale, prandaj po tërheqin gjithnjë e më shumë interesin e onkologëve (2).

Në rirrezatim është shumë e rëndësishme vrasja e sa më shumë qelizave tumorale dhe ruajtja e sa më shumë qelizave normale duke qënë se si pasojë e trajtimeve të mëparshme një pjesë e indeve apo organeve të trajtuara kanë funksion të kompromentuar. Preparatet të cilat ndihmojnë rirrezatimin në vrasjen e qelizave tumorale pa rritur në shkallë të lartë toksicitetin tek qelizat normale kanë çuar në rritjen e indeksit terapeutik (figura 1.3) (3).

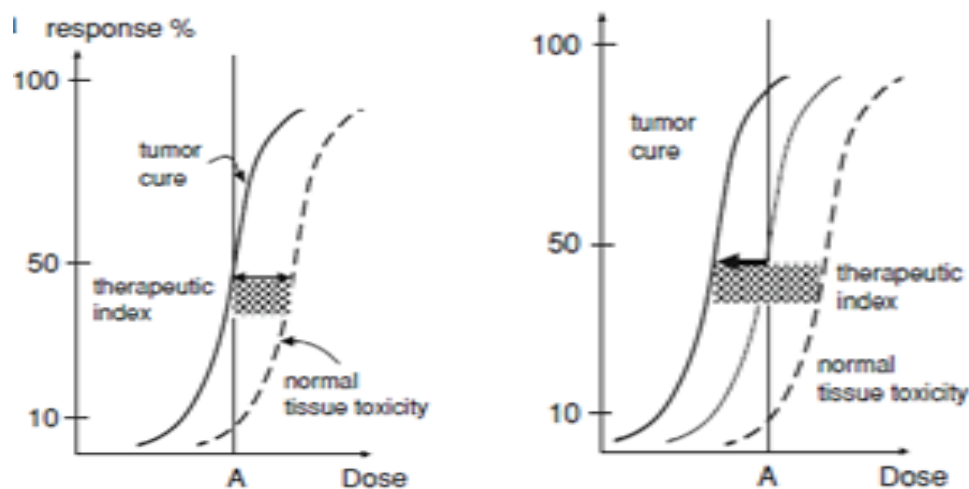


Figura.1.3 - Indeksi terapeutik. Indeksi terapeutik për trajtimin vetëm me radioterapi.

Doza A ka probabilitet kurimi me toksicitet normal (p.sh.50% kurim vs <10% toksicitet). Nqs rrezatimi shoqërohet me radiosensibilizues probabiliteti i kurimit rritet (kurba e kurimit shtyhet majtas)

Megjithëse studime të ndryshme kanë raportuar në lidhje me kombinimin e rirrezatimit me kimiopreparatet (4,5) mungesa e studimeve prospektive të randomizuara ka çuar në nivele aplikimi të ndryshme në praktikën klinike.

Në një studim kanadez u vu re që vetëm 28% e onkologëve që ju përgjigjën pyetësorit përdornin kimioterapinë në konkomitancë me rirrezatimin në rastet e tumoreve kimiosensitive, ndërsa 43% nuk e rekomandonin dhe 30% nuk ishin akoma të sigurtë (6).

Duke pasur parasysh toksicitetin që mund të shkaktojë rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë, preferohen të aplikohen kimioparate që kanë mënyrë veprimi të ndryshme nga ato të përdorura më parë dhe sa me pak toksike (7).

Dëmtimi i zinxhirëve të ADN është mekanizmi kryesor i veprimit të rrezatimit (8). Të dhënat kanë treguar që dëmtimi i një zinxhiri ADN nga rrezatimi në afërsi të dëmtimit të ADN të shkatëruar nga kimioparateve çon në një frenim të dyfishtë të riparimit të dëmtimit dhe si rezultat në një rritje të numrit të qelizave të vrara (9,10).

Rirrezatimi i kombinuar me kimioterapinë është praktikuar më shumë tek pacientët me tumore të kokë-qafës dhe ato rektal.

Tek pacientët me tumore të kokë-qafës përfitimi nga trajtimi i kombinuar ishte më i theksuar për kimioparateve me bazë platini (11).

Rirrezatimi i pacientëve me kancer të rektumit në përgjithësi aplikohet në konkomitancë me kimioterapinë që mund të jetë infuzion i vazhdueshëm i 5-Fu apo alternativa më e re me tableta Capecitabine. Sasia e 5-Fu në ADN korrelohet direkt me efektin radiosensibilizues (10).

Në ditët e sotme interes po paraqet individualizimi i trajtimit bazuar në parashikimin e përgjigjes ndaj ritrajtimit dhe toksicitetin e indeve normale duke qenë se ndryshimet indore si pasojë e trajtimeve të mëparshme e bëjnë edhe më kompleks ritrajtimin.

Përfundim

Megjithëse kombinimi i kimioparateve me rrezatimin ka treguar efekte pozitive në trajtimin e pacientëve me kancer, bashkëveprimi i tyre me rirrezatimin mbetet akoma për tu studiuar dhe kuptuar më mirë. Kryerja e studimeve prospektive të randomizuara për gjetjen e skemave më të mira të bashkëveprimit të kimioparateve me rirrezatimin është më e komplikuar nga ana klinike duke marrë parasysh

heterogjenitetin tumoral, intervalet kohore të ndryshme të ritrajtimit si dhe volumet e ndryshme të rirrezatimit.

Në ditët e sotme disponohet një gamë më e gjerë kimio preparatesh si dhe një teknologji më e avancuar në radioterapi, të cilat do të na ndihmojnë për të përcaktuar skemat më të mira të ritrajtimit.

Referenca

1. Rubin Ph, Carter S, Combination Radiation Therapy and Chemotherapy: A Logical Basis for Their Clinical Use, CA: A Cancer Journal For Clinicians, 1976,26,5
2. Nieder C, Milas L, Ang KK. Modification of radiation response: cytokines, growth factors, and other biological targets. Springer, Berlin. 2003,284
3. Nieder C, Eisbruch A. Therapeutic Ratio of Reirradiation with Cytotoxic Drugs and Other Response-Modifying Agents. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011,37-57.
4. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R, Ang KK. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2008,30,281–288
5. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C, Wenzel C, Kretschmer M, Bastian C. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. Radiat Oncol 2008,3:28
6. Joseph KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N, Parliament M, Wu J, Ghosh S, Tai P, Lian J, Levin W. Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008, 72,1523–1529
7. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson K, Witt ME, Dekker A, Kocherginsky M, Weichselbaum RR, Chen HX, Vokes EE. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. J Clin Oncol. 2008,26,1732–1741
8. Steel GG From targets to genes: a brief history of radiosensitivity. Phys Med Biol. 1996,41,205–222
9. Yang LX, Douple EB, O'Hara JA, Wang HJ. Production of DNA double-strand breaks by interactions between carboplatin and radiation: a potential mechanism for radiopotential. Radiat Res. 1995,143,309–315
10. Lawrence TS, Davis MA, Maybaum J. Dependence of 5-fluorouracil-mediated radiosensitization on DNA-directed effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994,29,519–523

11. Nagar YS, Singh S, Datta NR. Chemo-reirradiation in persistent/recurrent head and neck cancers. J Clin Oncol. 2004,34,61–68

1.4 Volumet e trajtimit dhe efekti i teknologjisë në rirrezatim

Abstrakt

Rirrezatimi i pacientëve që paraqesin recidiva lokoregionale apo tumore primare të dyta mbetet akoma një sfidë për radioterapeutin, duke qenë se toleranca e indeve normale është më e ulët se në trajtimin e parë. Teknikat tradicionale të rrezatimit mund të mos mjaftojnë për të arritur rezultate të kënaqshme si pasojë e një kontrolli tumoral jo të mirë apo toksicitetit të lartë si pasojë e ritrajtimit. Në ditët e sotme, teknikat e reja të rrezatimit kanë bërë të mundur një ruajtje më të mirë të organeve të shëndosha përreth masës tumorale dhe dhënien e një doze rirrezatimi më të lartë me qëllim një kontroll tumoral më të mirë që do të nënkuptonte një mbijetesë apo cilësi jete më të mirë.

Bazuar në të dhënat teorike dhe klinike teknika të ndryshme rrezatimi po aplikohen për ritrajtimin e pacientëve. Ndryshe nga radioterapia 2-dimensionale apo 3-dimensionale konformale, teknikat më moderne mund të bëjnë të mundur realizimin e planeve të trajtimit edhe më komplekse, zvogëlimin e volumeve të rrezatimit dhe konformimin maksimal të dozës së rrezatimit, duke na ndihmuar për një ritrajtim me qëllim kurativ të pacientit (1).

Volumet e trajtimit në radioterapi

Edhe në rirrezatim volumet e trajtimit janë të njëjta me ato të rrezatimit të përshkruara në raportet e ICRU 50 dhe 62 (2,3) (figura 1.4). Sëmundja makroskopike përcaktohet si Gross Tumor Volume (GTV), ndërsa marzhi i sigurisë që jepet bazuar në histologjinë dhe tipin e tumorit formon Clinical Target Volume (CTV). Variacionet e mundshme në formë, volum apo pozicionin e CTV-së nga pasiguritë e pozicionimit të pacientit gjatë trajtimit mbulohen nëpërmjet Planning Target Volume (PTV).

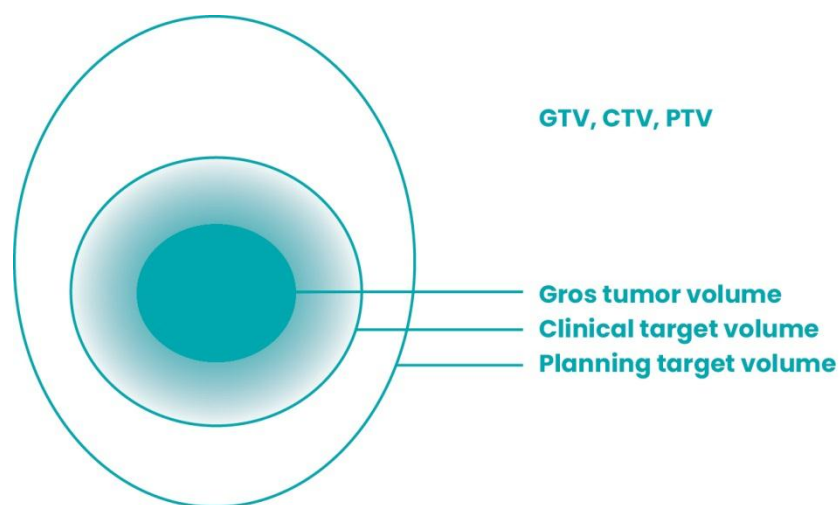


Figura 1.4 - Volumi target: gross tumor volume (GTV); clinical target volume (CTV); planning target volume (PTV)

Nëse do të kërkohet një mbulim i saktë i PTV, të gjitha teknikat e rrezatimit do të japin rrezatim edhe jashtë zonës së PTV duke shkaktuar rrezatim edhe të indeve

normale. Gjatë viteve të fundit aplikimi i teknikave të avancuara ka pasur si qëllim zvogëlimin e marzhit të trajtimit me qëllim zvogëlimin e volumit të indeve normale të ekspozuara ndaj rrezatimit (1).

Edhe aplikimi i teknikave më moderne të imazherisë si MRI, PET/CT apo SPECT ka bërë të mundur një përcaktim më të saktë të tumorit rekurent duke e diferencuar atë me fibrozën postoperative apo postradioterapi (4,5). Kombinimi i PET-it me CT-në jo vetëm ka bërë të mundur përcaktimin e saktë të targetit por gjithashtu integrimi i tij në planin e trajtimit ka mundësuar edhe rritjen e dozës së rrezatimit në volume të cilat paraqesin aktivitet më të rritur të FDG-PET dhe si rezultat përmirësimin e rezultateve klinike tek pacienti (6).

Në rastet e rishfaqjes së tumorit pas trajtimit me radioterapi nuk egzistojnë të dhëna të sakta në lidhje me përhapjen mikroskopike të sëmundjes. Si rezultat volumi klinik i trajtimit (CTV) do të përshtatet pacientit dhe qëllimit të trajtimit nëse do të jetë kurativ apo paliativ.

Saktësia e trajtimit në rirrezatim

Rëndësi mjaft të veçantë në rirrezatim ka pozicionimi i saktë i pacientit. Ai bazohet në sistemin e koordinatave të jashtme të cilat janë tre pika reference (një qendrore dhe dy laterale) si dhe marrjen e imazheve për verifikimin e pozicionit të volumit target.

Gjithashtu gjatë ritrajtimit duhen vlerësuar edhe ndryshimet e madhësisë apo formës së masës tumorale apo indeve normale. Kjo mund të ndodhë si pasojë e progresit apo regresit të sëmundjes, humbjes apo shtimit në peshë të vetë pacientit. Të gjitha këto bëjnë të mundur evitimin e gabimit sistematik apo të rastësishëm (7). Një gabim sistematik ndikon në të gjitha fraksionet e trajtimit radioterapeutik në mënyrë konstante dhe rezulton në një diferencë sistematike midis dozës së dhënë dhe asaj që pretendohet të jepej. Gabimi i rastësishëm mund të ndodhi gjithashtu gjatë të gjitha fraksioneve të rrezatimit por përqendrohet rreth zonës së trajtimit prandaj efekti i tij në pasigurinë e trajtimit është më i vogël duke e bërë edhe më pak të rëndësishëm (8).

Teknikat e rrezatimit

Teknika e rrezatimit përshtatet sipas pacientit bazuar në lokalizimin e masës tumorale, volumin e targetit të trajtimit, tipin e indeve normale afër tij dhe shpërndarjen e dozës së rrezatimit në planin e parë të trajtimit.

Teknika standarte për aplikimin e radioterapisë është teknika 3-dimensionale konformale (3DCRT) e cila bazohet në imazhet e marra nga skanimi i pacientit në kushte të mirëpërcaktuara imobilizimi. Nëpërmjet saj arrihet një përcaktim i saktë si i targetit ashtu edhe i organeve në risk përreth, që e bën më efektive në krahasim me radioterapinë 2-dimensionale (9). Gjithashtu 3DCRT na jep edhe mundësinë e marrjes së një informacioni të detajuar si në lidhje me dozën e rrezatimit në target ashtu edhe në organet në risk përreth tij. Këto të dhëna janë shumë të vlefshme jo vetëm për vlerësimin e planit të trajtimit aktual por edhe për vlerësimin e mundësisë së rirrezatimit në rastet e pacientëve që paraqesin progres lokoregional apo tumor primar të dytë.

Radioterapia me intensitet të moduluar (IMRT) po përdoret gjithnjë e më shumë duke qenë se mundëson një shpërndarje të dozës më homogjene. Ndryshe nga 3DCRT që jep vetëm energji uniforme me anë të një fushe rrezatimi, IMRT mund të japi energji jo uniforme për qëllime të caktuara dozimetrike (10).

IMRT ka treguar rezultate premtuese tek pacientët e rirrezatuar për rekurenca loko-regionale të kokë-qafës. Studimet kanë treguar një mbijetese të lirë nga progresioni loko-regional rreth 50% për pacientët e trajtuar me IMRT krahasuar me 20% tek ato të trajtuar me 3DCRT megjithëse efektet toksike të vona mbeten ende të konsiderueshme (11,12).

Trajtimi me protone mundëson një ulje të menjëhershme të dozës së rrezatimit jashtë fushës së trajtimit dhe ruajtje më të mire të organeve në risk. Megjithatë të dhënat në lidhje me përdorimin e tyre në rirrezatim janë të kufizuara (13).

