

Patient Reported Outcomes and acute toxicity assessment for patients receiving standard fractionation doses versus higher fractionation doses

Akute Nebenwirkungen bei Standardfraktionierung versus Hypofraktionierung

Ergebnisse der Auswertung von Arzt- und Patientenangaben

Irmgard Helmbold¹, Akke Botma¹, Sabine Behrens¹, Petra Seibold¹, Barbara Avuzzi², Tiziana Rancati², Ana Vega³, Chris Talbot⁴, Paul Symonds⁴, David Azria⁵, Dirk de Ruijsscher⁶, Liv Veldemann⁷, Barry Rosenstein⁸, Philippe Lambin⁹, Susan Davidson¹⁰, Catharine West¹¹, Frederik Wenz¹², Jenny Chang-Claude¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg Germany, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan, Italy, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica Santiago, Spain, ⁴University of Leicester, UK, ⁵University of Montpellier, France, ⁶Katholieke Universiteit Leuven, Belgium, ⁷Universiteit Gent, Belgium, ⁸Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, USA, ⁹Stichting Maastricht Radiation Oncology (Maastricht), Niederlande, ¹⁰The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK, ¹¹University of Manchester, UK, ¹²University of Heidelberg, Germany

Hintergrund und Fragestellung

Um die biologische Wirksamkeit der Bestrahlungen bei Prostata-Ca zu erhöhen, wurden in den letzten Jahren die Gesamtherddosis ^{1, 2-4} und zunehmend auch die Einzeldosis erhöht. Mehrere Untersuchungen ⁵⁻⁸ berichteten über eine niedrigere α/β Ratio für Prostata-Ca, die unterstellt, dass Hypofraktionierung eine höhere biologische Wirksamkeit ohne Erhöhung der Nebenwirkungen ergeben könnte. Die technischen Entwicklungen sollten eine größere Schonung der Risikoorgane ermöglichen.

Fragestellung: Wie wirken sich höhere Einzeldosen auf die akuten Nebenwirkungen aus?

Hat eine höhere Einzeldosis einen Einfluss auf die Lebensqualität und auf den gefühlten Gesundheitszustand der Patienten?

Studiendesign:

- Prospektive Studie, Datenerhebung von 4/2014 – 9/2018, 10 beteiligte internationale Zentren
- Einschlusskriterien: Prostata-Ca, Radiotherapie, einschließlich Post-Prostatektomie-Patienten, keine Metastasierung, keine vorherige Bestrahlung
- Bestrahlungen nach lokalem Regime
- Dokumentation der Nebenwirkungen und Lebensqualität vor Beginn und bei Abschluss der Bestrahlungen, 1-Jahr und 2-Jahres Follow-UP
- Beurteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE–Kriterien durch Arztfragebogen und Patientenfragebogen. Fragen der Lebensqualität nach EORTC QLQ C30.

Patientenkollektiv

- Alle Patienten, für die die erforderlichen Angaben bis nach der Radiatio vorliegen und die vor deren Beginn keine Beschwerden oder einen Toxicity Score >1 haben
- Größe des ausgewerteten Kollektivs: 495 Prostata–Ca Patienten
- Alter: zwischen 40 und 86 Jahren (Mittelwert: 68,8 Jahre)
- Größe der Primärtumoren: T1: 72 Pat. (14,5%); T2: 222 Pat. (44,8%); T3: 190 Pat. (38,4%); T4: 4 Pat. (0,8%)
- Lymphknotenbefall: N0: 270 Pat. (54,5%); N1: 23 Pat. (4,7%); NX: 202 Pat. (40,8%)
- Begleitende Hormontherapie: 349 Pat. (70,5%)
- Prostatektomie: 109 Pat. (22,0%), Lymphadektomie: 58 Pat. (11,7%)
- TURP: 25 Pat. (5%)

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf die Bestrahlung mit Einzeldosen (ED) ≤ 2 Gy und >2 Gy

	ED≤ 2 Gy	ED> 2 Gy	gesamt
N Patienten (%)	416 (84,0%)	79 (16,0)	495
Altersbereich in Jahren (Mittelwert)	40 -86 J (68,6)	51 - 79 J (69,9)	40-86 (68,8)
N Pat. mit Diabetes	59 (14,2%)	8 (10,1%)	67 (13,5%)
N Pat. mit Rheumatoider Arthritis	3 (0,7%)	2 (2,5%)	5 (1%)
N Pat. mit Hormontherapie (%)	316 (76,0%)	33 (41,8%)	349 (70,5%)
N Pat. mit Prostatektomie (%)	91 (21,9)	18 (22,8%)	109 (22,0%)
N Pat. mit TURP (%)	18 (4,3%)	7 (8,9%)	25 (5,0%)

Radiatio:

