

RADYOTERAPİDE ÖZELLİKLİ VE NADİR DURUMLARDA HASTA YÖNETİMİ

Dr. Züleyha Akgün

zuleyhaakgun@gmail.com

Rektum Kanserinde Kanıta Dayalı Tedavi ve Radyoterapi Planlaması Toplantısı, 11.Mayıs.2024

- Familial poliposis coli
- Prostat ca+rectum ca
- Fertilize koruyucu tedavi
- İnflamatuvar barsak hastalığı

- 35 y erkek rektal kanama
- Kolonoskopi: Multipl polipler, anal girimden 10 cm de 3 cm kitle
- Bx: Adeno ca
- PETCT: Pelvik kitle, perirectal LNs
- APC geni+
- APR
- Pato: Adeno ca, T3N2, pMMR/MSS
- Adjuvan 50.4 Gy/28 fr pelvik RT+Kapesitabin→FOLFOX

- FAP'ın RT toksisitesindeki artışa neden olduğu kesin bilgi değildir ve radyosensitiviteyi artıran, aynı dozda radyasyon verildiğinde toksisitenin artmasına yol açan çoklu yerleşik genetik sendromlardan ayrı olarak değerlendirilebilir.

Radyosensitif sendromlar

- Ataksi telenjiektazi
- Fanconi anemisi
- Bazal hücreli nevüs sendromu
- Li-Fraumeni

FAP-RT

- Subtotal proktokolektomi sonrası rektal kanser için adjuvan veya neoadjuvan RT sonrası sonuçlara ilişkin çok az veri mevcuttur.
- FAP hastalarında kolektomi sonrası kümülatif rektum kanseri riskinin 5, 10, 15 ve 20 yılda sırasıyla %4, %5,6, %7,9 ve %25 olduğu tahmin edilmektedir
- Kolektomi sonrası rektum kanseri tanısı alan FAP hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı %71 olarak bildirilmektedir
- Bilinen FAP tanısıyla ölen hastaların %48'e varan oranda ölüm nedeni kolorektal kanser iken, profilaktik kolektomi yapılanların desmoid tümörlerden ve periampuller malignitelerden ölme olasılığı daha yüksektir
- Rektum kanseri tanısı konulduğunda APR genellikle cerrahi tedavi seçeneğidir
- Rektum mukozası kaldığı sürece rektum kanseri riski devam eder.

Table 1

Patient characteristics and treatment modalities

Patient ID	Age at RT treatment	Gender	Primary diagnosis	Prior colectomy	RT dose	RT treatment site	RT role	systemic therapy	CTCAE radiation related side effects	secondary malignancy (months)	Second in-field malignancy
K	25	F	Desmoid	Yes	45 Gy/25 fx	Intra-abdominal	Palliative	-	Grade 1 dermatitis, and grade 1 nausea	-	-
L	29	F	Desmoid	Yes	50.4 Gy/28 fx	Intra-abdominal	Palliative	-	Grade 3 colon perforation, grade 2 diarrhea, and grade 1 fatigue	-	-
M	26	F	Rectal	Yes	50.4 Gy/28 fx	Pelvis	Adjuvant	5 FU	Grade 3 vaginal mucositis and desquamation	6	Desmoid
N	48	F	Breast	No	63 Gy/35 fx	L breast	Definitive	-	Grade 2 dermatitis	-	-
O	34	F	Desmoid	Yes	43.2 Gy/24 fx to intra-abdominal, 59.4 Gy/33 fx to abdominal wall	Both intra-abdominal and abdominal wall	Definitive	-	Grade 2 nausea, grade 1 fatigue	-	-
F	51	F	Rectal	Yes	50.4 Gy/28 fx	Pelvis	Neoadjuvant	5 FU	Grade 1 diarrhea	-	-
G	70	M	Prostate	Yes	60 Gy/30 fx	Prostate fossa	Adjuvant	-	-	-	-
H	20	M	Desmoid	Yes	50.4 Gy/28 fx	Anterior abdominal wall	Palliative	-	Grade 2 nausea and grade 2 dermatitis	-	-
I	35	F	Glioma	No	50.4 Gy/28 fx	Brainstem	Palliative	Vincristine	Grade 1 fatigue, grade 1 dermatitis, grade 1 nausea, and grade 1 sensory neuropathy	48	Medulloblastoma
J	26	M	Rectal	Yes	50.4 Gy/28 fx	Pelvis	Adjuvant	5 FU	Grade 2 small bowel obstruction (1st seen after	-	-

sekonder kanser ve RT konusu

	Number of second solid cancers in patients treated with radiotherapy*	Number of patients	Excess cancers (95% CI)†	Attributable risk (95% CI)
Oral/pharynx	3683	24 880	182 (53 to 310)	5% (1 to 8)
Salivary gland‡	309	3007	37 (1 to 71)	12% (0 to 23)
Rectum‡	1568	21 841	112 (41 to 184)	7% (3 to 12)
Anus	323	3444	32 (-14 to 74)	10% (-4 to 23)
Larynx	3583	17 070	193 (32 to 350)	5% (1 to 10)
Lung (non-small cell)	2395	51 270	152 (82 to 223)	6% (3 to 9)
Soft tissue (non-limbs)	120	1602	18 (-2 to 39)	15% (-2 to 32)
Female breast	12 450	150 661	660 (454 to 866)	5% (4 to 7)
Cervix‡	1289	14 685	214 (130 to 295)	17% (10 to 23)
Endometrium‡	3269	29 338	286 (165 to 407)	9% (5 to 12)
Prostate‡	11 292	128 582	1131 (956 to 1307)	10% (8 to 12)
Testes (seminomas)	628	7862	150 (56 to 233)	24% (9 to 37)
Eye and orbit	112	1085	4 (-12 to 22)	4% (-11 to 20)
Brain/CNS	314	13 220	28 (-11 to 66)	9% (-3 to 21)
Thyroid‡	959	16 934	67 (6 to 128)	7% (1 to 13)
Total	42 294	485 481	3266 (2862 to 3670)	8% (7 to 9)

