

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
VILNIAUS UNIVERSITETO ONKOLOGIJOS INSTITUTAS

Darius Norkus

**NEIŠPLITUSIO PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽIO  
HIPOFRAKCIONUOTO IŠORINIO SPINDULINIO GYDYMO  
SAUGUMO IR EFEKTYVUMO TYRIMAS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina  
(07 B, citologija, onkologija, kancerologija – B200)

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005-2009 metais Vilniaus Universiteto Onkologijos institute

Mokslinis vadovas:

Prof. Konstantinas Povilas Valuckas (Vilniaus universiteto Onkologijos Institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, citologija, onkologija, kancerologija – B200)

<b>Turinys</b>	
<b>1. Santrumpos</b>	<b>5</b>
<b>2. Įvadas</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Darbo aktualumas</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Darbo naujumas ir originalumas</b>	<b>11</b>
<b>3. Darbo tikslas ir uždaviniai</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Darbo tikslas</b>	<b>12</b>
<b>3.2. Darbo uždaviniai</b>	<b>12</b>
<b>3.3. Ginamieji teiginiai</b>	<b>13</b>
<b>4. Literatūros apžvalga</b>	<b>14</b>
<b>4.1. Radiobiologinių tyrimų apžvalga</b>	<b>14</b>
<b>4.2. Apsteriorinės (post hoc) klinikinių tyrimų rezultatų analizės</b>	<b>21</b>
<b>4.3. Retrospektyviniai tyrimai</b>	<b>23</b>
<b>4.4. Perspektyviniai neatsitiktinės atrankos tyrimai</b>	<b>25</b>
<b>4.5. Perspektyviniai atsitiktinės atrankos tyrimai</b>	<b>30</b>
<b>4.6. Vykdomi atsitiktinės atrankos perspektyviniai tyrimai</b>	<b>34</b>
<b>5. Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodika</b>	<b>35</b>
<b>5.1. Bendroji informacija</b>	<b>35</b>
<b>5.2. Pacientų parinkimo kriterijai</b>	<b>36</b>
<b>5.3. Pacientų išbraukimo kriterija</b>	<b>37</b>
<b>5.4. Tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų spinduliniam gydymui naudojamos jonizuojančiosios spinduliuotės dozės radiobiologinis apskaičiavimas</b>	<b>37</b>
<b>5.5. Tiriamojo ir kontrolinio spindulinio gydymo planavimo ir įgyvendinimo reikalavimai</b>	<b>40</b>
<b>5.6. Ūmių spindulinių reakcijų vertinimas</b>	<b>41</b>
<b>5.7. Lėtinių spindulinių reakcijų vertinimas</b>	<b>41</b>

5.8. Atsako į spindulinį gydymą vertinimo kriterijai	42
5.9. Tiriamosios imties dydžio įvertinimas	42
5.10. Rezultatų statistinės analizės metodai	44
6. Rezultatai	45
6.1. Tyrime dalyvavusių ligonių skaičius ir rizikos grupės	45
6.2. Ūminių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų analizė	46
6.3. Ūminių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų analizė	51
6.4. Lėtinių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų analizė	57
6.5. Lėtinių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų analizė	65
6.6. Kiti parametrai, veikiantys lėtines tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulines reakcijas	72
6.7. Biocheminio atsako analizė	76
7. Rezultatų aptarimais	79
8. Išvados	96
9. Praktinės rekomendacijos	97
10. Publikacijos	97
11. Literatūros sąrašas	99
12. Priedai	106

## 1. Santrumpos

3DCRT	trimatis konforminis spindulinis gydymas;
$\alpha$	vidinis arba būdingas audinio radiojautrumas, išreiškiamas Gy <sup>-1</sup>
aGIm	didžiausias ankstyvųjų spindulinių reakcijų RTOG/EORTC laipsnis;
aGUm	didžiausias ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų RTOG/EORTC laipsnis;
$\alpha/\beta$	radiobiologinis parametras, atspindintis audinio jautrumą spindulinio gydymo kartinės dozės (frakcijos) ir dozės galios pokyčiams, išreiškiamas Gy;
A <sub>vid</sub>	vidutinė įprastiniam frakcionavimui ekvivalentiška dozė, realizuojama į analinį kanalą;
ASTRO	Amerikos spindulinės terapijos sąjunga ( <i>angl. American Society for Radiation Oncology</i> );
$\beta$	radiobiologinis parametras, atspindintis audinio, veikiamo jonizuojančiosios spinduliuotės subletalai pažeistų ir gebančių atsikurti ląstelių skaičių audinyje;
BED	biologiškai efektyvi dozė, išreiškiama Gy <sub>x</sub> , kur x yra $\alpha/\beta$ reiškinys;
bNED	ligonių išgyvenamumas nesant biocheminio (PSA) recidyvo ( <i>angl. biochemical no evidence of disease</i> );
BR	biocheminis ligos progresavimas;
CI	pasikliautinis intervalas;
CTV	klinikinis švitinimo taikinio tūris ( <i>angl. Clinical Target Volume</i> );