Brakiterapia edhe pse një teknikë më invasive duhet të konsiderohet në rastet kur implementimi i kateterëve është i mundur, pasi mundëson dhënien e dozave më të larta të rrezatimit me efekte anësore më të pakta (14).

Përfundim

Bazuar në faktin që risku i dëmtimit të indeve normale nga rirrezatimi është më i lartë se në rastin e rrezatimit për herë të parë, një trajtim i personalizuar që i përshtatet pacientit është trajtimi më adekuat. Teknikat e reja të radioterapisë mundësojnë dhënien e një doze rrezatimi me saktësi më të madhe bazuar në parametrat klinik, biologjik dhe të dhënat anatomike të secilit pacient.

Referenca

1. Garibaldi C, Jereczek-Fossa BA, Marvaso G, Dicuonzo S, Rojas DP, Cattani F, Starzyńska A, Ciardo D, Surgo A, Leonardi MC, Ricott R. Recent advances in radiation oncology. *ecancer* 2017,11,785
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beamtherapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beamtherapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999
4. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, Ohata K. Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008, 49,694–699
5. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, Gumprecht H, Schwaiger M, Molls M, Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 63,511–519
6. Jingu K, Ariga H, Kaneta T, Takai Y, Takeda K, Katja L, Narazaki K, Metoki T, Fujimoto K, Umezawa R, Ogawa Y, Nemoto K, Koto M, Mitsuya M, Matsufuji N, Takahashi SH, Shogo Y. Focal dose escalation using FDG-PET guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP. *BMC Cancer* 2010,10,127
7. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol.* 2002,64,75–83
8. The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine. BCFO(08)5 Report. On target: Ensuring Geometric Accuracy in Radiotherapy. London: RCR, 2008: 1–76
9. Ahmad N, Attia G, El-Ghoneimy E, Radwan A, El-Badawy S. Conventional (2D) Versus Conformal (3D) Techniques in Radiotherapy for Malignant

- Pediatric Tumors:Dosimetric Perspectives. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.2009,21,309-314
10. Bakiu E, Telhaj E, Kozma E, Ruçi F, Malkaj P. Comparison of 3D CRT and IMRT Treatment Plans Acta Inform Med. 2013,21,211–212
 11. Biagioli MC, Harvey M, Roman E, Raez LE, Wolfson AH, Mutyala S, Han HS, Markoe A. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007,69,1067–1073
 12. Duprez F, Madani I, Bonte K, Boterberg T, Vakaet L, Derie C, De Gersem W, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. Radiother Oncol 2009,93,563–569
 13. Marucci L, Lane AM, Li W, Egan KM, Gragoudas ES, Adams JA, Collier JM, Munzenrider JE. Conservation treatment of the eye: conformal proton reirradiation for recurrent uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006,64,1018–1022
 14. Mahantshetty U, Kalyani N, Engineer R, Chopra S, Jamema S, Ghadi Y, Deshpande D, Shrivastava Sh. Reirradiation Using High-Dose-Rate Brachytherapy in Recurrent Carcinoma of Uterine Cervix. Brachytherapy 2014,13,548-553.

KAPITULLI II

Rirrezatimi i pacientëve me tumore të kokë-qafës

Abstrakt

Hyrje: Shfaqja e rekurencave lokoregionale apo tumoreve primare të dyta tek pacientët me tumore të kokë-qafës të rrezatuar më parë përbën një problem jo vetëm për pacientin por gjithashtu edhe një sfidë për vetë radioterapeutin.

Qellimi: Të vlerësojë efikasitetin e ritrajtimit, përcaktojë faktorët që ndikojnë në përgjigjen ndaj tij, si dhe efektet anësore akute apo të vona.

Metodat dhe materialet: Nga viti 2012-2016 janë ritrajtuar 25 pacientë me kancer të kokë-qafës. Këta pacientë më parë ishin trajtuar me kirurgji, radioterapi dhe/ose kimioterapi. Doza e rrezatimit të parë varionte nga 50-66Gy. Mosha mesatare e pacienteve ishte 63 vjeç (46-78vjeç) dhe paraqisnin një Karnofsky Performance Score nga 60-90%. Ata u trajtuan me 3DCRT të hiperfraksionuar nëpërmjet një aparati Cobalti-60 apo Akseleratori linear, në konkomitancë apo jo me Cisplatin javore 40mg/m². Doza e rirrezatimit varionte nga 30-50Gy dhe intervali kohor mesatar midis trajtimit të parë dhe të dytë radioterapeutik ishte 36 muaj (12-72muaj).

Rezultatet: Të gjithë pacientët e përfunduan ritrajtimin në kohë. Shtatë pacientë patën përgjigje klinike të plotë, 14 të pjesshme dhe 4 nuk patën përgjigje ndaj ritrajtimit. Ndjekja mesatare ishte 14 muaj (3-40muaj). Mbijetesat e përgjithshme mesatare ishte 14,4muaj (4-40muaj). Pacientët me një KPS më të lartë, gradë tumorale më të ulët dhe të trajtuar me doza rirrezatimi më të mëdha se 40Gy patën rezultate më të mira pas trajtimit. Efektet anësore akute konsistonin në mukozit oral G1, G2 dhe G3 në 20%, 60% dhe 16% të pacientëve respektivisht, radiodermitis G1, G2 në 32% dhe 60% të pacientëve, disfagi G1, G2, G3 në 28%, 44% dhe 4% të pacientëve, dhe leukopeni G1 dhe G2 në 12% dhe 8% të pacientëve respektivisht. Toksiciteti kronik konsistoi në përkeqësim të kserostomisë ekzistuese në 4 pacientë nga G2 në G3 dhe fibrozë kutane në 6 pacientë.

Përfundimi: Rirrezatimi i pacientëve me tumore të kokë-qafës është një opsion i mundshëm trajtimi që përmirëson simptomat klinike dhe kualitetin e jetës me efekte

anësore të pranueshme, që nuk rrezikojnë jetën e pacientit. KPS, grada tumorale dhe doza e rirrezatimit ndikojnë në rezultatin e ritrajtimit.

Hyrje

Me gjithë përmirësimin e trajtimit me qëllim radikal të pacientëve me tumore të kokë-qafës, rreth 20-50% e tyre recidivojnë ose mund të shfaqin tumore primare të dyta (1). Mundësitë e trajtimit për tumoret rekurente ose primare të dyta mund të jenë të ndryshme. Trajtimi kryesor është heqja kirurgjikale e recidivës, por kjo jo gjithmonë është e mundur. Vetëm 15-30% e këtyre pacientëve mund t'i nënshtrohen kirurgjisë, pasuar apo jo nga rirrezatimi apo kimioterapia (2,3). Mundësia tjetër e ritrajtimit është rirrezatimi në konkomitancë apo jo me kimioterapinë. Por edhe kjo mundësi trajtimi ka kufizimet e veta në varësi të tolerances së indeve normale përreth (4). Risku i komplikacioneve të hershme apo të vona si pasojë e ritrajtimit, është një problem serioz që duhet vlerësuar me kujdes. Përpara marrjes së vendimit për ritrajtim, duhet bërë një vlerësim sa më i saktë midis riskut dhe përfitimit.

Të dhënat e deritanishme kanë treguar rikuperim të dëmtimit të indeve të shëndosha me kalimin e kohës, rikuperim ky që varet nga mosha e pacientit, doza e dhënë, si dhe intervali kohor nga trajtimi i parë (5,6).

Qëllimi:

1. Të vlerësojë efikasitetin e ritrajtimit
2. Të përcaktojë faktorët që ndikojnë në përgjigjen ndaj tij
3. Të vlerësojë efektet anësore akute apo të vona

Metodat dhe materialet:

Nga viti 2012 deri në vitin 2016 janë ritrajtuar 25 pacientë me kancer të kokë-qafës. Këta pacientë më parë ishin trajtuar me radioterapi +/- kirurgji, kimioterapi. Karakteristikat e pacientëve janë paraqitur në tabelën 2.1

Tabela 2.1 - Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar për tumore të kokë-qafës

Karakteristikat e pacientëve	Nr. i pacientëve 25
Mosha (Vite) Mesatare	63 vjeç (46-78 vjeç)
Gjinia Burra Gra	19 6
Karnofsky Performance Score 60% 70% 80% 90%	6 7 10 2
Trajtimi i tumorit primar Kirurgji+RT Kirurgji+RKT konkomitante RKT konkomitante RKT konkomitante+KT RT+KT sekuenciale RT	7 5 2 4 2 5
Intervali kohor midis dy rrezatimeve (muaj) Mesatar	36muaj (12-72muaj)
Lokalizimi i tumorit primar Larings Nazofarings Orofarings Hipofaringsi Cavum oris Reg maxilar Parotis Buze	8 5 3 1 5 1 1 1
Doza e RT Të parë Të dytë	50-66Gy 30-50Gy

Pacientët para ritrajtimit patën një Karnofsky Performance Score që varionte nga 60-90%. Intervali kohor midis dy rrezatimeve u llogarit nga dita e përfundimit të rrezatimit të parë deri në ditën e parë të rirrezatimit. Dymbëdhjetë prej tyre u ritrajuan për recidiva lokale, nëntë lokoregionale, dy regionale dhe dy për tumore primare të dyta.

Përpara dhe pas ritrajtimit ata u konsultuan me mjekun otorinolaringolog për vlerësimin e statusit lokal dhe mundësinë e interventit.

Pacientët u trajtuan me radioterapi 3-dimensionale të hiperfraksionuar (2 fraksione ditore nga 1.25Gy me një interval kohor jo më pak se 6 orë midis tyre) nëpërmjet një aparati Cobalt-60 apo Akseleratori linear, në konkomitancë apo jo me Cislatin javore 40mg/m².

Të gjithë pacientët në fillim kryen CT simulimin në kushte të mirëpërcaktuara imobilizimi me maske termoplastike siç mund ta shihni ne figurën 2.1

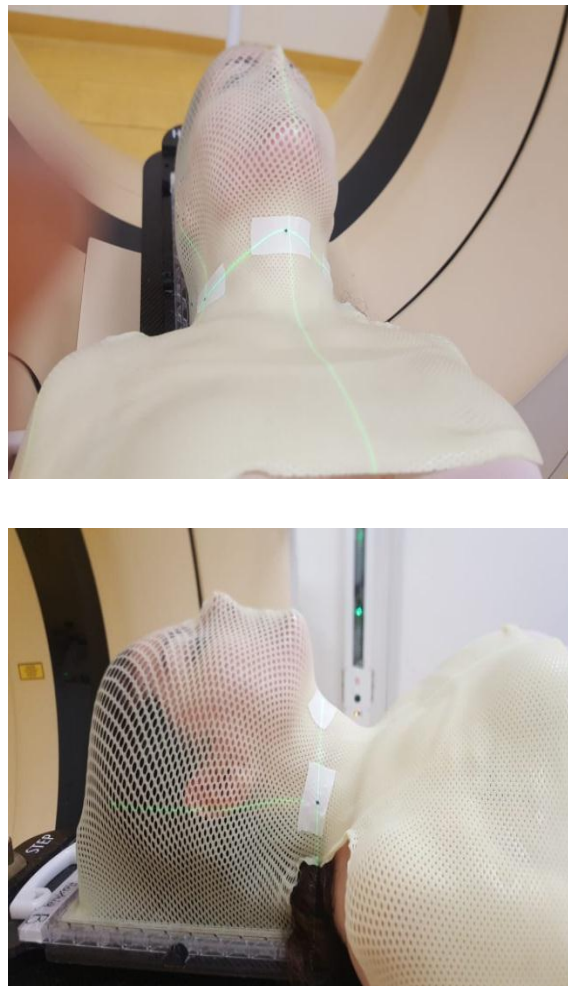


Figura 2.1 - Imobilizimi i pacientëve me tumore të kokë-qafës nëpërmjet maskës termoplastike

Pas realizimit të CT-simulimit dhe marrjes së imazheve u përcaktua volumi i trajtimit që përfshinte GTV-në (masa tumorale e dukshme në skaner), të cilës i shtohej një marzh prej 5mm për të krijuar CTV-në dhe 5mm të tjerë për të krijuar PTV-në. Gjithashtu u konturuan edhe organet në risk përreth. Volumi i trajtimit (PTV) duhej të mbulohej nga 95% e dozës së planifikuar të trajtimit.

Fushat e rirrezatimit ishin disa, oblike ose laterale. Në figurën 2.2 mund të shihni PTV-në, shpërndarjen e izodozave dhe fushat e rirrezatimit të një pacienti me recidivë lokale të cavum oris.

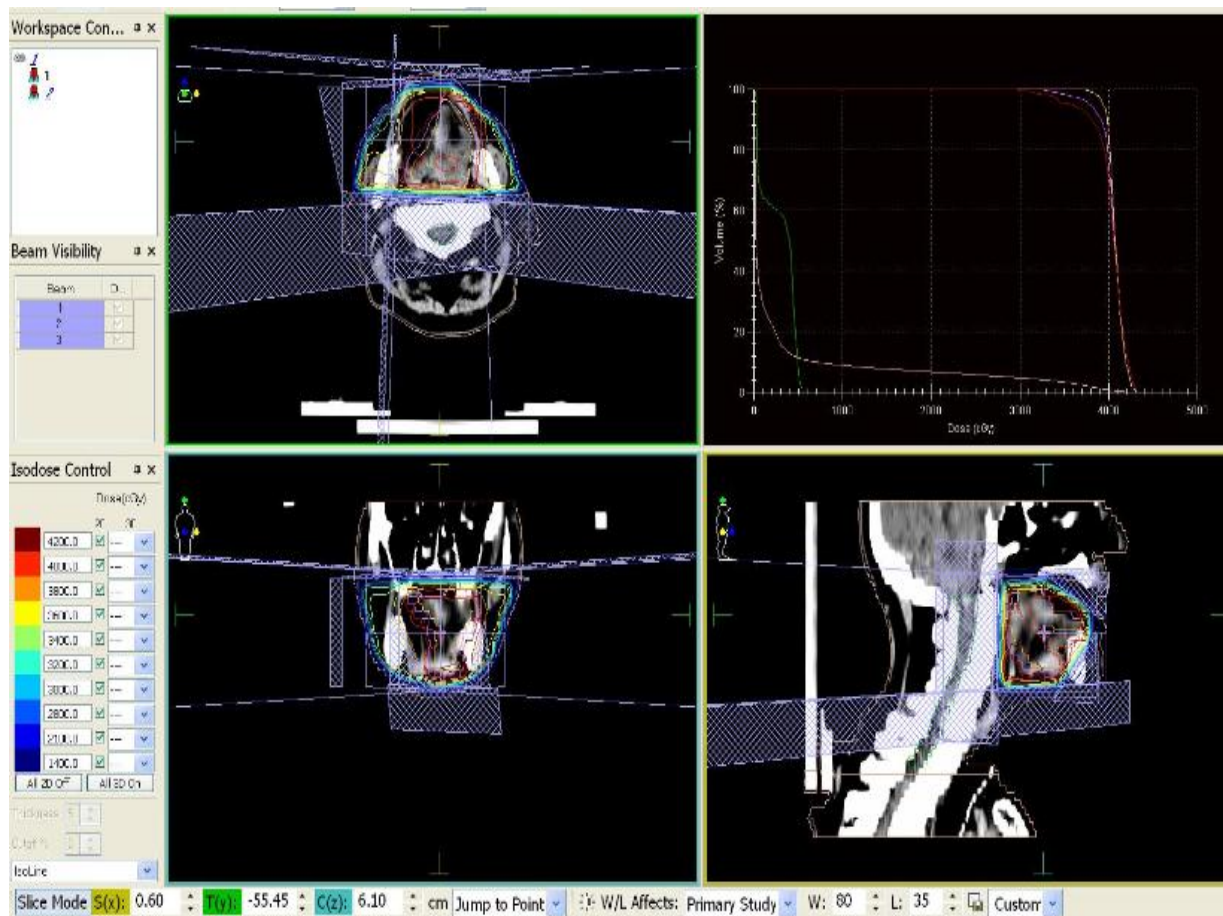


Figura 2.2 - Konturimi i PTV-së, shpërndarja e izodozave dhe fushat e rirrezatimit të një pacienti të ritrajtuar për cavum oris

Për caktimin e dozave limit të organeve të shëndosha u bazuam në Quantec 2010 (7). Gjatë ritrajtimit dhe ndjekjes së pacientëve u vlerësuan pergjigja ndaj ritrajtimit si dhe të gjitha efektet anësore. Efektet anësore të hershme dhe të vona u vlerësuan bazuar në Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0). Pacientët u

ndiqën nga radioterapeuti dhe otorinolaringologu muajin e parë dhe të dytë pas përfundimit të ritrajtimit dhe më pas çdo 3 muaj për vitin e parë dhe çdo 6 muaj në vijim. Të gjitha kontrollet u shoqëruan edhe me një CT kokë-qafe ose Echo të regjionit cervikal bilateral.