*In all patients (defined as ≥1 year survivors). †Estimated in 5 year or longer survivors calculated with the results from the Poisson regression model (figure 1). ‡Second cancers of the same site were excluded because standard treatment usually involves surgical removal of the affected organ or because of second cancer coding rules (prostate).

Table 4: Estimated number of excess second solid cancers related to radiotherapy treatment and attributable risk in those treated with radiotherapy by first cancer site

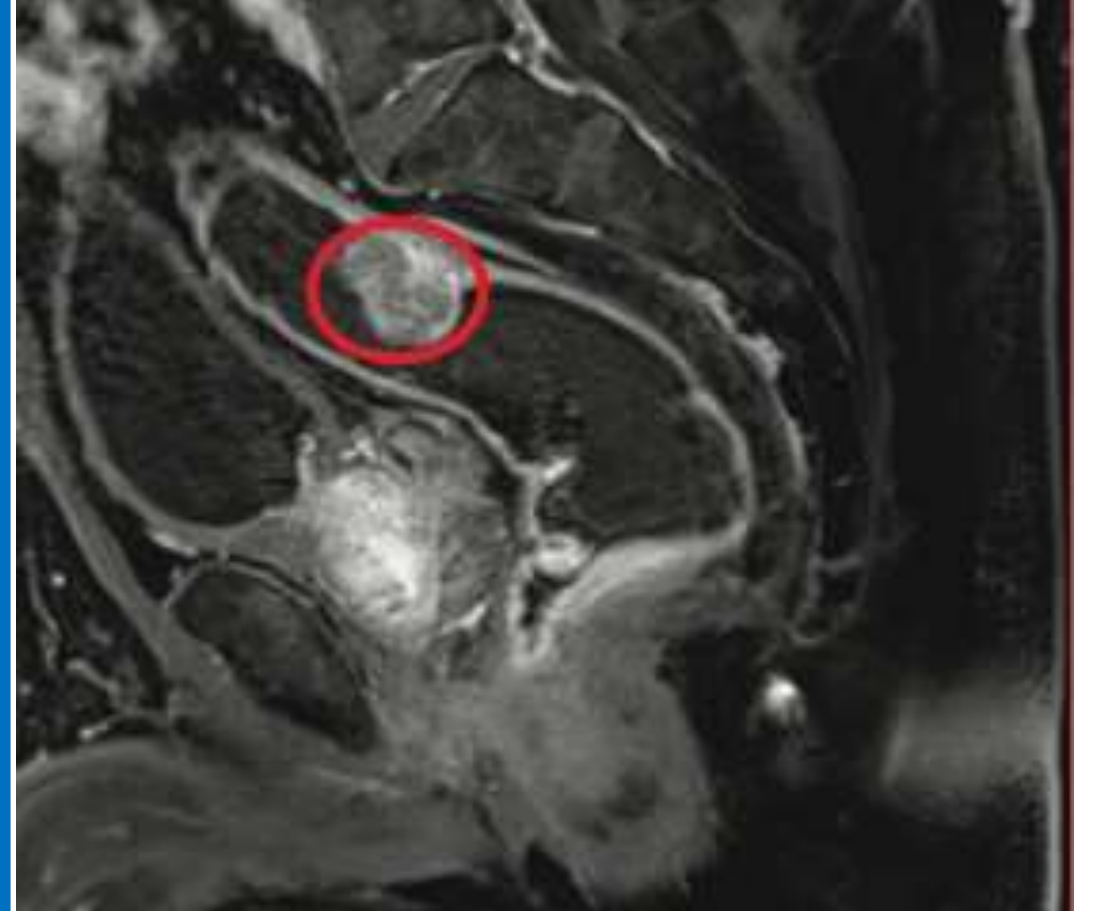
5 yıldır kanser tanısı almış 647 672 hastanın mean 12 yıllık takibi (SD 4.5, range 5-34); 60 271 (9%) sekonder kanser gelişimi

OLGU-2A

- Tedaviyi kesmesinden 8 ay sonra orta dereceli abdominal distansiyon ile başvurmuş. Ağrı, bulantı, kusma yok
- Kolonoskopi: Rektum orta kesimde lümeni çepeçevre saran kitle
- Biyopsi: Adeno ca
- LAR: Adeno ca, 4.5 cm, HG3, barsak duvarı invaze+, noduler form, 0/12 LN
- Adjuvan KT

OLGU-2B

- Rektal ca: 50 Gy/25 fr+kapesitabin
- Prostat ca: 78 Gy/39 fr/ardışık prostat boost+ADT
- Pelvis MR(RT'den 6 hafta sonra): Rektal kitlede regresyon
- PSA:0.22 ng/dl
- LAR+loop ileokolostomi+bil.ureteral stent yerleřtirilmesi
- Patoloji: ypT0N0
- 6 kür adjuvant XELOX