CTVcm <sup>3</sup>	klinikinio švitinimo taikinio tūris cm <sup>3</sup> ;
<i>d</i>	kartinė dozė (frakcija) Gy;
<i>D</i>	suminė dozė Gy;
EORTC	Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija ( <i>angl. European Organisation for Research and Treatment of cancer</i> );
<i>EQD<sub>2Gy</sub></i>	hipofrakcionuotam spinduliniam gydymui atlikti naudojama jonizuojančiosios spinduliuotės dozė, ekvivalentiška įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozei, išreiškiama Gy <sub>2</sub> ;
GI	tiesiosios žarnos ir analinio kanalo (gastrointestinalinės) spindulinės reakcijos;
GU	šlapimo pūslės ir šlaplės (genitourinarinės) spindulinės reakcijos;
IGRT	vaizdais valdomas spindulinis gydymas;
IMRT	moduliuoto intensyvumo spindulinis gydymas;
LENT-SOMA	lėtinių sveikų audinių spindulinių reakcijų vertinimo sistema ( <i>angl. Late Effects Normal Tissue Task Force – LENT, Subjective, Objective, Management, Analytic – SOMA</i> );
LSsd	šlapininomosi dažnumas pagal LENT-SOMA skalę;
LSsn	nokturija pagal LENT-SOMA skalę;
LSsh	hematurija pagal LENT-SOMA skalę;
LSss	šlapimo nelaikymas (skubumas) pagal LENT-SOMA skalę;
LSsd	dizurija (skausmas šlapinantis) pagal LENT-SOMA skalę;

LSsm	didžiausio šlapimo pūslės ir šlaplės simptomo, pasireiškusio kiekviename stebėjimo laiko taške, laipsnis pagal LENT-SOMA skalę;
LStd	tuštinimosi dažnumas pagal LENT-SOMA skalę;
LStv	viduriavimas pagal LENT-SOMA skalę;
LSts	skausmas tuštinantis pagal LENT-SOMA skalę;
LStg	gleivingos išskyros iš tiesiosios žarnos pagal LENT-SOMA skalę;
LStn	išmatų nelaikymas pagal LENT-SOMA skalę;
LStk	kraujavimas iš tiesiosios žarnos pagal LENT-SOMA skalę;
LStm	didžiausio tiesiosios žarnos ir analinio kanalo simptomo, pasireiškusio kiekviename stebėjimo laiko taške, laipsnis pagal LENT-SOMA skalę;
LQ	matematinis linijinis-kvadratinis audinio ląstelių, veikiamų skirtingų dozių jonizuojančiaja spinduliuote, išgyvenimo modelis;
nPSA	mažiausia PSA reikšmė (nadyras) po spindulinio gydymo;
nPSA1	ligonių, kurių PSA rodiklis sumažėjo $\leq 1$ ng/ml, skaičius;
nPSA05	ligonių, kurių PSA rodiklis sumažėjo $\leq 0,5$ ng/ml, skaičius;
PSA	prostatos specifinis antigenas;
PTV	planuojamas apšvitinti taikinio tūris ( <i>angl. Planning Target Volume</i> );
RE	reliatyvusis jonizuojančiosios spinduliuotės efektyvumas arba matematinio linijinio-kvadratinio modelio įterpinys $(1 + d/[\alpha/\beta])$ ;

RTOG	JAV nacionalinio vėžio instituto įkurta, vėžio spindulinio gydymo tyrimus koordinuojanti organizacija ( <i>angl. Radiation Therapy Oncology Group</i> );
$T_k$	laikas iki jonizuojančiąja spinduliuote gydomo naviko ląstelių greitos repopuliacijos (repopuliacijos vėlavimo laikas);
$T_p$	potencialus gydomo naviko ląstelių skaičiaus dvigubėjimo laikas;
$T_{pot}$	laikas, per kurį naviko ląstelių skaičius, eksperimentinėmis sąlygomis neveikiant ląstelių žuvimo procesams, padidėja du kartus;
$SF$	išgyvenusių po jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio audinio ląstelių frakcija (procentas);
SP	standartinė paklaida;
GI	$V_{x(2)}\text{cm}^3$ tiesiosios žarnos tūris, apšvitintas įprastiniam frakcionavimui ekvivalentiška $x$ Gy doze;
GU $V_{x(2)}\text{cm}^3$	šlapimo pūslės (GU) tūris, apšvitintas įprastiniam frakcionavimui ekvivalentiška $x$ Gy doze;