Tab. 2: Verteilung der Bestrahlungsparameter

	ED≤ 2 Gy	ED> 2 Gy	gesamt
Einzeldosis (Gy)	1,56 - 2,0	2,06 - 3,04	1,56-3,04
Gesamtherddosis (Gy)	64-80	52,5-77	52,5-80
NTD Rektum (Gy)	64-80	55,3-79,4	55,3-80
NTD Blase (Gy)	64-80	56,9-81,3	56,9-81,3
N Pat. mit RT Becken (%)	169 (40,6%)	9 (11,4%)	178 (36,0%)
Dauer der RT (Tage)	26-69	25-62	25-69
3D conformal RT	122 (24,7%)	4 (0,81%)	126 (25%)
IMRT	3 (0,6%)	1 (0,4%)	4 (0,2%)
Rapid arc/VMAT	291 (58,8%)	74 (14,9%)	365 (73,7%)

Die biologische Strahlenwirkung

Da es hier um den Vergleich von Nebenwirkungen zu verschiedenen Fraktionierungsgrößen geht, wird die Dosis für die Vergleich- Fraktionierung von 5x2 Gy/Woche berechnet =NTD.

$$NTD = \frac{BED}{\left(1 + \frac{2Gy}{\alpha/\beta}\right)} = n \cdot d \cdot \frac{\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)}{\left(1 + \frac{2Gy}{\alpha/\beta}\right)}$$

d= Einzeldosis; n= Anzahl der Fraktionen

NTD Rektum, α/β Ratio =10 Gy für die Analyse der gastrointestinalen Nebenwirkungen,

NTD Blase, α/β Ratio = 5,57 Gy für die Analyse der urogenitalen Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen:

Tab. 3: Verteilung der Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes (GI) und des Urogenitaltraktes (GU) nach Bestrahlung mit Einzeldosen (ED) ≤ 2 Gy und > 2 Gy

N Pat. mit NW	ED ≤ 2 Gy	ED > 2 Gy
GI	189 (45,4%)	43 (54,4%)
Proktitis	168 (40,4%)	39 (49,4%)
Diarrhoe	56 (13,5%)	16 (20,3%)
Rektale Blutungen*	14 (3,4%)	2 (2,5%)
D-Inkontinenz	12 (2,9%)	5 (6,3%)
GU	286 (68,8%)	60 (76%)
Polyurie	158 (38%)	28 (35,4%)
Retention	56 (13,5%)	5 (6,3%)
Harndrang	256 (61,5%)	51 (64,6%)
H-Inkontinenz	53 (12,7%)	13 (16,5%)
Haematurie*	2 (0,5%)	1 (1,3%)
Gesundheitszustand	157(37,8%)	42 (53,2%)
Lebensqualität	147 (35,3%)	39 (49,4%)

* Aufgrund zu kleiner Ereigniszahlen nicht auswertbar.

Statistische Methode

- **Zielereignis:** Auftreten einer Nebenwirkung des Gastrointestinal (GI)- oder Urogenital (GU)-Traktes mit dem Toxicity Score ≥ 2 bei Abschluss der Radiotherapie.

Die Angaben in den Patientenfragebögen werden in die Antworten der Arztfragebögen nach CTCAE 4.0 Kriterien übersetzt. Die Angaben mit dem höchsten Score werden binär ausgewertet.

GI: Proktitis, Diarrhoe, Sphinkterinkontinenz (D-Inkontinenz)

GU: Polyurie, Harndrang, Retention,, Harninkontinenz (H-Inkontinenz)

Die Variablen werden einzeln und zu GI und GU zusammengefasst ausgewertet.

- **Sekundäres Zielereignis:** Verschlechterung des globalen Gesundheitszustandes oder der Lebensqualität des Patienten (basierend auf den Fragen des EORTC-QLQ C30) um mindestens 10 Punkte.
- **Bestrahlung:** in 2 Gruppen mit Einzeldosis ED ≤ 2 (**Standardfraktionierung**) und Einzeldosis ED $> 2,0$ Gy (**Hypofraktionierung**):
Die Radiotypen 3D Conformal, IMRT, Rapid Arc/VMat sind ungleich verteilt, bzw. es wurden fast alle Pat. in der Hypofraktionierungsgruppe mit V/MAT bestrahlt.

Multivariate Analyse mit Logistischer Regression, PROC LOGISTIC (SAS 9.4):

1. Adjustierungsvariablen: Alter, Hormontherapie, Fraktionierung, Dauer der Bestrahlungsbehandlung, Radiatio des Beckens.
Zusätzlich bei GI-NW: Diabetes, Rektumvolumen, NTD Rektum.
Bei GU-NW: Rheumatische Erkrankungen, TURP, Prostatektomie, Blasenvolumen, NTD Blase
2. Durch "backward selection" aussortierte Variablen: Rauchen, Alkohol, Kollagenosen, Lymphadektomie, Entzündliche Darmerkrankungen.