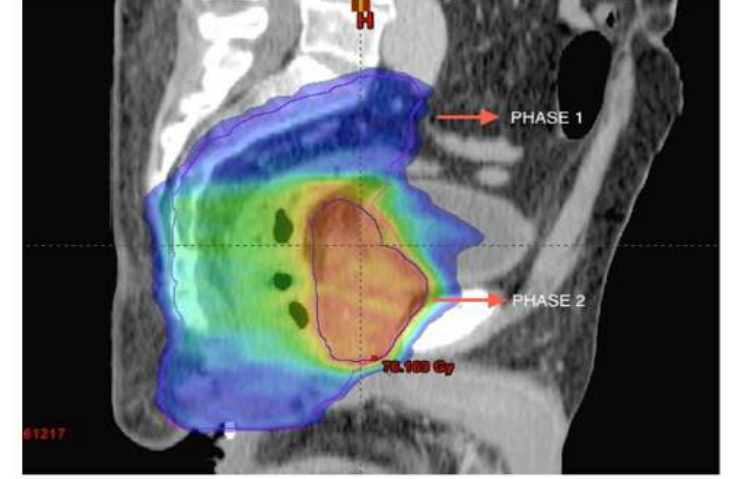
Eşzamanlı prostat+rektal kanserde tedavi seçenekleri

1. Robotik Ultra low anterior resection +geçici ileostomi ve robot assisted radikal prostatektomi+LND
2. Neoadjuvan KRT(50 Gy) sonrası cerrahi (LAR+RP)
3. ADT +neoadjuvant KRT (50Gy)+eş zamanlı prostat ca için definitive RT (79.2 Gy) sonrası LAR
4. ADT +neoadjuvant KRT (50Gy)+ interstisyel HDR prostat brakiterapi (13 Gy) sonrası LAR
5. ADT+definitive KRT (54Gy/79.2 Gy) takip?

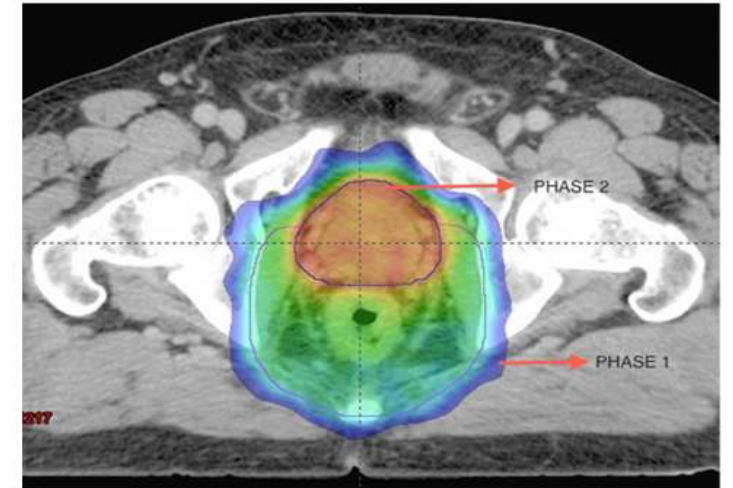
Prostat+rektal ca eş zamanlı tedavi

	Siu et al [18] (2001)	Colonias et al [19] (2005)	Watkins et al [20] (2012)	Qiu et al [21] (2012)	Kavanagh et al [22] (2012)	Lavan et al [23] (2016)
No. of pts	2	1	1	4	4	10
Types of RT	3DCRT	IMRT	IMRT	EBRT + ILRT	3DCRT	IMRT or 3DCRT
Radiation dose/ No. of fractions	50.4 Gy + 60.4 Gy (rectal) 45 Gy + 20 Gy (prostate)	50.4 Gy/28 fractions (rectal) 70 Gy/28 fractions (prostate)	50.4 Gy (rectal) 79.2 Gy (prostate)	45–50.4 Gy (EBRT) 80–90 Gy (ILRT)	45 Gy (rectal) 74 Gy (prostate)	45–50.4 Gy (rectal) 70–74 Gy (prostate)
No. of pts treated with concurrent chemotherapy	1	1	1	3	4	9
No. pts treated with ADT	-	1	-	1	1	4
Surgery	Inoperable	Proctosigmoidectomy, colonic J-pouch and diverting loop ileostomy	LAR	LAR	2 pelvic exenterations	1 pelvic exenteration, 1 APR, 7 LARs
No. of pts treated with adjuvant chemotherapy	-	1	-	3	-	8
No. of pts with NED	2	1	1	3	2	5
Follow-up	1–2 y	14 mo postsurgery	1 y from diagnosis	38–62 mo postdiagnosis	3–120 mo	Median 2.2 y
Toxicities	N/A	Grade 2 enteritis during chemoradiation; no significant GI or GU toxicity at last follow-up	N/A	3 grade 1–2, 1 grade-3 GI toxicity	3 grade 1	1 grade-3 proctitis, 1 grade-3 anastomotic stricture

- Rektum ca+prostat ca **simultane** tedavi edilebilir
- Anterior rektal duvar dozu arttığı için, rektum cerrahisini takiben **proktit ve anastomoz kaçağı, fistül veya darlık ile sonuçlanacak kadar yüksek olabilir**
- Prostat dozunun yükseltilmesine yönelik seçenekler arasında rektosigmoid cerrahi öncesinde, sırasında veya sonrasında interstisyel brakiterapi; Ameliyattan önce veya sonra EBRT
- APR'de yüksek doz alan rektum rezeke edildiği için geç toks az
- LAR'da anastomoz hattındaki rektal segmentte geç toks riski yüksek



(a)



(b)

Pelvis+tm 45/50Gy/25fr
Prostat HDRbraki13 Gy
Prostat 79.2Gy

eş zamanlı RT/dozlar

Table 1

Organ at risk dose tolerances.