Rilapsi lokoregional apo në distancë u quajt progres i sëmundjes. Kontrolli lokal dhe mbijetesa e përgjithshme u vlerësuan nëpërmjet analizës së Kaplan Meier. Vlera e $p < 0.05$ u quajt statistikisht sinjifikante.

Rezultatet

Të gjithë pacientët e toleruan mirë ritrajtimin dhe e përfunduan atë në kohë. Nëntëmbëdhjetë u ritrajtuan me radiokimioterapi konkomitante ndërsa gjashtë të tjerët vetëm u rirrezatuan. Katër pacientë i ishin nënshtruar kirurgjisë para ritrajtimit. Dy prej rezeksioneve ishin totale dhe dy të pjesshme. Ndjekja mesatare ishte 14 muaj (3-40 muaj). Shtatë pacientë patën përgjigje klinike të plotë, 14 të pjesshme dhe 4 nuk patën përgjigje ndaj ritrajtimit. Gjatë ndjekjes 16 pacientë shfaqën progres lokal, 7 progres lokoregional ndërsa 1 pacient progres lokal dhe metastaza kockore.

Të 4 pacientët që ishin intervenuar bënë progres të sëmundjes, 2 lokal dhe 2 lokoregional. Periudha mesatare e progresit ishte 10.5muaj (1-40 muaj), siç mund ta shihni në figurën 2.3 që paraqet kurbën Kaplan-Meier të kontrollit lokal në muaj.

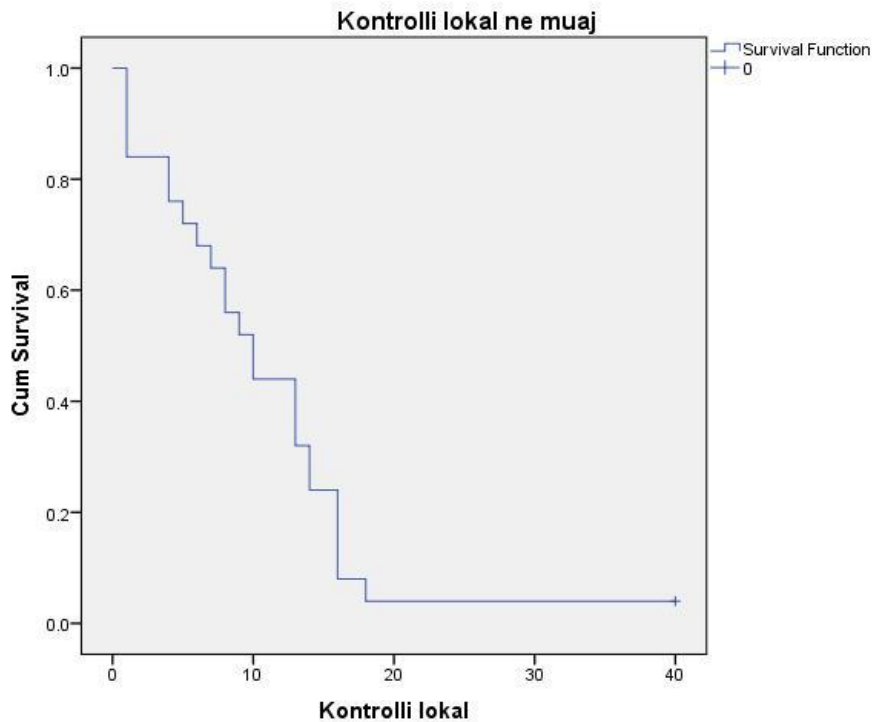


Figura 2.3 - Kurba Kaplan-Meier e kontrollit lokal të pacientëve të rirrezatuar me tumore të kokë-qafës

Në lidhje me efektin që pati doza e rirrezatimit në kontrollin lokal (figura 2.4) u vu re që pacientët të cilët u trajtuan me doza më të larta se 40Gy patën kontroll lokal më të mirë ($p=0.027$) dhe kjo rezultoi statistikisht sinjifikative.

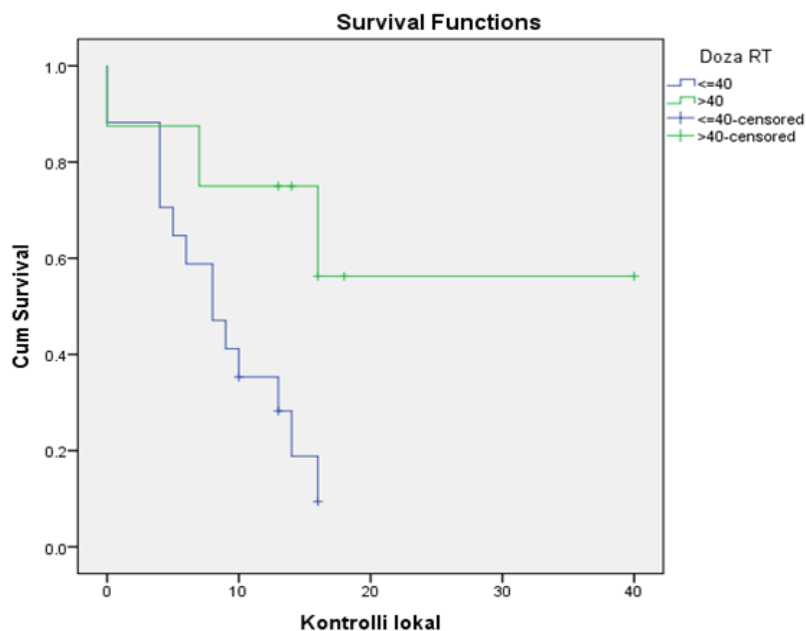


Figura 2.4 - Kurba Kaplan-Meier për analizën e dozës së rirrezatimit në kontrollin lokal tek pacientët e ritrajtuar me tumore të kokë-qafës

Mbijetesa e përgjithshme mesatare ishte 14,4 muaj (4-40muaj). Figura 2.5 paraqet kurbën Kaplan-Meier të mbijetesës së përgjithshme në muaj.

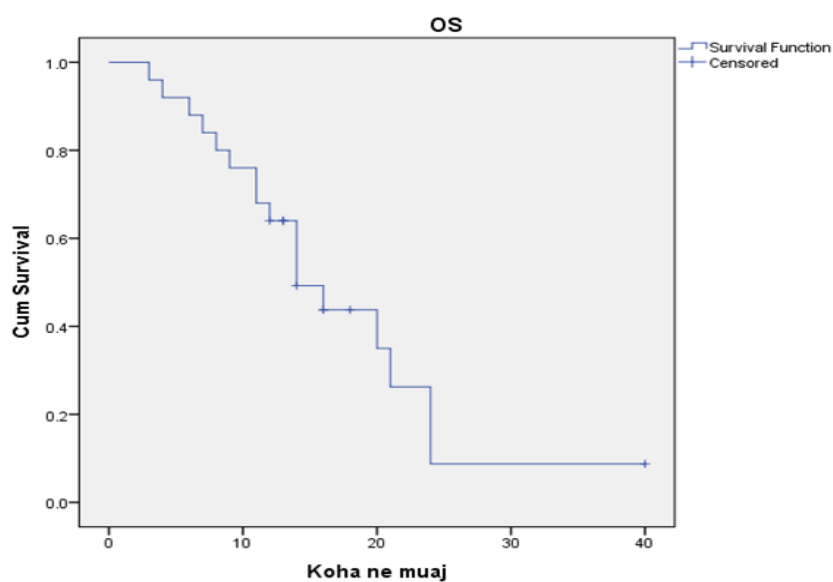


Figura 2.5 - Kurba Kaplan-Meier e mbijetesës së përgjithshme të pacientëve të rirrezatuar për tumore të kokë-qafës

Analiza e rezultateve tregoi që pacientët të cilët kishin një Karnofsky Performance Score më të lartë ($p=0.001$) (figura 2.6), gradë tumorale më të ulët ($p=0.01$) (figura 2.7), dhe që ishin rirrezatuar me dozë më të madhe se 40Gy ($p=0.037$) (figura 2.8) patën mbijetesë më të mirë.

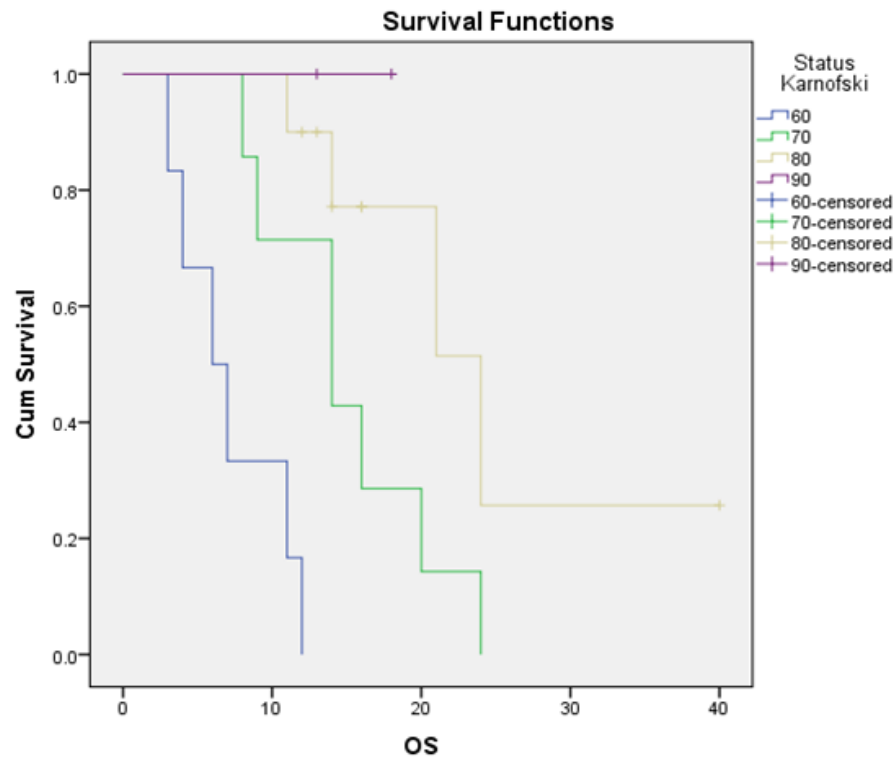


Figura 2.6 - Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të KPS në mbijetesën e përgjithshme tek pacientët e riraztuar me tumore të kokë-qafës

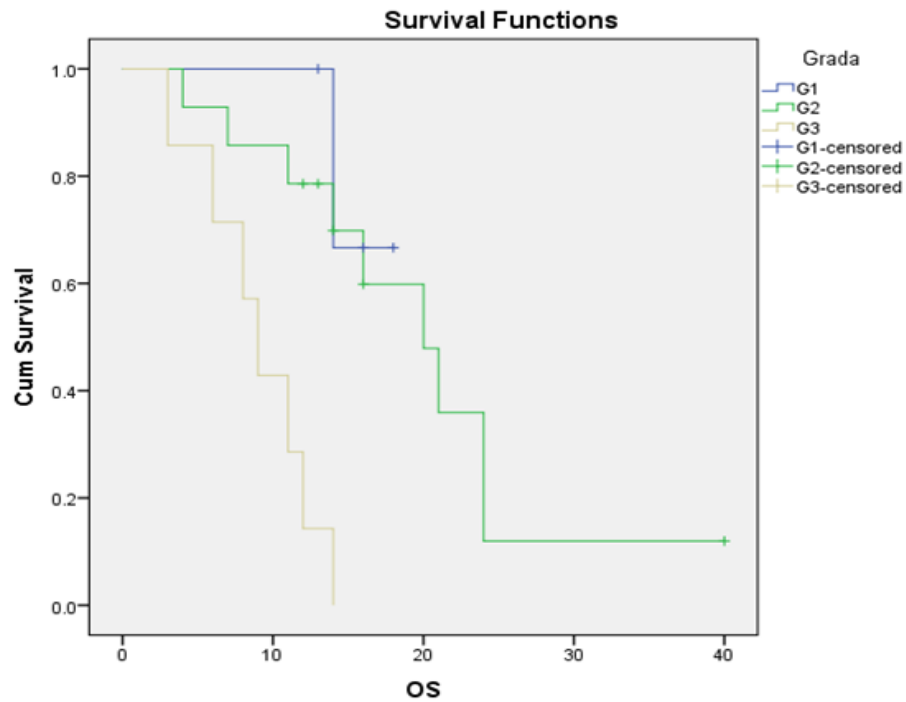


Figura 2.7 - Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të gradës tumorale në mbijetesën e përgjithshme tek pacientët e ritrajtuar me tumore të kokë-qafës

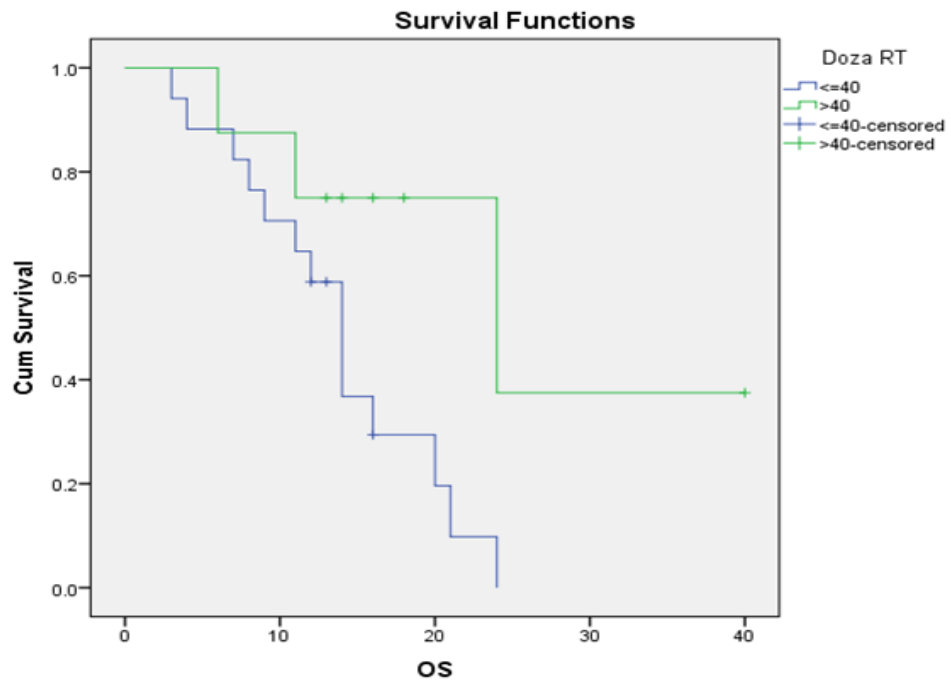


Figura 2.8 - Kurba Kaplan-Meier e ndikimit të dozës së rirrezatimit në mbijetesën e përgjithshme tek pacientët e ritrajtuar me tumore të kokë-qafës

Në ndjekjen e fundit vetëm një pacient ishte gjallë, gjithë të tjerët kishin bërë exitus si pasojë e progresit të sëmundjes.