## 2. Įvadas

### 2.1. Darbo aktualumas

Priešinės liaukos vėžys – viena dažniausių vyrų onkologinių ligų. Sergamumas šiuo vėžiu pasaulyje 2004 metais siekė 25,3 atvejus 100 000 gyventojų – tai antras pagal susirgimų dažnumą vyrų piktybinis navikas. Skirtingose šalyse šis rodiklis yra labai nevienodas. 2002 metais jis svyravo nuo 119 susirgimų 100 000 gyventojų Šiaurės Amerikoje iki 1,6 susirgimų 100 000 gyventojų Kinijoje [1]. Keletą dešimtmečių sergamumo priešinės liaukos vėžiu didėjimas daugiausia nustatomas ekonomiškai išsivysčiusiose pasaulio šalyse. Tai sąlygojo pradėtas platus patikros programų diegimas. Lietuvoje nuo 2001 iki 2005 metų sergamumas priešinės liaukos vėžiu padidėjo daugiau nei du kartus – nuo 61,2 iki 125,1 atvejų 100 000 gyventojų [2]. Mirtingumo nuo šio vėžio didėjimas yra nepalyginamai lėtesnis. 2004 metais 8,1 iš 100 000 pasaulio gyventojų mirė nuo priešinės liaukos vėžio. Tai tik 3,3 procentai visų mirčių nuo vėžio ir 5,8 procentai vyrų mirčių nuo vėžio [1]. Mirtingumo nuo priešinės liaukos vėžio didėjimas, pasireiškęs iki 8-ojo dešimtmečio pabaigos, siekė 8 procentus per 5 metus. Vėliau šis didėjimas sustojo įdiegus efektyvaus gydymo metodus. Priešinės liaukos vėžio paplitimas priklauso nuo sergamumo šia liga ir mirtingumo nuo jos. Šiam piktybiniam navikui būdinga sąlygiškai gera prognozė ir šis liga gali būti sėkmingai išgydoma. 2004 metais priešinės liaukos vėžys po krūties (17,9 %), storosios ir tiesiosios žarnos vėžio (11,5 %) buvo trečia labiausiai paplitusi onkologinė liga pasaulyje (9,6 %) [1]. Nors patikros programų reikšmė mirtingumui nuo šio vėžio dar nenustatyta, tačiau epidemiologinių tyrimų duomenys leidžia pagrįstai manyti, kad priešinės liaukos navikai išliks svarbia bei didėjančia vyrų sveikatos problema.

Vis daugiau priešinės liaukos vėžio atvejų yra diagnozuojama ankstyvųjų ligos stadijų. Tikėtina, kad T1c, T2c, (iš dalies T3a) priešinės liaukos piktybiniai navikai gali būti sėkmingai gydomi naudojant vieną iš

lokalaus gydymo metodų (prostektomiją, išorinę spindulinę terapiją ar brachiterapiją). 2008 metais atlikta sisteminė atsitiktinės atrankos ir stebėjimo klinikinių tyrimų apžvalga nedavė pagrindo nustatyti akivaizdžiai didesnio vieno iš šių gydymo metodų efektyvumo [3]. Prostatos Vėžio Baigties Studija (*angl. Prostate Cancer Outcome Study*) palygino skirtingų gydymo metodų sukeltus pašalinius poveikius. Šlapimo nelaikymas daugiau nei kartą per dieną buvo dažnesnis po radiklios prostektomijos (35%), nei po išorinės spindulinės terapijos (12%). Padažnintas primygtinis tuštinimasis dažnesnis po spindulinės terapijos (3%) nei po radiklios prostektomijos (1%). Erekcijos funkcijos sutrikimai dažnesni po operacinio (58%) nei po spindulinio (43%) prostatos vėžio gydymo [4]. Minėtų publikacijų išvados buvo panašios – nepakanka patikimų duomenų, įrodančių vieno iš radikliojo priešinės liaukos vėžio gydymo metodų pranašumą. Šiandien išorinė spindulinė terapija yra standartinis neišplitusių priešinės liaukos piktybinių navikų gydymo metodas (kaip ir radiklioji prostektomija) [5], todėl šio metodo tyrinėjimai yra aktualūs.

Išorinis spindulinis gydymas yra dažniausiai taikomas neišplitusio priešinės liaukos vėžio radikliojo gydymo metodas. Daugelyje klinikinių tyrimų nustatyta, kad suminės jonizuojančiosios spinduliuotės dozės didinimas pagerina šios ligos kontrolės galimybes. Šiuolaikinė išorinio spindulinio gydymo įranga leidžia priešinės liaukos navikus gydyti didelėmis jonizuojančiosios spinduliuotės dozėmis, nedaug padidinant tokio gydymo šalutinių poveikių (spindulinių reakcijų) dažnumą. Vienas iš tradicinio arba įprastai frakcionuoto išorinio spindulinio gydymo trūkumų – ilga gydymo trukmė. Ilgas gydymo kursas – tai ne tik nepatogu pacientui. Palyginus skirtingų priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo dozės ir frakcionavimo metodų fizikinius ir radiobiologinius parametrus, kurie leido pasiekti vienodą atsaką į gydymą, buvo pastebėtas didesnis priešinės liaukos piktybinių navikų jautrumas spindulinio gydymo dozės hipofrakcionavimui. Suformuluota

hipotezė, kad šių navikų jautrumą frakcijos dydžiui atspindinti reikšmė  $\alpha/\beta$ , lygi 1,5 Gy. Remiantis ja, manoma, kad ilgėjant spindulinio gydymo trukmei, mažėja biologinis jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis navikui. Padidinus kartinę dozę (hipofrakcionuojant), galima pasiekti didesnę priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo biologinį efektyvumą, nepadidinant spindulinių reakcijų dažnumo ir sunkumo. Kitas būdas – realizuoti į naviką biologiškai ekvivalentišką dozę, kuri sukelia mažiau spindulinių reakcijų. Naudojant matematinius radiobiologinius modelius sukurti įvairūs išorinio spindulinio gydymo hipofrakcionavimo būdai tiriami atliekant klinikinius tyrimus. Vienas jų nuo 2004 metų vykdomas Vilniaus universiteto Onkologijos institute (VUOI). Tai atsitiktinės atrankos perspektyvinis klinikinis tyrimas, kurio tikslas palyginti įprastai frakcionuoto ir hipofrakcionuoto lokalsios priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo efektyvumą ir toksiškumą. Šioje disertacijoje analizuojami ir apibendrinami ankstyvieji (2 metų) šio klinikinio tyrimo rezultatai.