Phase	Organ at risk	Radiation dose received (EQD2 [*])	Radiation dose received if phase 1 and 2 both EBRT [†]
1	Rectum	D2cc 52 Gy [‡]	
2	Rectum	D2cc 9 Gy	
1 + 2	Rectum	D2cc 74 Gy	D2cc 81 Gy
1	Bladder	D2cc	
2	Bladder	D2cc	
1 + 2	Bladder	D2cc	

EBRT = external beam radiation therapy, EQD2 = Equivalent dose in 2 Gy fractions.

* Equivalent dose in 2 Gy fractions.

† External beam radiation therapy.

‡ Gray.

yeniden ışınlama/dozlar

Table 7. Dose Recommendations

Interval to reirradiation (mos)	Reirradiation dose (Gy)	Cumulative dose (Gy)
3–12	35	85
12–24	40–45	95–100
24–36	45–50	100–105
> 36	50–55	105–115

OLGU-3

- Neoadjuvan onkolojik tedaviden önce hastaya, doğurganlığın korunması için olgun oositlerin dondurularak saklanması için prosedür ardından yumurtalık stimülasyonu uygulandı.
- Ayrıca 4 kür FOLFİRİNOX kemoterapisinden sonra radyoterapi sırasında utero-ovaryan ışınlamayı en aza indirmek için laparoskopik uteroovaryen transpozisyon uygulandı

Uterin doz

b) Anal cancer

- Gebelikle uyumlu dozlar belirsizdir
- Uterus Dmax 14 Gy/20-25 Gy

Structure	Dmax (Gy)	Dmean (Gy)	V14Gy (cc)	V20Gy (cc)
US P1	58.4	34.5	52	40
US P2	31.3	10	4	0.2
US P3	12.8	7.3	NA	NA
US P4	11	7	NA	NA
US P5	11.2	7.1	NA	NA
US P6	12.4	7	NA	NA
US P-UT	7.9	3.6	NA	NA

Uterin doz

- Anatomi, çevre organlar (mesane dolumu, rektum dolumu gibi) ve tümör bölgeleri uterin dozları etkileyebilir
- Uterin deplasman teknikleri genellikle over transpozisyonuyla birlikte yapılır.
- Uterin transpozisyon tekniği her zaman kolpotomiyi içerir
- RT'den 1 hafta sonra yerine yerleştirilebilir

Peki ya overler?

OVER TRANSPOZİSYONU

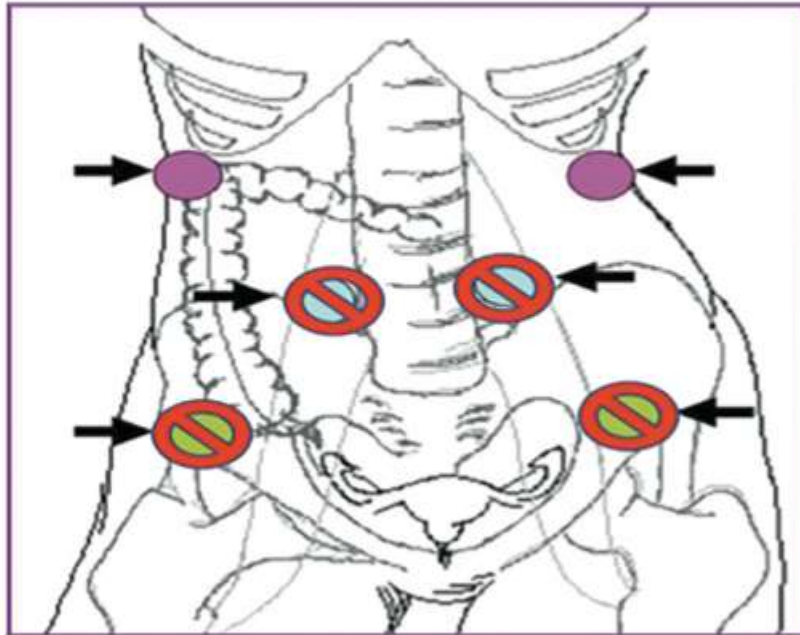
Uygun adaylar

Uzun dönem hormone replasmanı alamayacaklar
< 35-40 yaş
Primer tümörün over metastazı riski düşük olanlar
Medikal operabl
Gonadotoxic kemo almayacak adaylar

Uygun olmayan adaylar

Perimenopozal/postmenopozal
Primer kanserin over metastazı riski yüksek olanlar
Medikal inoperabl
Gonodatoksik kemo alacaklar

Figure 2. Ideal location of transposed ovaries that are high and lateral in the abdomen (pink). Less ideal locations are also shown (crossed out).