Ankesat kryesore të pacientëve ishin dhimbja dhe disfagia në 92% dhe 36% të pacientëve respektivisht. Dhimbja u përcaktua nëpërmjet vetëvlerësimit, duke përdorur një shkallë numerike nga 0 (mungesë dhimbje) deri në 10 (dhimbja më e keqe e imagjinueshme). Gjithashtu, çdo ndryshim në mjekimin e dhimbjes pas ritrajtimit u mbajt shënim. Ajo u përmirësua në 84% të pacientëve pas 2 muajve, por me kalimin e muajve kjo përqindje zvogëlohej siç mund të shihet në tabelën 2.2

Tabela 2.2 - Prania e dhimbjes pas ritrajtimit sipas muajve të ndjekjes tek pacientët me tumore të kokë-qafës

Prania e dhimbjes pas trajtimit (muaj)	2m	5m	8m	11m	17m
%	16%	32%	56%	72%	96%

Në lidhje me disfaginë vetëm 50% e pacientëve që paraqisnin këtë shqetësim patën përmirësim të saj.

Gjatë ritrajtimit dhe më pas nuk u vu re asnjë efekt anësor akut apo kronik $\geq G4$ që të rrezikonte jetën e pacientëve. Efektet anësore akute që u vunë re janë paraqitur në tabelën 2.3

Tabela 2.3 - Efektet anësore akute të ritrajtimit tek pacientët me tumore të kokë-qafës

Efektet anësore akute	Grada 1	Grada 2	Grada 3
Mukozit oral	20%	60%	16%
Radiodermitis	32%	60%	–
Disfagi	28%	44%	4%
Leukopeni	12%	8%	–

Toksiciteti kronik konsistoi në përkeqësim të kserostomisë ekzistuese në 4 pacientë nga G2 në G3 dhe fibrozë kutane në 6 pacientë.

Diskutim

Një pjesë e pacientëve të trajtuar me tumore të kokë-qafës, zhvillojnë rekurenca lokale apo regjionale në fushën e mëparshme të rrezatimit ose tumore primare të dyta. Shumica e këtyre pacientëve ankojnë për dhimbje të vazhdueshme, vështirësi në gjëllitje dhe/ose në respiracion, duke ju prishur kështu kualiteti i jetës. Ritrajtimi i tyre mbetet akoma një sfidë për mjekun duke pasur parasysh që një pjesë e mirë e këtyre pacientëve nuk mund të rioperohen dhe janë trajtuar me doza të larta rrezatimi. Radioterapeuti duhet të jetë shumë i kujdesshëm në marrjen e vendimit për rirrezatim dhe përcaktimin e dozës së rirrezatimit.

Dozat e rirrezatimit që ne përdorëm nuk ishin të larta. Doza mesatare ishte 41Gy (30-50Gy) dhe si rezultat, edhe efektet anësore që vumë re ishin të pranueshme. Njësoj si në studimin tonë, edhe në një analizë retrospektive të kryer nga Janssen et al, ku u morën në studim 75 pacientë të rirrezatuar për rekurencë tumorale në regjionin e kokë-qafës me një dozë mesatare 46Gy (20-75Gy), u vu re një përqindje e ulët e komplikacioneve nga ritrajtimi. Kjo si pasojë e dozave jo të larta dhe intervalit kohor jo të afërt midis dy rrezatimeve (8).

Efektet anësore të vona që ne vumë re ishin të pakta. Ato persistonin në përkeqësim të kserostomisë në 4 pacientë (16%) nga G2 në G3, si dhe shfaqjen e fibrozës kutane në 6 (24%) prej pacientëve të rirrezatuar. Në ndryshim nga studimi ynë, studimet prospektive RTOG 9610 dhe 9911 raportuan një shkallë më të lartë të efekteve anësore të vona. RTOG 9610 raportoi efekte anësore të vona G3 dhe G4 në 19.4% dhe 3% të pacientëve dhe 2 raste me hemorragji fatale ndërsa në studimin RTOG 9911 u vu re toksicitet i vonë G3 në 17% të pacientëve dhe G4 po në 17% të pacientëve si dhe 3 raste me hemorragji fatale (9,10). Shkalla jo e lartë e toksicitetit të vonë në studimin tonë vjen si rezultat i dozave jo të larta të rirrezatimit si dhe përdorimit të skemës së hiperfraksionimit. Megjithatë duke pasur parasysh numrin jo të madh të pacientëve që iu nënshtruan rirrezatimit nuk mund të nxjerrim konkluzione të qarta.

Zona e rirrezatimit përfshinte vetëm rekurrencën lokale ose tumorin primar të ri plus një marzh prej 1 cm, duke mos përfshirë zonën e limfonodujve në risk, bazuar kjo në eksperiencën e qendrave të tjera, të cilat kanë treguar që rishfaqja e sëmundjes është

lokale në zonën e masës së rirrezatuar. Në studimin e Popovtzer et al, 71% e pacientëve pas rirrezatimit shfaqën recidiva lokale dhe vetëm 5% shfaqën recidiva në regjionin cervikal (11). Në studimin tonë 64% e pacientëve shfaqën vetëm rilaps lokal ndërsa 16% lokoregjional.

Pacientët tanë u ritrajtuan me 3DCRT nëpërmjet një aparati Cobalti-60 apo Akseleratori linear, e cila pati ndikimin e saj në kufizimin e dozës së dhënë. Pacientët të cilët u rirrezatuan me doza më të larta se 40 Gy patën një përgjigje më të mirë ndaj ritrajtimit se ato që u rirrezatuan me doza ≤ 40 Gy. Kjo është në korrelacion edhe me studimin e kryer nga Datta et al në 2003 (12).

Përdorimi i teknikave dhe aparaturave më moderne të rrezatimit i jep pacientëve mundësinë e rirrezatimit me doza më të larta dhe si rezultat një kontroll lokal dhe cilësi jete më të mire (13).

Gjithashtu u vu re që pacientët të cilët kishin një KPS më të lartë dhe gradë tumorale më të ulët patën një mbijetesë më të mirë. Këto të dhëna mbështeten edhe nga studime që janë kryer për të përcaktuar faktorët prognostikë dhe prediktivë pas trajtimit me radiokimioterapi tek pacientët me tumore të kokë-qafës (14,15)

Megjithëse studimi ynë është një evidencë më shumë që tregon se rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë është një opsion i sigurtë ritrajtimi, pacientët duhet të përzgjidhen me kujdes bazuar në faktorët prognostik me qëllim një trajtim sa më efikas dhe me sa më pak efekte anësore.

Përfundimi

Rirrezatimi është një trajtim efikas që përmirëson kualitetin e jetës tek pacientët me tumore të kokë-qafës. Toksiciteti i hershëm apo i vonë i shkaktuar nga ky ritrajtim është i menaxhueshem. Përzgjedhja e duhur e pacientëve bazuar në faktorët e njohur prognostikë do të ndihmojë në përmirësimin e rezultateve të ritrajtimit. Studimi ynë ka limitet e veta bazuar në numrin e kufizuar të pacientëve, heterogjenitetin e tyre si dhe përdorimin e një teknike jo shumë të avancuar.

Zhvillimi i teknologjisë në radioterapi si dhe kimiopreparatet e reja po mundësojnë gjithnjë e më shumë një ritrajtim me qëllim kurativ. Studimet prospektive të randomizuara do të jenë ato që do të vendosin në të ardhmen skemën optimale të ritrajtimit me sa më pak efekte anësore.

Referenca

1. Vermorker JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/ metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010, 20,252–261.
2. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, Quon H, Ridge JA, Saba N, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011,80,1292–1298.
3. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1995, 32,605–609.
4. Hoebbers F, Heemsbergen W, Moor S, Lopez M, Klop M, Tesselaar M, et al. Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011, 81,111–118.
5. Ang KK, Price RE, Stephens LC, Jiang GL, Feng Y, Schultheiss TE, Peters LJ. The tolerance of primate spinal cord to reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 25,459–464.
6. Hornsey S, Myers R, Warren P. Residual injury in the spinal cord after treatment with X-rays or neutrons. *Br J Radiol*.1982,55,516 –519.
7. Bentzen S, Constine L, Deasy J, Eisbruch A, Jackson A, Marks L, Ten Haken R, Yorke E Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues.2010,76,3, S3-9.
8. Janssen S, Baumgartner M, Bremer M, Warszawski A, Stieve M, Eckardt A. Re-irradiation of head and neck cancer-impact of total dose on outcome *Anticancer Res*.2010, 30, 3781-3786
9. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R, Ang KK. Final report of RTOG 9610, a multiinstitutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable

recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2008, 20,281–288.

10. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, Wong S, Ang K. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of radiation therapy oncology group protocol 9911. *J Clin Oncol*. 2007,25,4800–4805.

11. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, Teknos TN, Moyer JS, Prince ME, Bradford CR, Eisbruch A. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009,74,1342–1347

12. Datta N, Nagar Y, Singh S, Naryan L. Loco-regional failures in head and neck cancer: Can they be effectively salvaged by nonsurgical therapeutic modalities? *International Journal of Clinical Oncology*, 2003,8,31–39.

13. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA¹, Davis KS⁴, Duvvuri U⁴, Kim S⁴, Johnson JT⁴, Bauman JE³, Gibson MK³, Branstetter BF⁵, Heron DE. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015,91,480–488.

14. Buglione M, Maddalo M, Mazzeo E, Bonomo P, Spiazzi L, Bruni A, Paiar F, Triggiani L, Greto D, Rubino L, Livi L, Bertoni F, Magrini SM, Reirradiation in head and neck recurrent or second primary tumor: efficacy, safety, and prognostic factors. *Tumori* 2015,101,585-92

15. Seidl D, Janssen S, Strojjan P, Bajrovic A, Schild SE, Rades D, Prognostic Factors After Definitive Radio(Chemo)Therapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2016,36,2523-2526

KAPITULLI III

Rirrezatimi i pacientëve me tumor rektal rekurent

Abstrakt

Hyrje: Megjithë përmirësimin e trajtimit të kancerit rektal gjatë dekadave të fundit, një numër i konsiderueshëm pacientësh paraqesin recidiva lokale. Rirrezatimi mund të jetë një opsion trajtimi për këta pacientë, sidomos në rastet kur kirurgjia nuk është e mundur.

Qëllimi: Të vlerësojë efektin e rirrezatimit tek pacientët me kancer rektal rekurent, përcaktimin e faktorëve që ndikojnë në përgjigjen ndaj ritrajtimit, si dhe efektet anësore akute dhe të vona.

Metodat dhe materialet: 25 pacientë me kancer rektal rekurent janë trajtuar nga viti 2012 deri në vitin 2016. Doza e rrezatimit të parë ishte 50.4Gy dhe të gjithë pacientët i ishin nënshtruar kirurgjisë dhe ishin trajtuar me kimioterapi. Pacientët ju nënshtruan rirrezatimit të hiperfraksionuar (1.2 ose 1.25 Gy 2 herë në ditë me një diferencë kohore midis dy fraksioneve jo më pak se 6 orë) me një dozë totale 30-40Gy nëpërmjet teknikës konformale 3-dimensionale me anë të një aparati Cobalti-60 apo Akseleratori linear në konkomitancë me kimioterapinë orale (Xeloda 825 mg/m², dy herë në ditë për 5 ditët e javës). Intervali kohor mesatar midis dy rrezatimeve ishte 24 muaj (12-41 muaj). Pacientët kishin një Karnofsky Performance Score 70-90% dhe katër prej tyre kishin metastaza në distancë. Vetëm dy pacientë u rioperuan, njëri para dhe tjetri pas rirrezatimit. Efekti i rirrezatimit u vlerësua 2 muaj pas ritrajtimit. Efektet anësore akute dhe të vona u vlerësuan sistematikisht. Progresi i sëmundjes dhe mortaliteti u regjistruan gjatë ndjekjes.

Rezultatet: Të gjithë pacientët e toleruan mirë ritrajtimin dhe e përfunduan në kohë. Ndjekja mesatare ishte 14 muaj (4-41 muaj). Shkalla e përgjigjes klinike pas ritrajtimit ishte 92% dhe mbijetesa mesatare 16 muaj. Intervali kohor midis dy rrezatimeve nuk ishte parashikues i rezultateve klinike. Një KPS më i lartë shoqërohej me një përgjigje klinike më të mirë ($p < 0.001$) dhe mortalitet më të ulët ($p = 0.001$). Gjithashtu mbijetesa e përgjithshme korreloonte me përgjigjen nga trajtimi. Efektet anësore akute G1, G2 dhe G3 u vunë re në 32%, 40% dhe 4% të pacientëve të

ritrajtuar respektivisht, ndërsa efektet toksike të vona G3 (obstruksioni intestinal) u vunë re vetëm në dy pacientë (8%) të cilët ju nënshtruan ndërhyrjes kirurgjikale. Një pacient shfaqti shenja të subokluzionit intestinal 3 muaj pas rirrezatimit por nuk pati nevojë për ndërhyrje kirurgjikale. Në këtë studim efektet anësore akute dhe të vona nuk kishin lidhje me vdekshmërinë.

Përfundimi: *Rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë është një trajtim i sigurtë me toksicitet të pranueshëm për pacientët me kancer rektal rekurent. Ai përmirëson kontrollin lokal, kualitetin e jetës si dhe mbijetesën e përgjithshme në disa pacientë. Pacientët me KPS më të lartë patën rezultate klinike më të mira.*

Hyrje

Kanceri rektal në Shqipëri përbën 3.2% të të gjithë tumoreve malinje. Çdo vit diagnostikohen mesatarisht 107 raste të reja dhe një numër i konsiderueshëm prej tyre paraqiten me stadi lokalisht të avancuara. Realizimi i heqjes totale të mezorektumit ka çuar në përmirësimin e kontrollit lokal duke e ulur shkallën e rekurencës lokale në 5-10% (1). Ndër pacientët të cilët shfaqin rekurenca, vetëm 1/3 e tyre mund të rinënshtrohen kirurgjise, pasi një pjesë e rekurencave lokale apo regjionale janë në kontakt të ngushtë me organet dhe strukturat fqinjë, ose sëmundja shtrihet përtej regjionit pelvik duke e bërë kështu mjaft të vështirë apo të pamundur ndërhyrjen kirurgjikale (2).

Rekurencat kanë ndikimin e tyre negativ në kualitetin e jetës së pacientit. Dhimbja që ajo shkakton paraqet një situatë klinike jo të mirë. Pacientët të cilët nuk mund të nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjikale mund të ritrajtohen me radioterapi, kimioterapi apo radiokimioterapi konkomitante. Të dhënat nga disa studime kanë raportuar që rirrezatimi mund të jetë një opsion trajtimi i sigurtë dhe efikas (3). Megjithatë heterogjeniteti i këtyre studimeve vështirëson arritjen e evidencave të qarta.