## **2.2. Darbo naujumas ir originalumas**

Atliktas darbas – tai Lietuvoje pirmas spindulinio gydymo srities klinikinis tyrimas, kuriame perspektyviniu metodu tirtos dvi neišplitusiu priešinės liaukos vėžiu sergančių ligonių grupės, taikant hipofrakcionuotą ir įprastai frakcionuotą išorinio trimačio konforminio spindulinio gydymo dozės realizavimo metodus, siekiant nustatyti ir palyginti ūminių spindulinių reakcijų dažnumą, lėtinių spindulinių reakcijų, pasireiškusių per 2 metus po gydymo, dažnumą, bei naviko atsako į gydymą dydį per 2 metų stebėjimo laikotarpį tiriamojoje ir kontrolinėje ligonių grupėse.

Nors priešinės liaukos vėžio jautrumo jonizuojančiosios spinduliuotės dozės hipofrakcionavimui hipotezė keletą dešimtmečių kelia aktyvias diskusijas, tačiau klinikinių tyrimų rezultatų, patvirtinančių arba paneigiančių

ja, publikuota nedaug – tik 9 neatsitiktinės atrankos ir 3 atsitiktinės atrankos tyrimai [6]. Atsitiktinės atrankos klinikiniuose tyrimuose naudotos šiandienos požiūriu nepakankamai biologiškai efektyvios spindulinio gydymo dozės, mažesnės nei 70 Gy. Atliekant VUOI tyrimą, palyginti priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo frakcionavimo būdai, kuriuos naudojant biologiškai ekvivalentiškos dozės buvo didesnės (74 ir 81 Gy atitinkamai) nei ankstesniuose tyrimuose.

### **3. Darbo tikslas ir uždaviniai**

#### **3.1. Darbo tikslas**

Atsitiktinės atrankos perspektyviniame klinikiame tyrime nustatyti ir palyginti lokalaus priešinės liaukos vėžio įprastai frakcionuoto ir hipofrakcionuoto išorinio trimačio konforminio spindulinio gydymo sukeliama ankstyvąjį šalutinį poveikį (ūmines spindulines reakcijas), gydymo efektyvumą, bei vėlyvąjį šalutinį poveikį (lėtines spindulines reakcijas) per 2 metus nuo gydymo pabaigos.

#### **3.2. Darbo uždaviniai**

- Nustatyti ir palyginti ūminių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo bei šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų dažnumą ir sunkumą tiriamojoje (hipofrakcionuoto spindulinio gydymo) bei kontrolinėje (įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo) pacientų grupėje.
- Nustatyti ir palyginti lėtinių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo bei šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų dažnumą ir sunkumą tiriamojoje (hipofrakcionuoto spindulinio gydymo) bei kontrolinėje (įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo) pacientų grupėje.

- Įvertinti ir palyginti biocheminį priešinės liaukos navikų atsaką į hipofrakcionuotą spindulinį gydymą ir į įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą bei palyginti šio atsako dinamiką per 24 mėnesius po spindulinio gydymo tiriamojoje ir kontrolinėje pacientų grupėse.

### **3.3. Ginamieji teiginiai**

- Hipofrakcionuotas išorinis lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinis gydymas, kurio biologiškai efektyvi dozė, sukianti ūmines spindulines reakcijas ( $\alpha/\beta = 10$  Gy), yra mažesnė nei įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozė, nesukelia daugiau ūminių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo bei šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų, o jų trukmė yra mažesnė.
- Hipofrakcionuotas išorinis lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinis gydymas, kurio biologiškai efektyvi dozė, sukianti lėtines spindulines reakcijas ( $\alpha/\beta = 3$  Gy), yra tokia pat kaip įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozė, nesukelia daugiau lėtinių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo bei šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų per 2 metus nuo gydymo pradžios.
- Per 2 metų stebėjimo laikotarpį mažos ir vidutinės recidyvo rizikos priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo efektyvumas, vertinamas pagal PSA rodiklio sumažėjimo dydį ir greitį, yra ne mažesnis nei įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo.