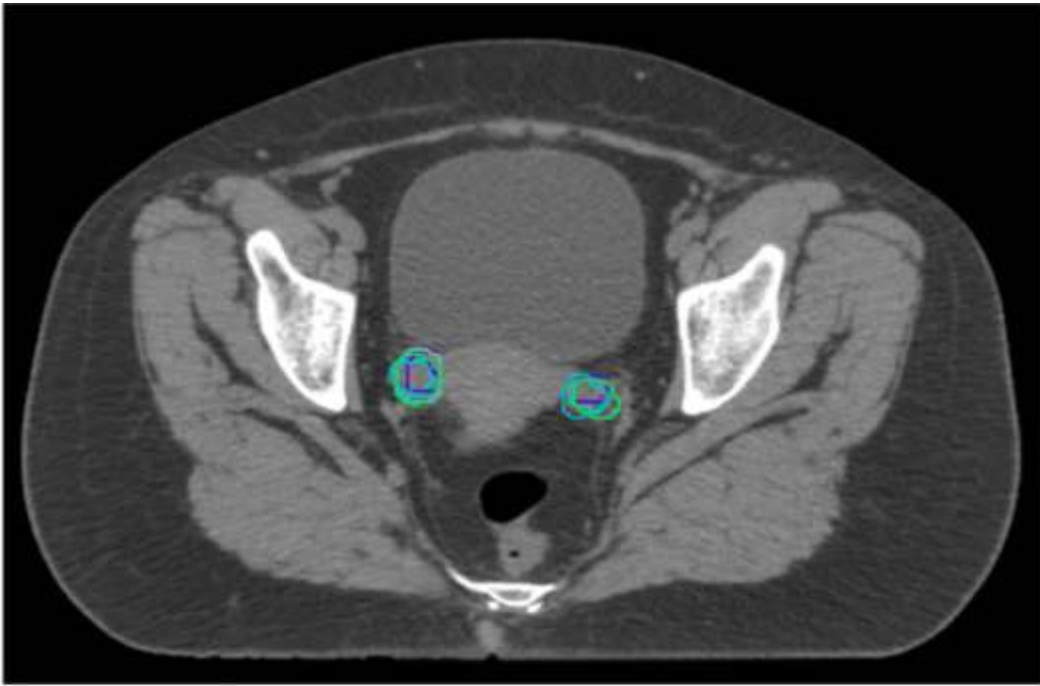
- ✓ Premature over yetmezliği yaşa bağlı
- ✓ 16.5 Gy 20y vs 10 Gy 45y/1.8-2 Gy
- ✓ Over transpozisyonu sonrası $D_{max} < 9.985$ Gy, $D_{mean} < 5.32$ Gy, $V_{5.5} < \%29.6$
- ✓ OT için en iyi sonuçlar 38y altı
- ✓ OT ile over fonksiyonları %88.6 korunur

Ovarian fertilitte koruyucu prosedurler

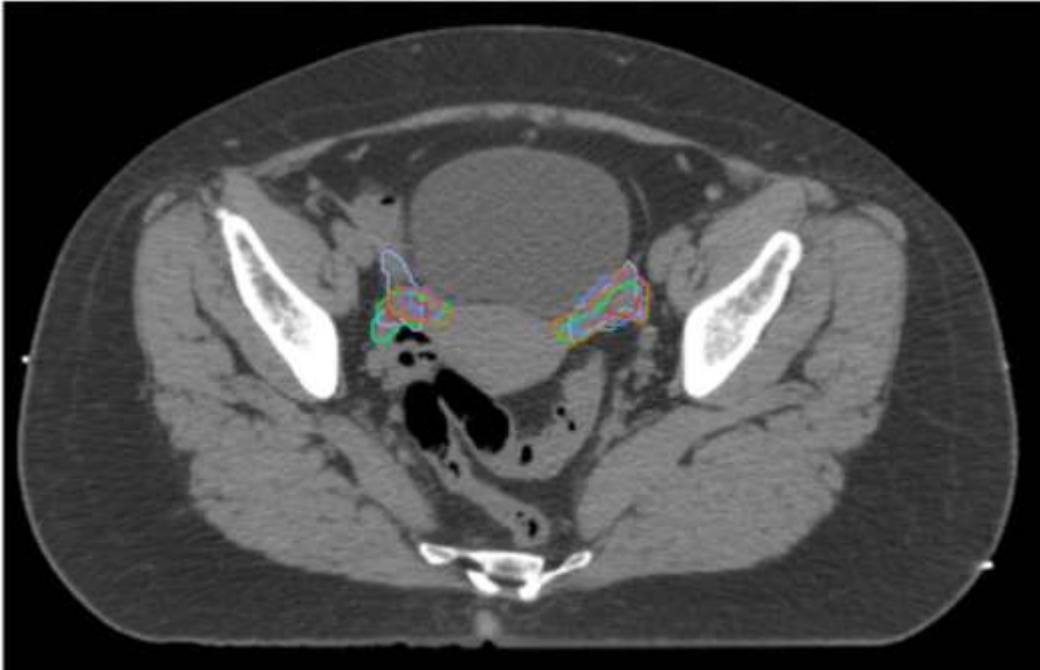
Fertility preservation methods	Patients	Success rate
Female		
Cryopreservation of fertilised embryo	Post pubertal	59% (91) [45]
Cryopreservation of oocytes	Post pubertal	44% (93) [46]
Cryopreservation of ovarian	Prepubertal	Experimental
Male		
Cryopreservation of spermatocytes	Post pubertal	36%-50% [47]
Cryopreservation of testicular tissue	Pre pubertal (experimental) Post puberty	Experimental