Qëllimi:

1. Të përcaktojë efikasitetin e ritrajtimit
2. Të përcaktojë faktorët që ndikojnë në përgjigjen ndaj ritrajtimit
3. Të vlerësojë efektet anësore akute apo të vona

Metodat dhe materialet:

Nga viti 2012 deri në vitin 2016, 25 pacientë me kancer rektal rekurent u rirrezatuan në zonën e rrezatimit të parë. Doza e rrezatimit të parë ishte 50.4Gy dhe të gjithë

pacientët i ishin nënshtruar kirurgjisë dhe ishin trajtuar me kimioterapi. Karakteristikat e pacientëve janë paraqitur në tab.3.1.

Përpara ritrajtimit pacientët u egzaminuan me një rezonancë magnetike pelvike (MRI) dhe skaner (CT) total body për të vlerësuar statusin lokal dhe përhapjen apo jo të sëmundjes në distancë. Të gjithë ankonin dhimbje në regjionin pelvik.

Tabela 3.1 - Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar me kancer rektal rekurent

Karakteristikat e pacientëve	Nr. i pacientëve 25
Mosha (Vite) Mesatare	57 vjeç (42-71 vjeç)
Gjinia Burra Gra	17 8
Trajtimi i tumorit primar Terapi neoadjuvante Kirurgji Rezeksion anterior të poshtem Rezeksion abdomino-perineal Terapi adjuvante	11 25 14 11 25
Intervali kohor midis dy rrezatimeve Mesatar	24 muaj (12-41 muaj)
Lokalizimi i rekurencës lokale Presakrale Anastomoze Murin pelvik Perineum	11 11 2 1
Shenjat dhe simptomat e prezantimit Dhimbje Rritje e CEA Rektorragji Alterim i funksionit intestinal	25 17 10 4
Karnofsky Performace Score 70% 80% 90%	3 16 6
Prania e Metastazave Jo Po (Pulmonare/Hepatike/Kockore)	21 4 (2/1/1)

Pacientët ju nënshtruan rirrezatimit të hiperfraksionuar (1.2 ose 1.25 Gy 2 herë në ditë me një interval kohor midis dy fraksioneve jo më pak se 6 orë) me një dozë totale që varioonte nga 30-40Gy në konkomitancë me kimioterapinë orale (Xeloda 825 mg/m², dy herë në ditë për 5 ditët e javës). Përpara rirrezatimit pacientët u skanuan nëpërmjet

CT simulatorit në kushte të mirë përcaktuara imobilizimi me anë bellystep-it siç mund ta shihni në figurën 3.1 dhe u konsultuan me kimioterapeutin për mundësinë e trajtimit me kimioterapi në konkomitancë me rirrezatimin.



Figura 3.1 - Imobilizimi i pacientëve me tumore rektal rekurent nëpërmjet bellystep-it

Rirrezatimi u realizua nëpërmjet teknikës 3-dimensionale konformale nëpërmjet një aparati Cobalti-60 apo Akseleratori Linear me energji 6 dhe 18 MV nëpërmjet katër fushave oblike. Volumi i ritrajtimit përfshinte masën tumorale (GTV) që vizualizohej në skanerin e simulimit të cilës i shtohej një marzh prej 0.5 cm për të përfshirë përhapjen mikroskopike të sëmundjes (CTV) si dhe një marzh tjetër prej 0.5 cm që merrte parasysh gabimet e pozicionimit (PTV) siç mund ta shihni në tabelën 3.2 dhe figurën 3.2. Doza kumulative e rirrezatimit varionte nga 88.4-90.4Gy. Intervali kohor mesatar midis dy rrezatimeve ishte 24 muaj (12-41 muaj).

Tabela 3.2 - Të dhënat e ritrajtimit tek pacientët e rirrezatuar me kancer rektal rekurent

Doza e rirrezatimit Fr/Doza totale	1.2-1.25Gy/30-40Gy
Doza Kumulative	88.4-90.4Gy
Volumi i trajtimit	GTV CTV = GTV + 0.5 cm PTV = CTV + 0.5 cm
RT: Teknika dhe Aparati i ritrajtimit	3DCRT Cobalt-60 apo Ac Linear
Kimioterapia konkomitante	Capecitabine (825mg/m ²)
Kirurgjia (vetëm 2 pacientë)	Rezeksiion total

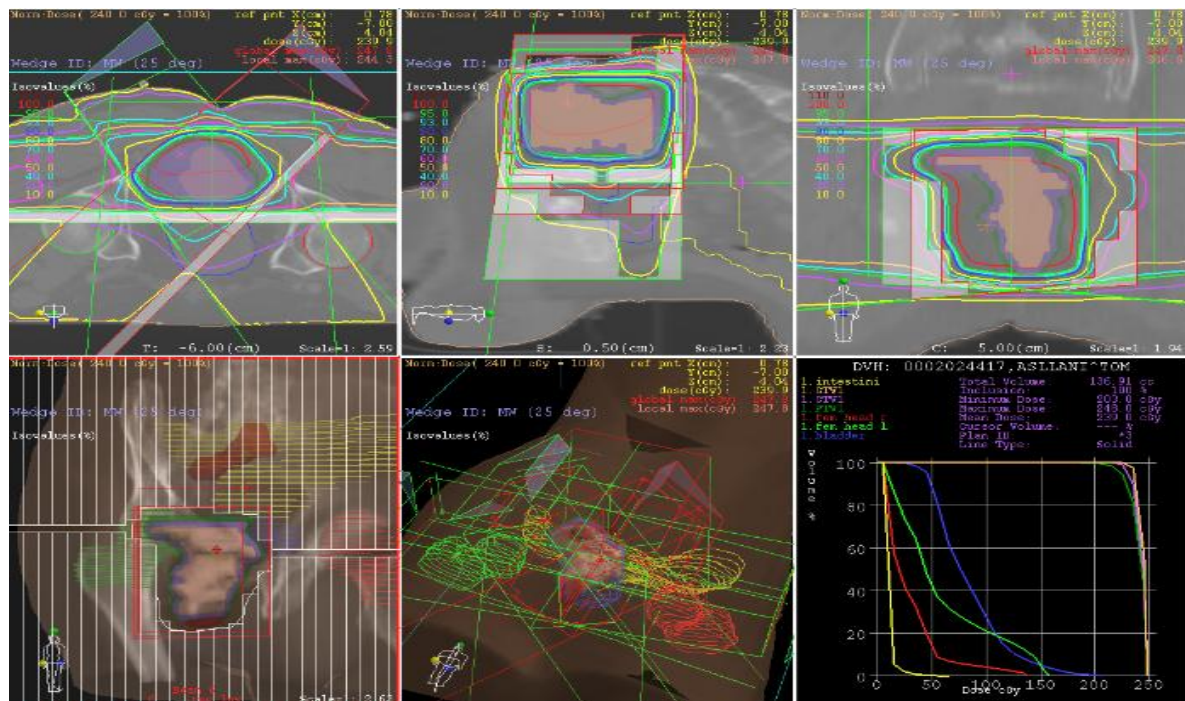


Figura 3.2 - Konturimi i PTV, shpërndarja e izodozave dhe fushat e trajtimit tek një pacient me tumor rektal rekurent

Karnofsky Performance Score u përcaktua për çdo pacient përpara rirrezatimit dhe varionte nga 70-90%. Katër pacientë kishin metastaza në distancë (pulmonare 2 raste, kockore 1 rast, hepatiche 1 rast).

Progresi lokal u përcaktua si progresi i sëmundjes në zonën e ritrajtimit, përcaktuar kjo nëpërmjet imazherisë dhe klinikës së pacientit. Koha e progresit lokal u përcaktua nga përfundimi i rirrezatimit deri në dokumentimin e progresit lokal. Progresi në distancë u përcaktua si prania e sëmundjes jashtë zonës së ritrajtimit nëpërmjet imazherisë. Mbijetesa u përcaktua nga përfundimi i rirrezatimit deri në exitus. Metoda Kaplan Meier u përdor për të vlerësuar kontrollin lokal dhe mbijetesën e përgjithshme. Vlera e $p < 0.05$ u quajt statistikisht sinjifikante. Efektet anësore të hershme dhe të vona u vlerësuan bazuar në Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0).

Rezultatet:

Të gjithë pacientët e toleruan ritrajtimin dhe e përfunduan atë në kohë. Ndjekja mesatare ishte 14 muaj (4-41 muaj). Shkalla e përgjigjes klinike pas ritrajtimit ishte 92%. Të gjithë pacientët që ankuan rektorragji dhe alterim të funksionit intestinal patën qetësim të simptomave (tabela 3.3). Ndërhyrjes kirurgjikale ju nënshtruan vetëm dy pacientë, njëri para ritrajtimit dhe tjetri pas. U realizua heqja totale e masës tumorale në të dy rastet dhe marzhet kirurgjikale ishin të lira nga neoplazia.

Tabela 3.3 - Ndjekja dhe përgjigja klinike pas ritrajtimit

	Nr. pacientëve 25
Ndjekja mesatare (muaj)	14 muaj (4-41 muaj)
Përgjigja klinike n (%)	92%
Lehtësimi i dhimbjes	23/25
Ndalimi i rektoragjisë	10/10
Stabilizimi i funksionit intestinal	4/4

Progresi lokal u vu re vetëm në 10 pacientë. Në figurën e mëposhtme 3.3 mund të shihni kurbën e kontrollit lokal në muaj.

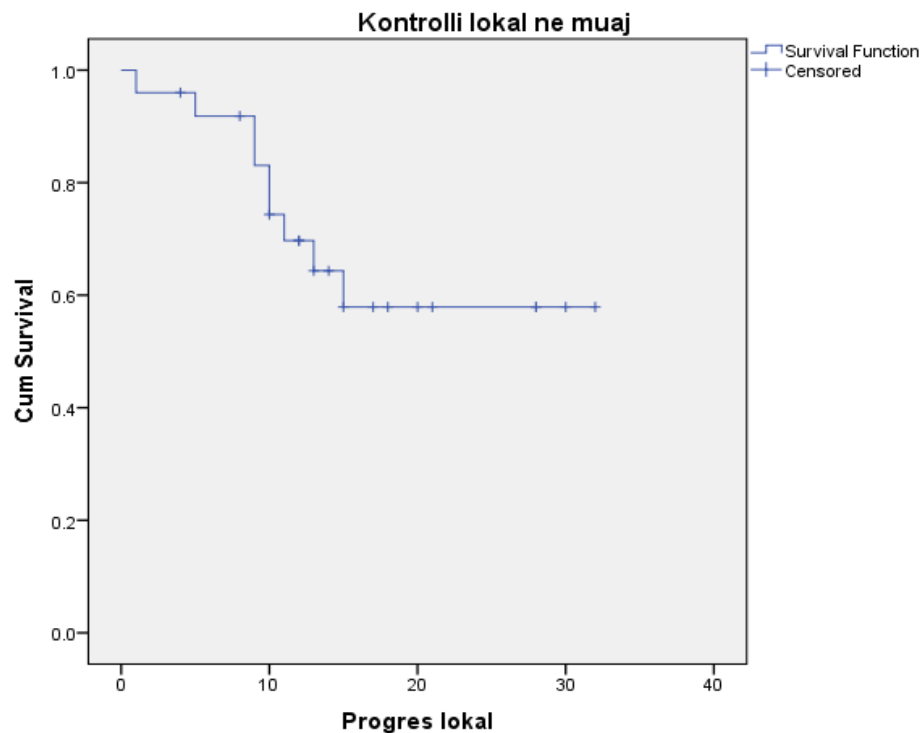


Figura 3.3 - Kurba Kaplan Meier e kontrollit lokal tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Gjatë studimit nga 25 pacientët e ritrajtuar 17 bënë exitus. Mbijetesë e përgjithshme mesatare ishte 16 muaj (4-41 muaj). Figura 3.4 paraqet kurbën e mbijetesës sipas muajve.

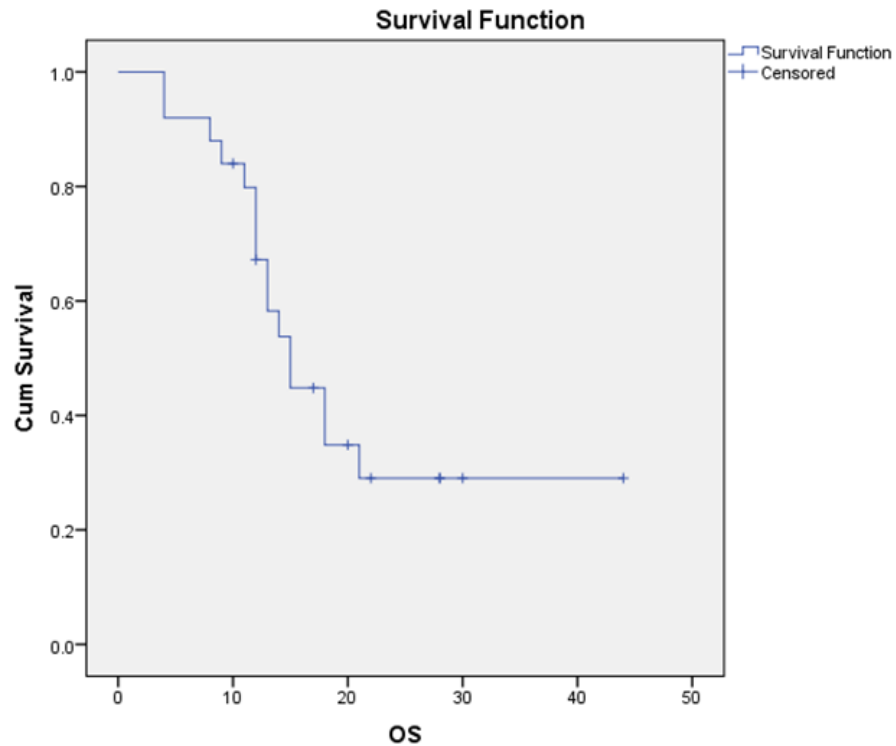


Figura 3.4 - Kurba Kaplan Meier e mbijetesës tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Nga analiza në lidhje me gradën tumorale rezultoi që pacientët me tumore të gradës së parë të kishin një mbijetesë të përgjithshme më të lartë se ato me tumore të gradës së dytë dhe të tretë (figura 3.5), por kjo nuk rezultoi statistikisht sinjifikative ndoshta edhe për shkak të numrit të kufizuar të pacientëve.