## 4. Literatūros apžvalga

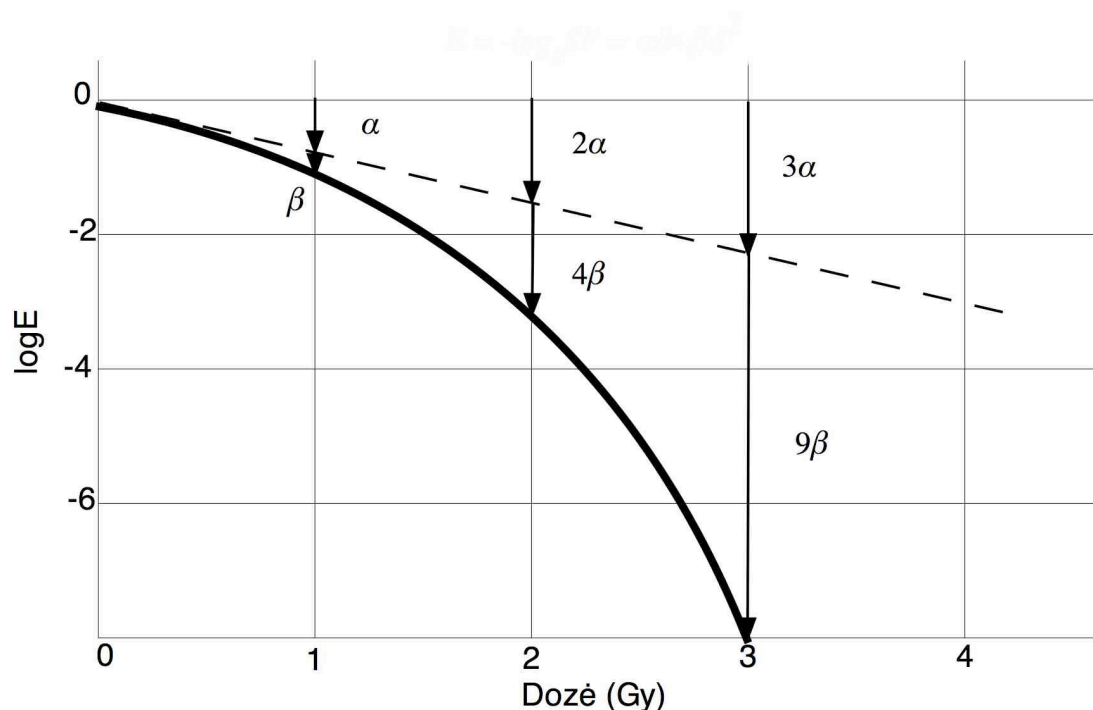
### 4.1. Radiobiologinių tyrimų apžvalga

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamas įprastinis išorinio piktybinių navikų spindulinio gydymo dozės fracionavimas. Suminė dozė suskaidoma į 1,8-2,0 Gy kartines dozes – frakcijas. Toks gydymas įgyvendinamas kasdien realizuojant po vieną frakciją 5 dienas per savaitę. Lokalaus prostatos vėžio atveju tai 35-39 frakcijos po 2,0 Gy; suminė dozė – 70-78 Gy, ji įgyvendinama per 7-9 savaites. Pakeitus kartinės dozės dydį, biologinis švitinimo efektas nustoja būti proporcingas suminės dozės dydžiui – atsiranda korekcijos faktorius, kuris priklauso nuo kartinės dozės dydžio, gydymo trukmės (dozės galios), audinio (naviko) tipo ir jo ląstelių proliferacijos greičio. Šią korekciją pakankamai tiksliai išreiškia matematinis ląstelių, veikiamų skirtingų dydžių jonizuojančiosios spinduliuotės doze, išlikimo modelis – linijinė-kvadratinė (LQ) formulė:

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (1)$$

Čia BED – biologiškai efektyvi dozė, D – suminė dozė, d – kartinė dozė,  $\alpha/\beta$  – audinio (naviko) jautrumą kartinės dozės dydžio pokyčiams atspindintis parametras. Tai pagrindinė LQ formulė [6]. Ji parodo audinio (naviko) ląstelių, veikiamų jonizuojančiąja spinduliuote, išlikimo kreivės statumą ir formą (1 pav.).

$$E = -\log_e SF = \alpha d + \beta d^2 \quad (2)$$



**1 pav.** Audinio ląstelių, veikiamų skirtingo dydžio jonizuojančiosios spinduliuotės doze, logaritminė išlikimo kreivė.

$SF$  – išlikusių ląstelių frakcija,  $e$  – natūrinio logaritmo pagrindas (2.71828102...),  $d$  – jonizuojančios spinduliuotės dozė,  $\log_e$  – natūrinis logaritmas. Jei  $\log_e SF = -(ad + \beta d^2)$  yra išgyvenusių ląstelių frakcija, tai žuvusių (sterilizuotų) ląstelių dalis  $E$  (efektas) gali būti išreikšta atvirkštine formule:  $E = ad + \beta d^2$

Biologiškai efektyvi dozė – tai suminės dozės  $D$  ir įterpinio  $(1 + d/[\alpha/\beta])$  sandauga.  $\alpha$  reikšmė parodo pradinės linijinės ląstelių išlikimo kreivės dalies statumą arba letaliai pažeistų ląstelių proporciją.  $\alpha$  reikšmė dar vadinama vidiniu arba būdingu audinio radiojautrumu.  $\beta$  reikšmė parodo šios kreivės išlinkimą arba subletaliai pažeistų ir gebančių atsikurti ląstelių proporciją, kuriai būdinga kvadratinė priklausomybė nuo dozės. Įterpinys  $(1 + d/[\alpha/\beta])$  vadinamas jonizuojančiosios spinduliuotės reliatyviuoju efektyvumu ( $RE$ ).  $RE$

priklauso nuo vienkartinės dozės  $d$  dydžio ir audiniui būdingo  $\alpha/\beta$  santykio. Kuo didesnė  $d$  ir mažesnis  $\alpha/\beta$  – tuo didesnis reliatyvusis efektyvumas. Greitai proliferuojantiems audiniams būdinga aukšta  $\alpha/\beta$  reikšmė (10 Gy ir daugiau), lėtai – maža (apie 3 Gy). Greita ląstelių proliferacija būdinga daugeliui piktybinių navikų ir anksti į jonizuojančiąją spinduliuotę reaguojantiems audiniams (gleivinėms, kraujodaros organams), o lėta – vėlai į jonizuojančiąją spinduliuotę reaguojantiems audiniams (jungiamasis, nervinis audinys, kraujagyslių endotelis). Skirtingu proliferacijos greičiu pasižyminčių audinių skirtingas jautrumas kartinės dozės (frakcijos)  $d$  dydžiui paaiškinamas skirtingomis jonizuojančiajai spinduliuotei jautriose ciklo fazėse ( $G2/M$ ) esančių ląstelių proporcijomis bei tuo, kad ilgesnis ląstelės ciklas suteikia daugiau laiko daliniams pažeidimams atstatyti. Eksperimentuojant su gyvūnais bei klinikinių tyrimų metu nustatytos daugelio organų  $\alpha/\beta$  reikšmės (1 lentelė) [7].