12-15
gün
12-15
gün

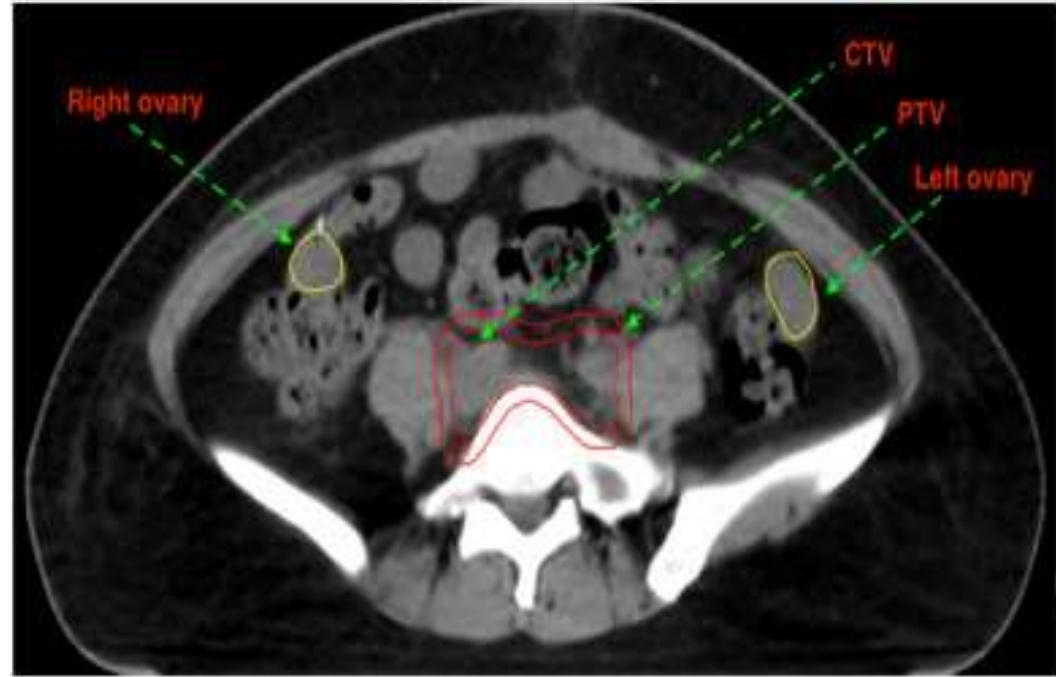
A



B



overler neredeydi



RTOG atlas

OLGU-4

- 61 y kadın hasta, rektal kanama ile başvuruyor
- 25 yıldır yaygın ülseratif kolit
- Kolonoskopi: Anal girimden 5 cm kitle
- Biyopsi: Adeno ca, HG2
- Pelvis MR: T3N2
- Preop KRT 45 Gy/50 Gy/25fr+Kapesitabin
- LAR
- Tedavilerden 1 yıl sonra sfinker kusuru,
yan etki yok

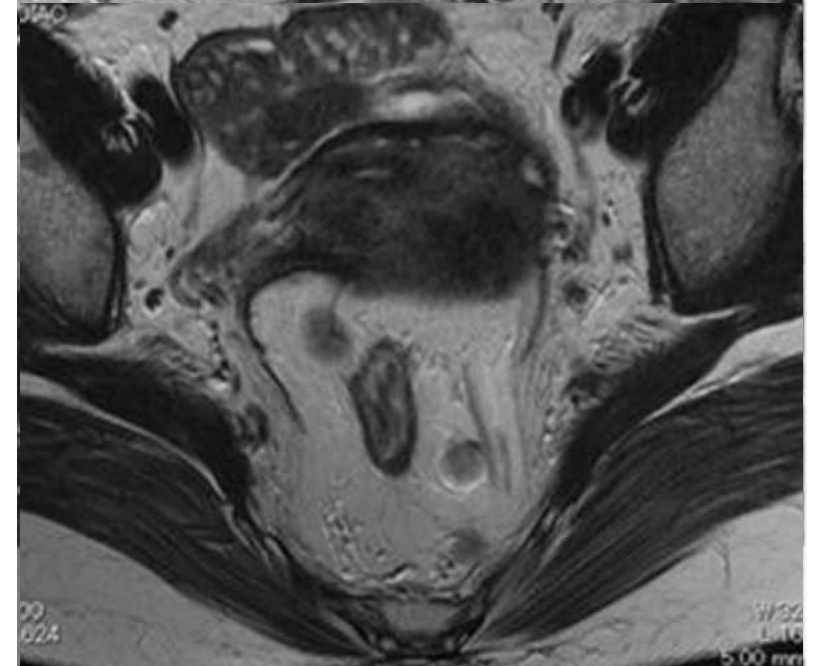


TABLE 4. Multivariate Analysis to Assess for Risk Factors for a Flare of IBD; Charlson Comorbidity Index Was a Confounder in the Analysis

	Adjusted OR	<i>P</i>	95% CI Lower	95% CI Upper
D'Amico risk	0.38	0.046	0.15	0.98
Radiation therapy	4.83	0.031	1.15	20.26
Charlson comorbidity index	1.03	0.861	0.75	1.42

RT, IBH'ını aktifler mi?