Ergebnisse:

NW	OR (95% CI)	p
1 GI	1,58 (0,73-3,39)	0,242
2 Diarrhoe	3,15 (0,97-10,20)	0,055
3 Proktitis	1,58 (0,73-3,42)	0,247
4 D-Inkontinenz	1,21 (0,13-10,84)	0,866
5 GU	2,32 (1,02-5,29)	0,044
6 Polyurie	0,81 (0,32-2,02)	0,647
7 H-Inkontinenz	1,25 (0,44-3,49)	0,675
8 Retention	0,60 (0,10-3,63)	0,581
9 Harndrang	1,86 (0,85-4,09)	0,121
10 Gesundheitszustand	1,55 (0,72-3,32)	0,264
11 Lebensqualität	1,66 (0,77-3,55)	0,194

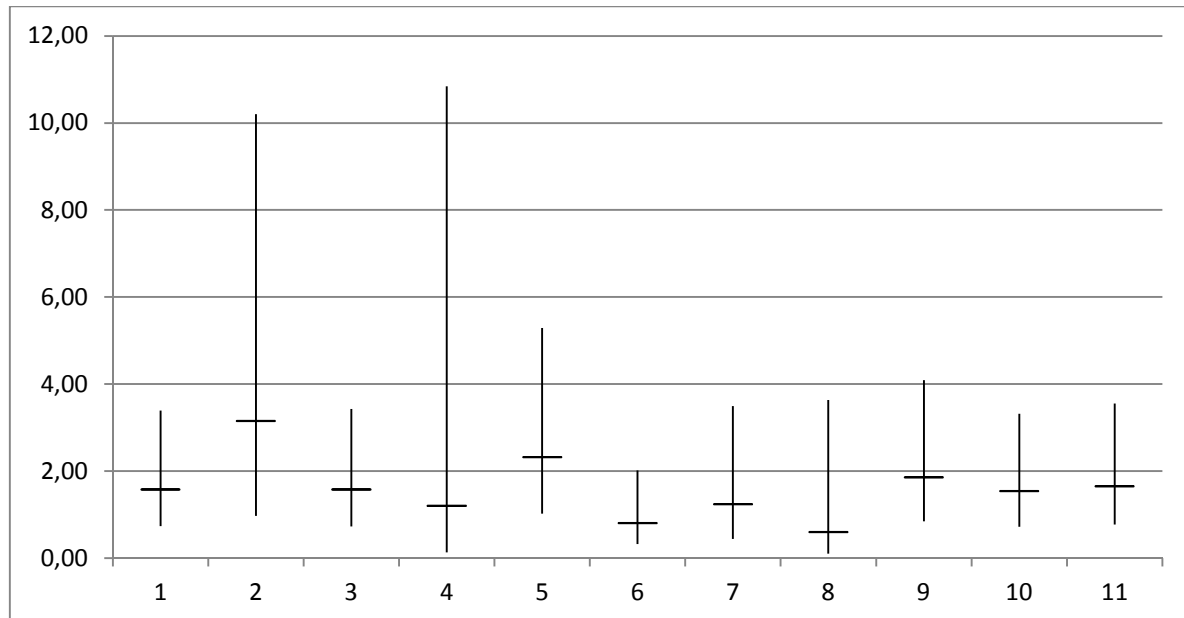


Abb.1, Tab. 3: Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall bei Hypofraktionierung für das Auftreten einzelner Symptome von GI- und GU Nebenwirkungen insgesamt, sowie Gesundheitszustand und Lebensqualität

- Eine Einzeldosis über 2 Gy (**Hypofraktionierung**) ist in den meisten Fällen mit einem erhöhten Risiko für akute Nebenwirkungen verbunden. In diesem begrenzten Kollektiv ist die Tendenz nur für GU insgesamt signifikant. Lediglich Polyurie und Urinretention zeigen keine Risikoerhöhung.
- In 20% der Angaben berichten die Patienten im Gegensatz zu den Ärzten von einer stärkeren Nebenwirkung. Bei 2% der Angaben hat der Arzt einen höheren Score vergeben als der Patient.
- Der globale Gesundheitszustand und die Lebensqualität sind mit einer Tendenz zur Verschlechterung bei Hypofraktionierung assoziiert (OR 1,55 bzw. 1,66).

Diskussion:

- Die meisten Untersuchungen zur Thematik bisher basieren auf Daten aus randomisierten Studien. Diese Studie zeigt erste Ergebnisse aus dem klinischen Alltag in 10 internationalen Zentren.
- Die häufige Änderung des Scores (22%) durch die Auswertung von Arzt- und Patientenbefragung zeigt die große Bedeutung der beiderseitigen Befragung.
- Bisher gibt es keinen Standard für Hypofraktionierung, so dass diese Behandlung in diesem Kollektiv sehr unterschiedlich ist.
- Die vorläufigen Ergebnisse, die auf eine Tendenz in Richtung eines erhöhten Risikos für GI und GU Nebenwirkungen sowie verminderter Lebensqualität hindeuten, basieren auf den ersten ca. 500 Prostata-Ca Patienten der REQUITE-Studie.
- Diese Tendenz bedarf der Überprüfung nach vollständiger Rekrutierung der Studie mit bis zu 1700 Patienten.

Literatur:

1. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1019–34.
2. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475–87.
3. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–96.
4. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097–105.
5. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 265–76.
6. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1013–21.
7. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1463–68.
8. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1084–89.
9. Shafak Aluwini, Floris Pos, Erik Schimmel, Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2015; 16: 274–83
10. Uhl et al.; *Radiation Oncology* 2014, 9-96