**1 lentelė.** Audinių  $\alpha/\beta$  reikšmės, nustatytos eksperimentuojant su gyvūnais ir klinikiniuose tyrimuose

Ūminės reakcijos	$\alpha/\beta$ (Gy)	Lėtinės reakcijos	$\alpha/\beta$ (Gy)
Oda	9-12	Inkstai	2-2.4
Plonosios žarnos	6-10	<u>Tiesioji žarna</u>	<u>2.5-5</u>
Storosios žarnos	9-11	Plaučiai	2.7-4
Seklidės	12-13	<u>Šlapimo pūslė</u>	<u>3-7</u>
Gleivinė	9-10	CNS	1.8-2.2

Daugelis piktybinių navikų – tai greitai proliferuojantys audiniai, tačiau jų tūrio didėjimo greitis yra daug lėtesnis nei piktybinių ląstelių skaičiaus didėjimo greitis. Toks skirtumas, kuris gali siekti 70-95 procentus, atsiranda dėl naviko kraujotakos sutrikimų ir natūralios ląstelių žūties. Naviko didėjimas užtrunka mėnesius, o naujų ląstelių skaičiaus dvigubėjimas, jei nebūtų žūties



proceso – keletą ar keliolika dienų. Piktybinio naviko ląstelių dauginimosi greitį atspindi potencialus ląstelių skaičiaus dvigubėjimo laikas  $T_{pot}$  – laikas, per kurį eksperimentinėmis sąlygomis, kai neveikia ląstelių žūties procesai, jų skaičius padidėja du kartus.  $T_{pot}$  gali būti išmatuotas naviko biopsinės medžiagos preparate naudojant tėkmės citometrijos metodą, jei prieš biopsiją *in situ* pacientui suleidžiama DNR timidino žymens. Daugelio piktybinių navikų  $T_{pot}$  lygus 3-5 dienoms, o prostatos adenokarcinomos – 42 dienoms (2 lentelė) [7, 8].

**2 lentelė.** Dažniausių piktybinių navikų  $T_{pot}$  laikas

Naviko lokalizacija	$T_{pot}$ mediania (dienos)	$T_{pot}$ ribos (dienos)
Gerklos	4	2-19
Liežuvis	4-6	2-16
Burna	3	2-15
Stemplė	5	2.5-20
Gimdos kaklelis	5	3-20
Tiesioji žarna	5	3-18
<u>Priešinė liauka</u>	<u>42</u>	<u>15-&gt;70</u>
Krūtis	14	3-70

Labai lėtas priešinės liaukos piktybinių navikų proliferacijos greitis sąlygoja  $\alpha/\beta$  reikšmę, kuri yra daug mažesnė už daugelio kitų piktybinių navikų (3 lentelė).

**3 lentelė.** Piktybinių navikų  $\alpha/\beta$  reikšmės, nustatytos analizuojant klinikinių tyrimų rezultatus

Naviko lokalizacija	$\alpha/\beta$ (Gy)	Autoriai
Balso stygos	~ 9.9	Harrison ir kiti [60]
Burnaryklė	13-19	Rezvani ir kiti [52]
Gerklos	25-35	Maciejewski ir kiti [59]
Gerklos	50 ar daugiau	Chappell ir kiti [53]
Gerklos	50 ar daugiau	Robertson ir kiti [58]
Melanoma	0,6	Bentzen ir kiti [54]
<u>Priešinė liauka</u>	<u>1,5</u>	Brenner ir Hall [15]
<u>Priešinė liauka</u>	<u>1,49</u>	Fowler ir kiti [16]
<u>Priešinė liauka</u>	<u>1,2</u>	Brenner ir kiti [20]
Rabdomiosarkoma	2,8	Timmerman [55]

Pagrindinėje linijinio-kvadratinio ląstelių išlikimo modelio formulėje neįvertintas ląstelių repopuliacijos procesas. Spindulinis gydymas paprastai užtrunka 7-9 savaites. Per tą laiką audinių ląstelės proliferuoja ir iš dalies pakeičia žuvusias. Audiniai (piktybiniai navikai, gleivinių epitelis), kurių ląstelės greitai proliferuoja spindulinio gydymo metu, gali pakeisti iki trečdaliao žuvusių ląstelių. Lėtai proliferuojančių audinių (nervinis audinys, pogleivis, kraujagyslės) ląstelių repopuliacijos procesas spindulinio gydymo metu yra nereikšmingas [9]. Greitai proliferuojančių audinių ląstelių repopuliacijos procesui būdingas vėlavimas. Jam prasidėti reikalingas laikas  $T_k$ , per kurį padidėja klonogeninių ląstelių, dalyvaujančių „audinio apyvartos“ procese, skaičius.  $T_p$  – potencialus gydomo naviko ląstelių skaičiaus dvigubėjimo laikas, kitaip nei  $T_{pot}$ , yra matuojamas gydymo metu ir gali būti didesnis. Dėl repopuliacijos ląstelių skaičius padidės  $\log_e 2/T_p$  per dieną arba  $\log_e 2t/T_p$  per  $t$  dienų. Įvertinus repopuliacijos vėlavimo laiką  $T_k$ , bendras repopuliacijos

procesui skirtas laikas bus  $(T - T_k)$ , kur  $T$  yra gydymo laikas. Išplėstinė  $LQ$  formulė tokia:

$$BED = D \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \left( \frac{0.693}{\alpha T_p} \right) (T - T_k) \quad (3)$$