Table 5. Multivariate logistic regression model of IBD flare predictors in 1 year following prostate cancer treatment (taken from Refs.^{16,18})

From Kirk et al. ¹⁹			
Covariate	Adjusted OR	95% CI	P value
Flare in year preceding therapy for prostate cancer	12.5	5.4-29.2	<0.001
D'amico risk group	0.9	0.5-1.5	0.71
Radiation Therapy	1.5	0.6-3.6	0.37
From Feagins et al. ²⁰			
Covariate	Adjusted OR	95% CI	P value
D'Amico Risk Group	0.38	0.15-0.98	0.046
Radiation Therapy	4.83	1.15-20.26	0.031
Charlson Comorbidity Index	1.03	0.75-1.42	1.42



2655

Safety of Radiation Therapy for Treatment of Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease

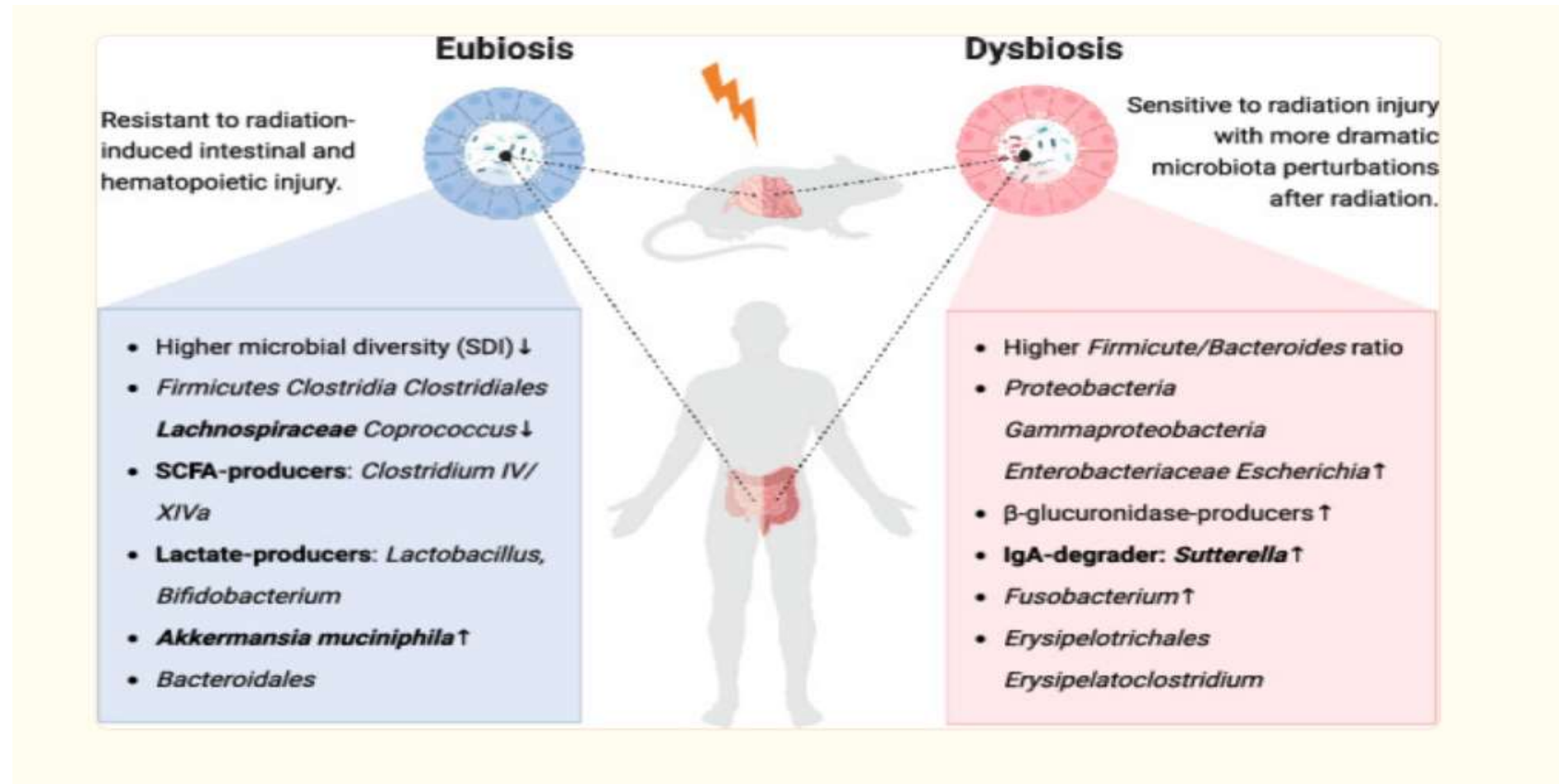
J.C. Hall¹, Y. Lozko¹, C. Hul¹, C.C. Baniel¹, J.M. Snyder¹, L. Vitzthum¹, D.T. Chang², E. Rahimy¹, E. Pollom¹

- 31 hastada (%50) derece ≥ 2 akut toksisite 14 hastada (%23) derece ≥ 2 geç toksisite
- 13 hasta (%21) derece 3 akut toksisite 7 hasta (%11) derece 3 geç toksisite
- Akut toksisite, 5 hastada (%8) RT'nin kesilmesine neden oldu; bunlardan 2'si RT'ye devam etmedi. Dört hastada (%6) akut toksisite nedeniyle kemoterapi veya İBH ilacı dozajında ayarlama yapılması gerekti.
- RT başlangıcından akut toksisite başlangıcına kadar geçen medyan süre 41 gündü (32-46)
- Geç toksisitenin başlangıcına kadar geçen medyan süre 9 aydı (5-15)
- En sık görülen akut ve geç toksisiteler sırasıyla ishal (21; %34) ve bağırsak tıkanması/delinmesi/fistüldü (4; %6).
- Derece ≥ 2 toksisitesiz hayatta kalma oranları, IBD durumu (aktif vs stabil), doz BED10 veya barsak Dmax BED3 ile anlamlı düzeyde ilişkili değildi.