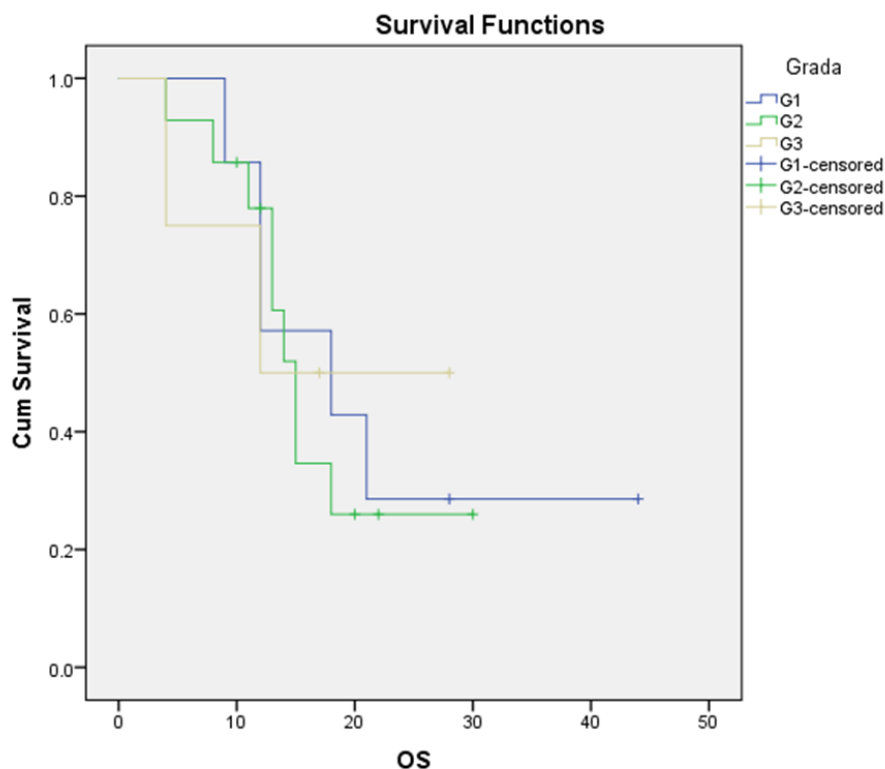


Figura 3.5 - Kurba Kaplan Meier e mbijetesës së përgjithshme sipas gradës tumorale tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Në secilën prej formulave statistikore të përdorura: Log Rank, Breslow, Tarone-Ware, korrelacioni i përgjigjes nga trajtimi me mbijetesën e përgjithshme është statistikisht sinjifikativ, siç paraqitet në tabelën 3.4.

Tabela 3.4 - Testi i mbijetesës sipas niveleve të ndryshme të përgjigjes ndaj ritrajtimit

Efektet anësore akute	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	30.491	2	.0001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	28.186	2	.0001
Tarone-Ware	29.338	2	.0001

Në figurën 3.6 paraqitet kurba Kaplan-Meier e mbijetesës sipas përgjigjes ndaj ritrajtimit.

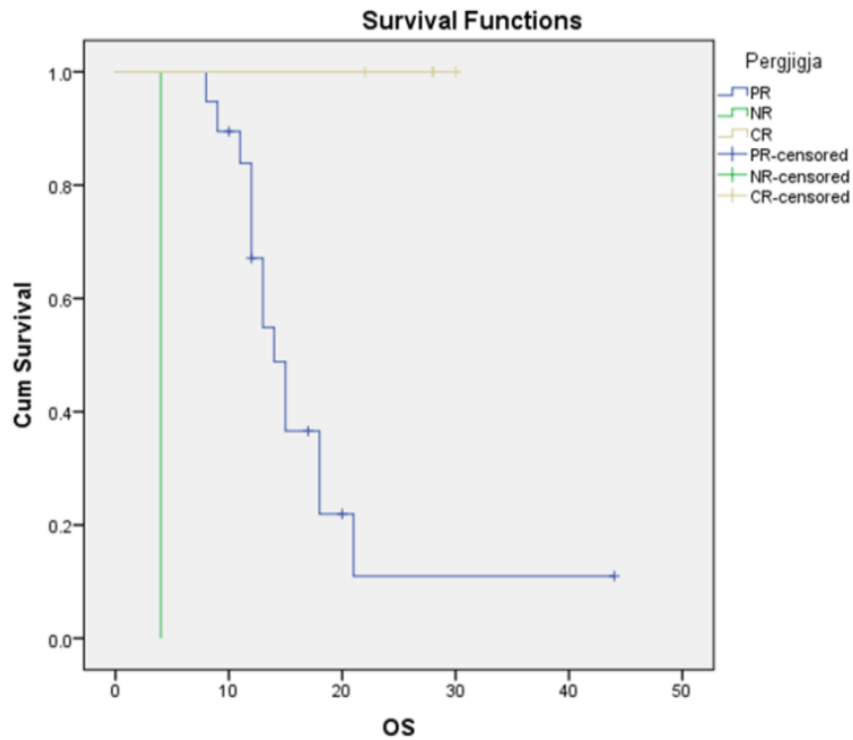


Figura 3.6 - Mbijetesë e përgjithshme sipas përgjigjes ndaj ritrajtimit tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Intervali kohor midis dy rrezatimeve nuk ishte parashikues i rezultateve klinike.

Një KPS më i lartë u shoqërua me një përgjigje klinike më të mirë ($p < 0.001$) dhe mortalitet më të ulët ($p = 0.001$) siç mund të shihet në figurën 3.7.

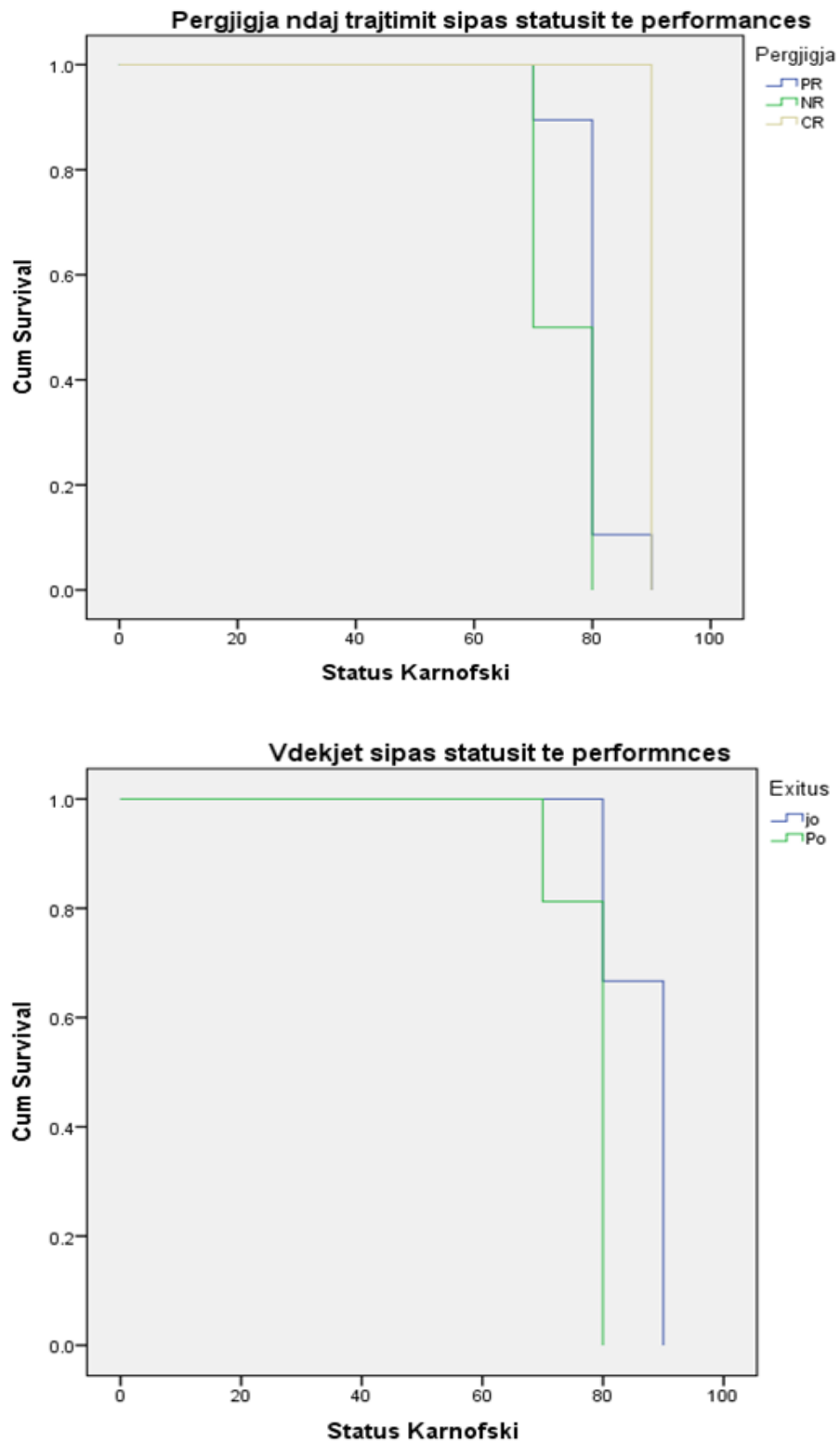


Figura 3.7 - Përgjigja ndaj ritrajtimit dhe mortaliteti sipas KPS tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Efektet anësore akute G1, G2 dhe G3 u vunë re në 32%, 40% dhe 4% të pacientëve të ritrajtuar, respektivisht ndërsa ndër efektet toksike të vona u vu re obstruksioni

intestinal vetëm në dy pacientë (8%) të cilët ju nënshtruan ndërhyrjes kirurgjikale. Një pacient shfaqti shenja të subokluzionit intestinal 3 muaj pas rirrezatimit por nuk pati nevojë për ndërhyrje kirurgjikale (figura 3.8). Gjithashtu një pacient sipas të dhënave klinike dhe imazherike u intervenua për fistul rekto-kutane por rezultoi që ishte mbetje operative. Pas heqjes së saj plaga u mbyll pa probleme. Në studimin tonë efektet anësore akute dhe të vona nuk patën lidhje me vdekshmërinë.

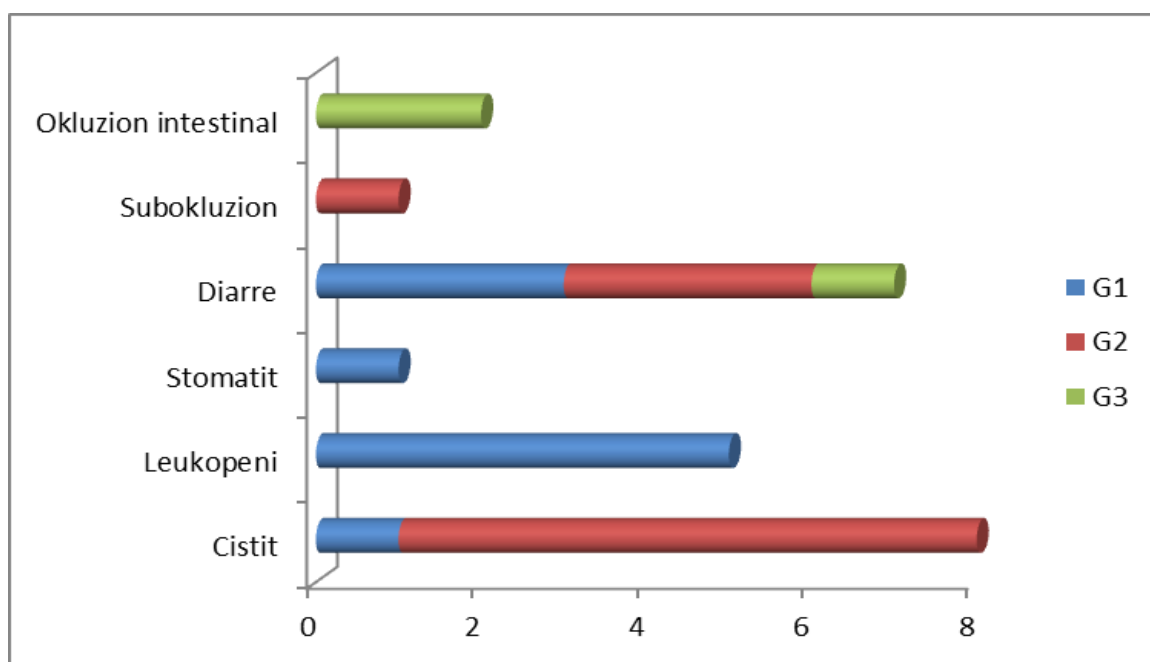


Figura 3.8 - Efektet anësore akute dhe kronike tek pacientët e rirrezatuar me tumor rektal rekurent

Diskutim

Pacientët me kancer rektal rekurent shfaqin simptoma të cilat ndikojnë negativisht në kualitetin e jetës dhe këta pacientë kanë një mbijetesë jo të mirë (4). Qëllimi i ritrajtimit ishte që të siguronte lehtësimin e simptomave dhe një kontroll lokal sa më afatgjatë pa shkaktuar efekte anësore të dëmshme për pacientin. Në studimin tonë ne aplikuaam skemën e hyperfraksionimit duke qenë se ajo ka mundësuar një kontroll lokal më të mirë me më pak efekte anësore (3,5). Përveç dy pacientëve të cilët u trajtuan me një dozë totale 30Gy të gjithë pacientët e tjerë u trajtuan me dozë më të

lartë (38.5-40Gy) bazuar në të dhënat e studimeve të cilat kanë treguar se dozat më të larta se 30Gy përmirësonin kontrollin lokal dhe mbijetesën në krahasim me ato më të ulëta (3,6). Megjithatë një rol vendimtar në përcaktimin e dozës së rirrezatimit pati edhe limiti i tolerancës së organeve pelvike.

Disa studime kanë treguar që rirrezatimi ka efekt pozitiv në kontrollin simptomatik me efekte anësore akute dhe kronike të pranueshme (3). Në studimin tonë përveç dy pacientëve të cilët nuk patën lehtësim të dhimbjes të gjithë të tjerët patën përmirësim të simptomave klinike. U vu re një ndalim 100% i rektoragjisë dhe çrregullimeve intestinale.

Intervali më i gjatë kohor midis dy rrezatimeve ka treguar një ndikim pozitiv në kontrollin lokal dhe mbijetesën e lirë nga sëmundja në studimet e kryera nga Das dhe Valentini (5,7), por kjo nuk u vu re në studimin tonë ku intervali kohor midis dy rrezatimeve nuk ishte parashikues i rezultateve klinike.

Pacientët me një KPS më të lartë patën një përgjigje klinike më të mirë dhe mortalitet më të ulët çka përputhet edhe me rezultatet e raportuara nga Mohiuddin dhe kolegët (8).

Vetëm dy pacientë ju nënshtruan kirurgjisë R0 njëri para dhe tjetri pas ritrajtimit dhe si rezultat nuk mundëm të nxjerrim ndonjë konkluzion në lidhje me ndikimin e kirurgjisë në përmirësimin e kontrollit lokal apo mbijetesës.

Pacientët të cilët i nënshtrohen rirrezatimit kanë një risk më të lartë për të shfaqur efekte anësore duke pasur parasysh që indet normale janë ekspozuar edhe më parë ndaj rrezatimit. Gjithashtu edhe aplikimi i kimioterapisë në konkomitancë me radioterapinë mund ta rrisë këtë risk. Obstruksioni intestinal është vënë re që mund të ndodhë deri në 16% të pacientëve të ritrajtuar dhe kërkon ndërhyrje kirurgjikale në 2-4% prej tyre (5). Në studimin tonë ndodhi në 8% të pacientëve të cilët ju nënshtruan kirurgjisë. Ajo që duhet theksuar është që asnjë nga efektet anësore akute apo të vona nuk patën lidhje me vdekshmërinë.

Studime kontradiktore egzistojnë në lidhje me intervalin kohor midis dy rrezatimeve dhe riskut të shfaqjes së efekteve anësore të vona (7,8). Në studimin tonë pacientët që shfaqën më shumë efekte anësore ishin ato me periudhë më të shkurtër kohore midis dy rrezatimeve megjithatë kjo nuk rezultoi statistikisht sinjifikative ($p>0.05$).

Ky studim i dha për herë të parë mundësinë e ritrajtimit me radiokimioterapi konkomitante pacientëve me kancer rektal rekurent në vendin tonë, duke përmirësuar simptomat klinike, kontrollin lokal si dhe mbijetesën e përgjithshme në disa pacientë. Megjithatë ky studim edhe pse prospektiv pati kufizimet e veta si numrin e limituar të pacientëve dhe heterogjenitetin e rekurencave brenda fushës së rrezatimit të parë. Rezultatet e këtij studimi mund ti bashkangjiten rezultateve të studimeve të tjera për një trajtim sa më efikas dhe një përzgjedhje sa më të saktë të pacientëve të cilët mund të përfitojnë nga ritrajtimi.