Šią formulę (3) galima naudoti tik žinant tris papildomus parametrus – vidinio radiojaurumo  $\alpha$ , laiko iki greitos repopuliacijos (repopuliacijos vėlavimo)  $T_k$  ir potencialaus ląstelių skaičiaus dvigubėjimo gydymo metu laiko  $T_p$ . Tai labai apsunkina galimybę praktiškai panaudoti linijinio kvadratinio ląstelių išlikimo modelį, nes minėtus parametrus klinikinėmis sąlygomis sunku nustatyti, o eksperimentinių tyrimų duomenys yra įvairūs ir dažnai prieštaringi [10]. Kita vertus, pagrindinė  $LQ$  modelio formulė pakankamai tiksliai leidžia suskaičiuoti biologiškai efektyvią dozę, kuri sukelia lėtines spindulines reakcijas, todėl ji plačiai naudojama klinikinėje praktikoje skirtingiems dozės frakcionavimo metodams palyginti. Ūminių spindulinių reakcijų tolerancijos ribų rekomendacijos dažniau grindžiamos klinicine patirtimi. Išsami publikuotų galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo klinikinių tyrimų apžvalga leido nustatyti dozės, sukeliančios viršutinės virškinamojo trakto dalies gleivinių toleruojamas ūmines spindulines reakcijas, ribas atliekant įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą bei pritaikyti  $LQ$  modelio formulės parametrus tokiai dozei apskaičiuoti. Nustatyta, kad gleivinių ūmines spindulines reakcijas, kurių „beveik neįmanoma toleruoti“, sukelia  $BED$ , lygi 59-63 Gy<sub>10</sub> ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0,35$  Gy<sup>-1</sup>,  $T_k = 7$  dienos,  $T_p = 2,5$  dienos) [11, 12]. Taip pat nustatyta, kad tiesiosios žarnos gleivinės sunkiai toleruojamoms ūminėms spindulinėms reakcijoms sukelti reikalinga didesnė  $BED$ , lygi 64-69 Gy<sub>10</sub>, o iki 2 cm<sup>2</sup> gleivinės plotas gali toleruoti net 78-80 Gy<sub>10</sub> biologiškai efektyvią dozę [13]. Teoriškai tai galima būtų paaikškinti mažesnėmis šio organo  $\alpha$  ar/ir  $\alpha/\beta$  reikšmėmis, tačiau tai patvirtinančių duomenų nepakanka. Apskaičiuojant  $BED$ , kuri sukelia ūmines burnaryklės gleivinių spindulines reakcijas, rekomenduojama atimti repopuliacijos sąlygotą 0,8 Gy<sub>10</sub> dozę,

padaugintą iš gydymo trukmės (dienų skaičiaus), pradedant 7-a įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo diena [12]. Tačiau galimybė pritaikyti tą pačią taisyklę tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės gleivinėms yra abejotina.

Naudojant pagrindinę  $LQ$  modelio formulę apskaičiuota biologiškai efektyvi dozė išreiškiama  $Gy_{10}$ ,  $Gy_3$  vienetais ( $\alpha/\beta$  10 Gy ir 3 Gy atitinkamai). Jei naudojamos nestandartinio dozės frakcionavimo metodikos, patogiu tokio gydymo dozę  $D_n$  prilyginti tokį pat biologinį efektą sukeliančiai įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozei  $D_{2Gy}$ . Tam  $LQ$  modelio matematinė formulė yra modifikuota ir sukurta ekvivalentiškos dozės  $EQD_{2Gy}$  formulė [14]:

$$EQD_2 = \frac{D_n \left( 1 + \frac{d_n}{\alpha/\beta} \right)}{\left( 1 + \frac{2Gy}{\alpha/\beta} \right)} \quad (5)$$

Apibendrinant aukščiau aprašytų tyrinėjimų rezultatus galima teigti, kad priešinės liaukos adenokarcinomos biologinės savybės ir radiobiologiniai parametrai skiriasi nuo daugelio kitų piktybinių navikų savybių ir parametrų. Priešinės liaukos navikams būdingas didesnis jautrumas kartinės dozės dydžio pokyčiams, artimas vėlai į jonizuojančiąją spinduliuotę reaguojantiems audiniams. Spindulinio gydymo biologiškai efektyviai dozei apskaičiuoti gali būti naudojamas matematinis linijinis-kvadratinis ląstelių išgyvenimo modelis. Greta priešinės liaukos esančių organų repopuliacijos parametrai yra nežinomi, o kitų organų atitinkamų parametrų naudojimas tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės gleivinių biologiškai efektyviai dozei apskaičiuoti neduoda tikslaus rezultato.