IBD&RT

- Tarihsel olarak IBD, artmış akut ve geç toksisite ile ilgili bulunarak RT için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir.
- Çalışmalar küçük hasta sayılı, farklı toksisite raporlama metodları kullanılmış, çok sayıda hastalık bölgesi içerir, **buzul çağı** radyoterapisi kullanılmış
- Sağlam dokuyu koruyan teknik kullanılması ile risk azalmaktadır

başka bir bakış



Barsak mikrobiotası& radyasyon enteriti

References	Study population	Major techniques	Endpoints	Highlights and Comments
Zhang, China, [35]	Stage I-III rectal cancer patients (n = 22)	Feaces for 16S rRNA sequencing	ARE (CTCAE)	<i>Clostridia</i> , <i>Bifidobacterium</i> and primary bile acid biosynthesis pathway are enriched in low toxicity patients
Zhang, China, [36]	Stage I-III rectal cancer patients (n = 84)	Feaces for 16S rRNA sequencing	ARE; myelosuppression (both per CTCAE)	The first study on both myelosuppression and ARE and accordingly constructing two robust prediction models. Baseline <i>Akkermansia</i> , <i>Bifidobacterium</i> and <i>Coprococcus</i> are enriched in low toxicity patients whereas β -glucuronidase-producing and pro-diarrhea <i>Escherichia</i> enriched in high toxicity patients
Colbert, US, [37]	Stage I-IV anal squamous cell cancer patients (n = 22)	Anorectal swabs at tumor site for 16S rRNA sequencing	ARE (bowel part of EPIC questionnaire); acute anal dermatitis (CTCAE)	The first pilot study focusing on both ARE and anal dermatitis



Table 2. Studies involving probiotics supplementation in the treatment of CD in humans (chronological order).

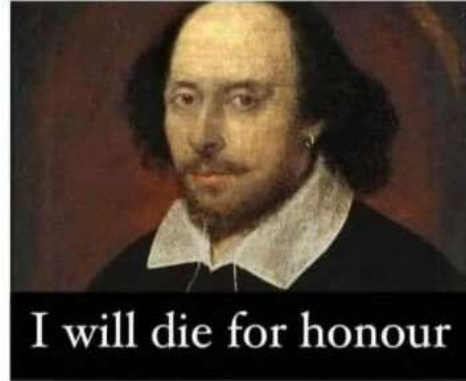
Number of participants	Age (years)	Probiotic and amount	Treatment duration	Probiotic effect	Reference
28	–	<i>E. coli</i> 10 ⁹ CFU/day	1 year	Reduction of relapse rate and discontinuation of drug therapy	Malchow (1997)
32	23–49	<i>S. boulardii</i> 1 g/day	6 months	Reduction of relapse rate	Guslandi et al. (2000)
4	10–18	<i>L. GG</i> 10 ¹⁰ CFU – 2 times a day	6 months	Reduction of disease activity index and intestinal permeability	Gupta et al. (2000)
45	>18	<i>L. GG</i> 12 × 10 ⁹ CFU/day	1 year	No therapeutic effect	Prantera et al. (2002)
11	–	<i>L. GG</i> 10 ⁹ CFU 2 times per day	6 months	No therapeutic effect	Schultz et al. (2004)
75	5–21	<i>L. GG</i> 10 ¹⁰ CFU 2 times per day	2 years	No therapeutic effect	Bousvaros et al. (2005)
98	>18	<i>L. johnsonii</i> LA1 4 × 10 ⁹ CFU/day	6 months	No therapeutic effect	Marteau et al. (2006)
10	19–42	<i>B. breve</i> (30 × 10 ⁹ CFU/day), <i>B. longum</i> (15 × 10 ⁹ CFU/day) and <i>L. casei</i> (30 × 10 ⁹ CFU/day) Psyllium 9.9 g/day	13.0 ± 4.5 months	Improvement of symptoms, such as diarrhoea and abdominal pain	Fujimori et al. (2007)
30	23–49	<i>P. pentoseceus</i> , <i>L. raffinolactis</i> , <i>L. paracasei</i> , and <i>L. plantarum</i> 2362–10 ¹⁰ CFU of each. β-glucan, inulin, pectin and resistant starch – 2.5 g of each	3 months	No therapeutic effect	Chermesh et al. (2007)
35	18–79	Synergy 1–6 g and <i>B. longum</i> 2 × 10 ¹¹ –2 times per day	6 months	Reduction of disease activity index and pro-inflammatory cytokines in the intestinal mucosa, and improvement of histo-	Steed et al. (2010)

Crohn hastalarında çalışmaların çoğu fayda gösteremedi

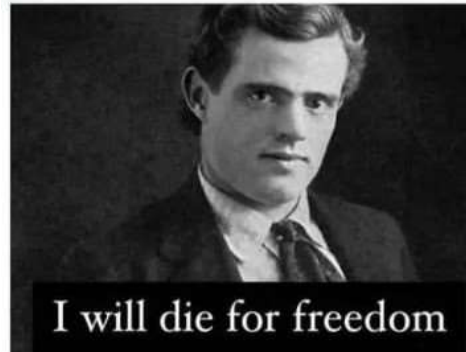
son olarak...

- RT endikasyonu koyulan olgularda bilinen barsak dozlarına maksimum özen göstermek gerekir
- Prostat+rektal kanser birlikteliklerinde barsağın maksimum dozu değişmiyor
- Fertilitate koruyucu yaklaşımlarda risk/fayda dengesini iyi hesaplamak şart
- Probiyotik/prebiyotik takviyelerin en azından zararı yok

English literature: French literature:



American literature: Russian literature:



Teşekkürler...