Përfundimi

Rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapine është një trajtim i sigurtë jo vetëm me efekte të mira palliative por gjithashtu i jep pacientit edhe shanse për kurim. Ky ritrajtim përmirëson kontrollin lokal si dhe mbijetesën e përgjithshme tek disa pacientë. Pacientët të cilët ju nënshtuan kirurgjisë R0 patën rezultate mjaft të mira por nuk mund të nxjerrim ndonjë konkluzion definitiv për shkak të numrit të vogël të pacientëve të cilët u intervenuan. Pacientët të cilët kishin një KPS më të lartë patën edhe rezultate klinike më të mira.

Toksiciteti akut dhe i vonë i shkaktuar nga ritrajtimi ishte i menaxhueshëm dhe nuk rrezikoi jetën e pacientëve.

Referenca

1. Peeters KC, van de Velde CJ. Surgical quality assurance in rectal cancer treatment: the key to improved outcome. *Eur J Surg Oncol* 2005,31,630-5.
2. Herfarth C, Schlag P, Hohenberger P. Surgical strategies in locoregional recurrences of gastrointestinal carcinoma. *World J Surg* 1987,11,504-510
3. Guren MG, Undseth Ch, Rekstad BL, Brændengen M, Dueland S, Spindler KG, Glynn-Jones R, Tveit KM Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2014,113,151-7
4. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol*.2001,27,349–353
5. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, De Paoli A, Rossi C, Di Russo A, Valvo F, Bolzicco G, Dalla Palma M; Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM). Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2006,6,4,1129–39
6. Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, Wolff BG. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2001,49,1267–1274
7. Das P, Delclos ME, Skibber JM Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Eng C, Bedi M, Krishnan S, Crane CH et al Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2010,77,60–65

8. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002,95,5,1144–1150.

KAPITULLI IV

Rirrezatimi i pacientëve me metastaza kockore

Abstrakt

Hyrje: Një numër i konsiderueshëm pacientësh me metastaza kockore trajtohen me radioterapi. Ky trajtim ka treguar të jetë efektiv për qetësimin e dhimbjes dhe trajtimin e simptomave neurologjike të shkaktuara si pasojë e kompresionit medular nga metastazat vertebrale. Në ditët e sotme si pasojë e përmirësimit të trajtimit mbijetesa e pacientëve me sëmundje të diseminuar është rritur dhe kjo ka mundësuar rishfaqjen e dhimbjes pas rrezatimit dhe detyrimisht nevojën për rirrezatim.

Qëllimi: Të vlerësojë nga ana klinike përmirësimin e dhimbjes dhe cilësisë së jetës pas rirrezatimit me skema të ndryshme fraksionimi, përcaktojë faktorët që ndikojnë në përgjigjen ndaj tij, si dhe mundësinë e zhvillimit të mielopatisë.

Metodat dhe materialet: Nga viti 2012 deri në 2016, janë rirrezatuar 40 pacientë me metastaza kockore në zonën e rrezatimit të parë. Doza e rrezatimit të parë varionte nga 27-30Gy dhe të gjithë pacientët e trajtuar kishin paraqitur përgjigje të pjesshme apo complete ndaj trajtimit. 20 pacientë u rirrezatuan me dozë unike 8Gy dhe 20 të tjerë me radioterapi të multifraksionuar 5x4 Gy ose 10x3 Gy duke përdorur radioterapinë 3-dimensionale të konformuar. Intervali kohor midis dy rrezatimeve ishte 32 muaj (7-80 muaj). Lokalizimi anatomik i ritrajtimit ishin vertebrat spinale (cervikale, torakale dhe lumbare), koka e humerusit dhe kockat pelvike. Doza unike e rirrezatimit u përdor tek pacientët me një KPS më të ulët dhe interval kohor midis rrezatimeve më të shkurtër. Doza mesatare biologjike kumulative e rrezatimit të parë dhe rirrezatimit ishte 116Gy (76.5-150Gy). Lehtësimi i dhimbjes u vlerësua bazuar në Brief Pain Inventory Score.

Rezultatet: Rirrezatimi u tolerua mirë nga të gjithë pacientët. Periudha mesatare e ndjekjes pas ritrajtimit ishte 15 muaj (2-39 muaj). Përveç një pacienti të gjithë të tjerët patën përgjigje të pjesshme ose të plotë ndaj dhimbjes. Ndërsa mosha, tipi i tumorit apo regjioni nuk ndikuan në cilësinë e jetës, intervali më i gjatë kohor midis dy rrezatimeve dhe një KPS më e lartë patën një ndikim pozitiv sinjifikativ. Asnjë

pacient nuk zhvilloi mielopati. Gjithashtu nuk u vu re ndonjë diferencë sinjifikative midis dy opsioneve të rirrezatimit.

Përfundimi: *Rirrezatimi i pacientëve me metastaza kockore është një trajtim i sigurtë që përmirëson dhimbjen dhe cilësinë e jetës pa rritur riskun e mielopatisë. Megjithëse nuk u vu re ndonjë diferencë midis dy opsioneve të ritrajtimit, intervali më i gjatë kohor midis dy rrezatimeve dhe një KPS më e lartë ishin parashikuese të një cilësie jete më të mirë.*

Hyrje

Një përqindje e konsiderueshme e pacientëve me kancer shfaqin metastaza gjatë periudhës së ndjekjes. Tumoret që metastazojnë në kocka janë me origjinë të ndryshme, por më të shpeshtë janë kanceri i gjirit, prostatës dhe pulmonit (1). Prognoza e pacientëve me metastaza kockore varet nga fakti nëse këto janë unike apo multiple si dhe nga prania apo jo e metastazave viscerale të cilat e përkeqësojnë mbijetesën. Në përgjithësi mbijetesë e pacientëve me metastaza kockore që trajtohen me qëllim paliativ është 5-12 muaj (2). Gjithashtu edhe vetë lloji i tumorit primar ndikon në mbijetesë. Pacientët me kancer të gjirit apo prostatës kanë një mbijetesë më të mirë, kjo edhe si rezultat i përmirësimit të trajtimit (3).

Metastazat kockore klinikisht shfaqin dhimbje që varion nga e lehtë deri në të padurueshme. Skema të ndryshme rrezatimi janë përdorur për trajtimin e pacientëve me metastaza kockore, që variojnë nga një dozë unike prej 8 Gy, në 5 seanca nga 4Gy apo 10 seanca nga 3Gy (4,5). Meta-analizat kanë treguar se doza unike ka të njëjtin efikasitet si ajo e multifraksionuar në trajtimin e metastazave kockore (6,7). Ajo preferohet më shumë tek pacientët me lezime metastatike të kufizuara apo ato me një KPS dhe pritshmëri mbijetese më të ulët.

Rritja e mbijetesës së pacientëve me kancer si rezultat i përmirësimit të trajtimit ka rritur edhe mundësinë e riaktivizimit të metastazave kockore të rrezatuara më parë. Si rrjedhojë ka lindur nevoja për rirrezatimin e këtyre pacientëve, trajtim ky i cili mbetet ende një sfidë për mjekun radioterapeut, pasi studimet e deritanishme nuk kanë përcaktuar akoma një interval kohor minimal midis dy rrezatimeve apo një nivel të dhimbjes për të indikuar rirrezatimin. Ai po vlerësohet në mënyrë që të përcaktohet se kur duhet të aplikohet dhe cila është skema më e mirë e rirajtimit.

Qëllimi:

1. Të vlerësojë nga ana klinike përmirësimin e dhimbjes dhe cilësisë së jetës pas rirrezatimit me skema të ndryshme fraksionimi
2. Të përcaktojë faktorët që ndikojnë në përgjigjen ndaj rirrezatimit
3. Të vlerësojë riskun e mielopatisë

Metodat dhe materialet:

Nga një total prej 46 pacientësh të cilët ju nënshtuan rirrezatimit për metastaza kockore nga tumore të ndryshme gjatë periudhës Shtator 2012 deri në Maj 2016, në studimin tonë u përfshinë vetëm 40 pacientë të cilët u trajtuan të dyja herët për metastaza kockore (shih tabelën.4.1). Moshë mesatare e pacientëve ishte 57 vjeç (26-75 vjeç). Doza e rrezatimit të parë varionte nga 27-30Gy dhe pacientët kishin pasur përgjigje të pjesshme apo të plotë ndaj dhimbjes pas trajtimit. Të gjithë pacientët ishin nën trajtim me analgjezikë dhe gjithashtu kishin përdorur apo vazhdonin kortikoterapinë. Shumica e pacientëve ishin trajtuar për tumore të gjirit apo prostatës dhe pjesa tjetër për tumore të pulmonit, rektumit, veshkave etj.

Tabela 4.1 - Karakteristikat e pacientëve të rirrezatuar për metastaza kockore

Karakteristikat	Nr. pacientëve
Mosha (Vite) Mesatare	57 vjeç (26-75)
Gjinia Femër Mashkull	18 (45%) 22 (55%)
Tipi i tumorit Kancer Gjiri Kancer Prostate Kancer Pulmoni Kancer Rektumi Kancer Renal Të tjera	14 (35%) 10 (25%) 5 (12.5%) 5 (12.5%) 3 (7.5%) 3 (7.5%)
KPS 90-100% 70-80% 50-60%	6 (15%) 26 (65%) 8 (20%)
Prania e metastazave visceralë në kohën e rirrezatimit Po Jo	19 (47.5%) 21 (52.5%)
Zona e rirrezatimit Reg. vertebral cervical Reg. vertebral torakal Reg. vertebral lumbar Reg sakroiliak Caput humeri sin	5 (12.5%) 22 (55%) 10 (25%) 2 (5%) 1 (2.5%)
Nr. i metastazave kockore Unike Multiple	18 (45%) 22 (55%)
Intervali kohor midis dy rrezatimeve Mesatar	32 muaj (7-80 m)
Doza e rirrezatimit Unike Multifraksionuar (5x4Gy, 10x3Gy)	20 (50%) 20 (50%)

Pacientët u rirrezatuan me dozë unike 8Gy apo të multifraksionuar 5x4 Gy ose 10x3 Gy duke përdorur radioterapinë 3-dimensionale të konformuar nëpërmjet një aparati Akseleratori Linear apo Cobalti-60. Pacientët u pozicionuan nëpërmjet pajisjeve të posaçme të imobilizimit dhe u realizua CT simulimi si për shembull në figurën 4.1



Figura 4.1 - Imobilizimi i pacientëve me metastaza kockore

Rirrezatimi u realizua nëpërmjet dy apo tre fushave të rrezatimit të cilat ishin anteriore, posteriore, laterale apo oblike. Volumi i planifikuar për rirrezatim (PTV) përfshinte zonën metastatike që vizualizohej në skanerin e simulimit plus një marzh sigurie 0.5-1cm në varësi të lokalizimit. Ky volum duhej të mbulohej nga 95% e dozës së planifikuar të ritrajtimit (figura 4.2).

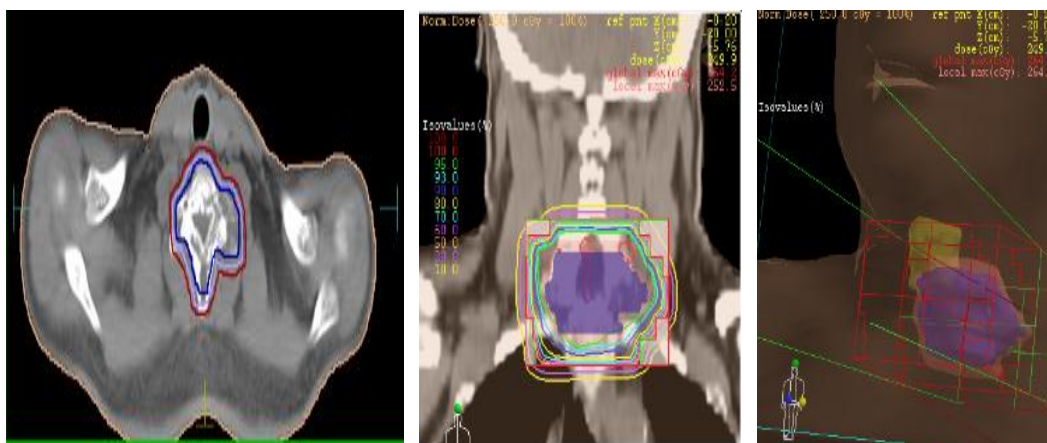


Figura 4.2 - Konturimi i PTV, shpërndarja e izodozave dhe fushat e trajtimit tek një pacient i rirrezatuar në regjionin vertebral cervical

Intervali kohor mesatar midis dy rrezatimeve ishte 32 muaj (7-80 muaj). Ai u llogarit nga dita e përfundimit të rrezatimit të parë deri në ditën e parë të rirrezatimit. Lokalizimi anatomik i ritrajtimit ishin vertebrat spinale (cervikale, torakale dhe lumbare), regjioni sakroiliak dhe koka e humerusit të majtë.

Doza unike e rirrezatimit u përdor më shumë tek pacientët me një KPS më të ulët dhe interval kohor midis rrezatimeve më të shkurtër. KPS u përcaktua për çdo pacient përpara rirrezatimit. Lehtësimi i dhimbjes u vlerësua bazuar në Brief Pain Inventory Score, i cili është një pyetësor që përcakton agresivitetin e dhimbjes dhe sa ajo interferon në cilësinë e jetës. Dhimbja përcaktohej sipas një shkallëzimi nga 0-10, ku 0-mungesë dhimbje dhe 10-dhimbja më e keqe e mundshme. Aktiviteti ditor, humori, aftësia për të ecur apo për punë, marrëdhëniet me njerëzit, gjumi dhe kënaqësia nga jeta u vlerësuan për të përcaktuar interferencën në cilësinë e jetës. Të gjithë pacientët e plotësuan pyetësorin para fillimit të trajtimit dhe pas 2 muajve. Pyetësori ishte vetëvlerësues.

Përgjigja ndaj ritrajtimit u bazua në kriteret internacionale ku shkalla e dhimbjes ulej me dy pikë nga ajo fillestare pa shtim të dozës së analgjezikëve ose ulje të dozës së analgjezikëve pa rritje të shkallës së dhimbjes (8). Efektet anësore të hershme dhe të vona u vlerësuan bazuar në Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0). Doza biologjike efektive (BED) bëri të mundur përcaktimin e dozës totale të rrezatimit duke qenë se janë përdorur skema të ndryshme fraksionimi gjatë rrezatimit të parë dhe rirrezatimit. BED u llogarit nëpërmjet ekuacionit linear kuadratik: $BED = D \times (1 + d/\alpha/\beta)$, ku D - doza totale, d - doza për fraksion, α/β 10Gy u përdor për të përcaktuar toksicitetin akut dhe 2 Gy për toksicitetin e vonë.

Rezultatet:

Rirrezatimi u tolerua mirë nga të gjithë pacientët. Periudha mesatare e ndjekjes pas rirrezatimit ishte 15 muaj (2-39 muaj). Midis dy grupeve të rirrezatimit, atyre të ritrajtuar me dozë unike dhe të tjerëve të ritrajtuar me radioterapi të multifraksionuar nuk pati ndonjë diferencë sinjifikative në lidhje me moshën, gjininë, tipin e tumorit

primar apo intervalin kohor midis dy rrezatimeve. Pacientët e trajtuar me dozë të multifraksionuar kishin një KPS më të lartë se ato të trajtuar me dozë unike (77.5% vs. 71.1%, $p = 0.035$), që u vu re edhe pas ritrajtimit, por kjo nuk pati sinjifikancë në përgjigjen ndaj ritrajtimit siç mund ta shihni edhe në figurën e mëposhtme 4.3.

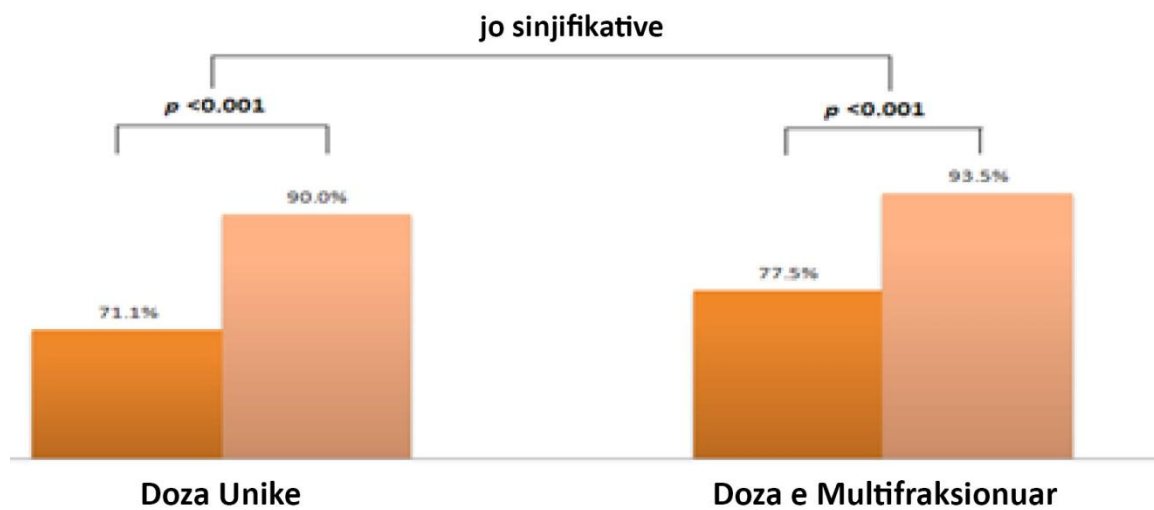


Figura 4.3 - Karnofsky performance score para dhe pas rirrezatimit tek pacientët e trajtuar me dozë unike dhe të multifraksionuar

Rezultatet e pyetsorëve treguan që 52.5% e pacientëve patën përgjigje komplete, 47.5% të pjesshme dhe 2.5% nuk u përgjigjën. Përgjigja komplete nga rirrezatimi lidhej në mënyrë pozitive dhe sinjifikative me KPS dhe intervalin kohor midis dy rrezatimeve, me një koeficient korrelimi Pearson 0.713 ($p < 0.001$) dhe 0.314 ($p = 0.049$). Nga ana tjetër nuk u vu re ndonjë diferencë sinjifikative në lehtësimin e dhimbjes midis dy grupeve bazuar në independent samples t-test, correlation and logistic regression analysis. Moshë, tipi i tumorit apo regjioni i ritrajtimit nuk patën ndikim në cilësinë e jetës.

Përveç një paciente të cilës rirrezatimi nuk mundi t'ja lehtësonte dhimbjen që i shkaktonte edhe kufizime në lëvizje, të gjithë pacientët e tjerë ishin të aftë të lëviznin

dhe nuk shfaqën shenja të inkontinencës urinare apo defekimit. Efektet anësore akute që u vunë re ishin të gradës 1 siç janë paraqitur në tabelën 4.2. dhe nuk u vunë re efekte anësore të vona.

Tabela 4.2 - Efektet anësore akute tek pacientët e rirrezatuar për metastaza kockore

Efektet anësore akute	Grada 1
Nauze	3 (7.5%)
Të vjella	2 (5%)
Disfagi	4 (10%)
Diarre	3 (7.5%)

Pacientët u ndoqën çdo muaj deri në tre muaj dhe më pas çdo tre muaj apo më shpesh në varësi të nevojës për rivlerësim. Gjatë ndjekjes asnjë prej pacientëve nuk pati komplikacione neurologjike që të dëmtonin funksionin motor apo sensitiv. Në ndjekjen e fundit vetëm 4 pacientë ishin gjallë. Të tjerët kishin bërë exitus si pasojë e përhapjes së sëmundjes në distancë.

Diskutim

Rirrezatimi është konsideruar si një mundësi ritrajtimi për pacientët me metastaza kockore me qëllim që të përmirësojë cilësinë e jetës pa shfaqur komplikacione që mund të rrezikojnë jetën e pacientit (9). Megjithatë duke qenë se medula spinale është një organ mjaft i ndjeshëm ndaj rrezatimit, radioterapeutët janë treguar mjaft të rezervuar në lidhje me rirrezatimin për arsye të riskut të shfaqjes së mielopatisë apo disfeksioneve neurologjike të rënda, të cilat mund të shfaqen muaj apo vite pas aplikimit të tij (10). Në rastin tonë rirrezatimi u përdor me qëllim paliativ për

lehtësimin apo zhdukjen e dhimbjes tek pacientët të cilët ishin në ndjekje pas një përgjigje të pjesshme apo të plotë nga rrezatimi i parë. Pacientët u rirrezatuan me dozë unike rrezatimi ose të multifraksionuar. Studimet prospektive të randomizuara kanë treguar që doza unike e rrezatimit 8Gy është një opsion trajtimi me të njëjtën pritshmëri mbijetese si radioterapia e multifraksionuar 5 fraksione nga 4Gy apo 10 fraksione nga 3Gy, sidomos tek pacientët me metastaza kockore shumë të dhimbshme dhe pritshmëri mbijetese të ulët (11,12).

Në këtë studim doza e rirrezatimit u përcaktua bazuar në gjendjen e përgjithshme të pacientit, pritshmërinë e mbijetësës si dhe intervalin kohor nga rrezatimi i parë. Doza unike u aplikua më shumë tek pacientët me një pritshmëri mbijetese më të ulët dhe interval kohor midis rrezatimeve më të shkurtër. Pacientët me performancë jo të mirë përfitojnë nga doza unike e rirrezatimit pasi evitojnë ditët e shumta të trajtimit, paraqitjen e tyre në spital si dhe pozicionimin në makinën e rrezatimit çka nënkupton më pak mundim për pacientin dhe gjithashtu kosto trajtimi më të ulët për sistemin shëndetësor (13).

Gjithashtu mjaft rëndësi ka edhe përcaktimi i faktorëve të cilët kanë vlerë parashikuese në përmirësimin e cilësisë së jetës tek pacientët e rirrezatuar. Ato kanë si qëllim përcaktimin e atyre pacientëve të cilët mund të përfitojnë nga rirrezatimi dhe evitimin e mbitrajtit. Në studimin tonë përgjigja complete nga rirrezatimi lidhej në mënyrë pozitive dhe sinjifikative me KPS dhe intervalin kohor midis dy rrezatimeve, përfundim ky që korrelohet edhe me studime të tjera (14,15).

Gjatë rirrezatimit u vunë re efekte anësore akute të cilat ishin të gradës së parë dhe u toleruan mirë nga pacientët. Në lidhje me efektet anësore të vona nuk u vu re ndonjë rast mielopatie megjithëse pacientët e rirrezatuar kanë një risk më të lartë për ta shfaqur atë (16). Nieder dhe kolegët arritën në përfundimin që risku i mielopatisë së shkaktuar nga rirrezatimi është i ulët nëse doza biologjike ekuivalente (BED) kumulative e rrezatimit të parë dhe rirrezatimit është $<135.5 \text{ Gy}_2$, apo BED i çdo rrezatimi është më pak se 98Gy_2 , si dhe intervali kohor midis dy rrezatimeve të mos jetë më pak se 6 muaj (17,18). Në studimin tonë ne përshkruam doza rrezatimi me një BED kumulativ mesatar 116Gy_2 ($76.5\text{--}150 \text{ Gy}_2$), dhe BED i çdo rrezatimi ishte $\leq 98\text{Gy}_2$ në tumor and $\leq 75\text{Gy}_2$ në medulën spinale. Distanca kohore midis dy rrezatimeve ishte më shumë se 6 muaj për të gjithë pacientët. Si rezultat mund të

themi që në lidhje me kategorinë e riskut të Nieder pacientët që ju nënshtruan rirrezatimit në studimin tonë kishin një risk të ulët për të zhvilluar mielopati, dhe në të vërtetë tek asnjë prej tyre nuk u vu re.

Megjithëse studimi ynë tregoi që rirrezatimi i pacientëve me metastaza kockore është një trajtim i sigurtë dhe efikas, që përmirëson cilësinë e jetës pa shkaktuar efekte anësore jo të menaxhueshme, duhet marrë në konsideratë numri i kufizuar dhe heterogjen i pacientëve.

Përfundimi

Rirrezatimi është një opsion trajtimi efikas dhe i sigurtë. Ai përmirëson dhimbjen dhe cilësinë e jetës pa rritur riskun e mielopatisë. Si ritrajtimi me dozë unike ashtu edhe ai me dozë të multifraksionuar treguan të njëjtin efikasitet në lehtësimin e dhimbjes. Pacientët me një KPS më të lartë dhe intervalin kohor midis dy rrezatimeve më të gjatë patën një përgjigje më të mirë ndaj rirrezatimit. Këto faktorë parashikues të përgjigjes ndaj ritrajtimit do të ndihmojnë në të ardhmen për një trajtim më efikas dhe të personalizuar.

Studimet prospektive të randomizuara do të jenë ato që do të përcaktojnë skemën e rirrezatimit që siguron një efekt klinik optimal me efekte anësore minimale.

Referenca

1. Galasko CS The anatomy and pathways of bone metastases. In: Weiss L, Gilbert A. Bone metastases. GK Hall, Boston. 1981, 49–63
2. Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen H, Post WJ, Oei B, Marijnen CAM, Leer JWH. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 2006;48, 245–253
3. Westhoff P, De Graeff A, Monninkhof E, Pomp J, van Vulpen M, Leer JW, Marijnen CA, van der Linden YM; Dutch Bone Metastasis Study Group et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93, 3, 694–701
4. Hartsell WF, Konski AA, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97, 798–804
5. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, Lagerlund M, Bruland O. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006;79, 278–284
6. Wai MS, Mike S, Ines H, Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, CD004721
7. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007, 25, 1423–1436

8. Chow E, Hoskin P, Mitera G, Zeng L, Lutz S, Roos D, Hahn C, van der Linden Y, Hartsell W, Kumar E. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2012,82,1730-1737.
9. Chow E, Meyer RM, Chen BE, Van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, Nabid A, Tissing-Tan CJ, Oei B, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Wong RK, Brundage M. Impact of reirradiation of painful osseous metastases on quality of life and function: a secondary analysis of the NCIC CTG SC.20 randomized trial. *JCO* 2014,32,3867-3873
10. Ryu S, Gorty S, Kazee AM, Bogart J, Hahn SS, Dalal PS, Chung CT, Sagerman RH. Full dose reirradiation of human cervical spinal cord. *Am J Clin Oncol.*2000,23,29–31.
11. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Lupattelli M, Bellavita R, Marafioti L, Pergolizzi S, Santacaterina A, Mignogna M, Silvano G, Fusco V.. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol.* 2009, 93,174-179.
12. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011,79,524-530
13. Van den Hout WB, Van der Linden YM, Steenland E, Wiggendaad RG, Kievit J, de Haes H, Leer JW. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: Cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003,95,222-229

14. Buergy D, Siedlitzki L, Boda-Heggemann J, Wenz F, Lohr F. Overall survival after reirradiation of spinal metastases – independent validation of predictive models. *Radiation Oncology* 2016,11,35
15. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, Bellavita R, Schiavone C, Italiani M, Muti M. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 2005; 91,325-30.
16. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, Celani G, Righetti E, Lupattelli M, Panizza BM, Frattegiani A, Pelliccioli GP, Latini P. Radiation-induced myelopathy in long-term metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother Oncol.* 2001,60,281–288.
17. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005,61,851–859
18. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006,66,1446–1449

KAPITULLI V

PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME

Studimi ynë tregoi që edhe në vendin tonë, megjithëse një vend në zhvillim rirrezatimi është një opsion i mundshëm ritrajtimi për pacientët që shfaqin recidiva apo tumore primare të dyta në fushën e rrezatimit të parë. Ai përmirëson si kualitetin e jetës ashtu edhe kontrollin lokal si dhe mbijetesën në kategori të caktuara pacientësh. Efektet anësore të shkaktuara nga ritrajtimi ishin të menaxhueshme dhe nuk rrezikonin jetën e pacientit. Gjithashtu përcaktimi i faktorëve parashikues të përgjigjes ndaj ritrajtimit na ndihmon për një përzgjedhje më të saktë të pacientëve dhe një trajtim të individualizuar me qëllim arritjen e rezultateve më të mira.

Rirrezatimi i pacientëve me recidiva apo tumore primare të dyta të kokë-qafës përmirësoi kualitetin e jetës, kontrollin lokal si dhe mbijetesën tek ata pacientë të cilët u ritrajtuan me doza më të larta se 40Gy dhe kishin një KPS më të lartë dhe gradë tumorale më të ulët. Efektet anësore të hershme apo të vona të rirrezatimit ishin të menaxhueshme dhe nuk rrezikuan jetën e pacientëve.

Pacientët me tumore rektale rekurente patën një përmirësim simptomatik mjaft të mirë pas ritrajtimit. Ato të cilët patën një përgjigje më të mirë nga ritrajtimi patën dhe një kontroll lokal dhe mbijetesë më të mirë. Një KPS më i lartë u shoqërua me një përgjigje klinike më të mirë dhe mortalitet më të ulët, ndërsa intervali kohor midis dy rrezatimeve nuk ishte parashikues i rezultateve klinike. Megjithëse kjo kategori pacientësh kishte një risk më të lartë për të shfaqur efekte anësore duke qenë se organet në risk ishin ekspozuar edhe më parë ndaj rrezatimit, nuk u vunë re efekte anësore $\geq G4$ apo që të kishin lidhje me vdekshmërinë e pacientit.

Rirrezatimi i pacientëve me metastaza kockore përmirëson dhimbjen dhe cilësinë e jetës. Nuk u vu re ndonjë diferencë sinjifikative midis rirrezatimit me dozë unike dhe atij të multifraksionuar në përgjigjen ndaj ritrajtimit. Intervali kohor më i gjatë midis dy rrezatimeve dhe një KPS më i lartë ishin parashikues të një cilësie jete më të mirë. Tek asnjë nga pacientët e ritrajtuar nuk u vunë re shenja të mielopatisë.

Megjithatë duhet theksuar që numri jo i madh i pacientëve që ne ritrajuam si dhe kufizimet tona imazherike dhe teknologjike përbëjnë kufizimet e këtij studimi. Studimet prospektive të randomizuara do të jenë ato të cilat do të përcaktojnë në të ardhmen skemën më efektive të ritrajtimit me sa më pak efekte anësore në indet normale si dhe teknologjinë më kosto efektive. Instalimi i aparaturave të reja të rrezatimit në vendin tonë gjithashtu do të jetë një mundësi më e mirë për këtë kategori pacientësh pasi do mundësojë aplikimin e dozave më të larta të rirrezatimit dhe si rezultat mundësinë për një kontroll lokal dhe mbijetesë më të mirë.