## 4.2. Aposteriorinės (post hoc) klinikinių tyrimų rezultatų analizės

Brenner ir Hall buvo pirmieji, kurie pateikė klinikinius duomenis, patvirtinančius priešinės liaukos vėžio mažos  $\alpha/\beta$  reikšmės hipotezę. Jie analizavo dviejų neatsitiktinės atrankos klinikinių spindulinio gydymo tyrimų rezultatus. 367 vidutinės rizikos grupės priešinės liaukos vėžiu sergantys pacientai dviejuose vėžio centruose buvo gydyti taikant įprastai frakcionuotą išorinę spindulinę terapiją (35 frakcijos po 2 Gy, suminė dozė – 70 Gy) arba mažos dozės galios nuolatinių  $^{125}\text{I}$  implantų brachiterapiją (suminė 145 Gy dozė). Buvo palyginti pacientų, atliekant šiuos klinikinius tyrimus pasiekusių vienodą biocheminį atsaką į gydymą (ilgalaikį išgyvenimą nesant biocheminio recidyvo), klinikiniai duomenys bei fizikiniai spindulinio gydymo parametrai. Pritaikę *post hoc* testus ir *LQ* formule pagrįstą matematinį modeliavimą, tyrimo autoriai nustatė priešinės liaukos navikų  $\alpha/\beta$  – 1,5 Gy (0,8-2,2 Gy 95% CI) [15].

Fowler ir kiti panaudojo didesnio multicentrinio klinikinio tyrimo rezultatus. Jie palygino vidutinės rizikos lokaliu priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų, pasiekusių vienodą atsaką į spindulinį gydymą (5 metų išgyvenimo trukmę nesant biocheminio recidyvo - *bNED*), duomenis. Retrospektyviai analizuoti skirtingų spindulinio gydymo metodų (išorinis spindulinis gydymas,  $^{125}\text{I}$  ir  $^{103}\text{Pd}$  implantų brachiterapija), taikytų 1020 ligonių 11 vėžio centrų, parametrai. Pritaikius tiesioginės kiekybinės radioterapijos atsako duomenų analizės (didžiausio tikėtimumo įvertinimo) metodą, gauta  $\alpha/\beta$  reišmė 1,49 Gy esant mažesniai nei ankstesniame tyrime pasikliautinajam intervalui (1,25-1,76 Gy 95% CI) [16].

Abiejose analizėse nebuvo įvertinta galima priešinės liaukos navikų ląstelių repopuliacija gydymo metu. Kritikų nuomone, šis procesas gali daryti reikšmingą įtaką *BED*, ypač taikant mažos dozės galios  $^{125}\text{I}$  ir  $^{103}\text{Pd}$  implantų brachiterapiją. Taikant šiuos spindulinio gydymo metodus, jonizuojančios

spinduliuotės poveikis navikui trunka ypač ilgai – iki 2 mėnesių, o toks laikas gali būti tikrai pakankamas navikinių ląstelių repopuliacijai. Wang ir kitų bei Kal ir Van Gellekom nuomone, priešinės liaukos navikų ląstelių repopuliacijos pradžios laikas  $T_k$  gali būti nuo 0 iki 28 dienų. Tokia ankstyva repopuliacija sąlygotų iki 23 procentų  $^{125}\text{I}$  brachiterapijos *BED* sumažėjimą. Pritaikius tokius repopuliacijos parametrus,  $\alpha/\beta$  reikšmė padidėja iki 3-4 Gy, tačiau vis tiek išlieka mažesnė nei daugelio kitų piktybinių navikų [17, 18]. Tokį priešinės liaukos vėžio ląstelių ankstyvos repopuliacijos spindulinio gydymo metu galimybių vertinimą netiesiogiai paneigia klinikinių tyrimų rezultatai. Juose nustatyta, kad laiko iki PSA rodiklio didėjimo pradžios po spindulinio gydymo mediana lygi 10 mėnesių (kliniškai pasireiškiančio recidyvo atveju) ar 16 mėnesių (nesant recidyvo) [19]. Toks vėlyvas PSA rodiklio padidėjimas po spindulinio gydymo netiesiogiai atspindi vėlyvus ir vangius repopuliacijos procesus šiame navike.

Aukščiau aprašytos klinikinių tyrimų rezultatų *post hoc* analizės taip pat gali būti kritikuojamos dėl to, kad jose panaudoti skirtinguose vėžio centruose gydytų pacientų duomenys, lyginti labai skirtingi spindulinio gydymo metodai. Manoma, kad galimi netikslumai, susiję su skirtingais fizikinių ir klinikinių duomenų vertinimais. Tokių netikslumų išvengta kitame tyrime. Brenner ir kiti retrospektyviniu būdu palygino 3 metų išgyvenimo trukmę nesant biocheminio recidyvo dviejose didelės rizikos priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų, kuriems vienoje ligojinėje taikytas suderintas spindulinis gydymas (išorinė spindulinė terapija kartu su  $^{192}\text{Ir}$  didelės dozės galios brachiterapija), grupėse. Pirmosios grupės 134 pacientams taikytas išorinis spindulinis gydymas (suminės dozės mediana 46 Gy, gydymas atliekamas per 4,5-5 savaites) ir dvi  $^{192}\text{Ir}$  implantavimo procedūros, realizuojant 8,25-10,50 Gy dozę pirmą ir trečią gydymo savaitę (suminės brachiterapijos dozės vidurkis – 18,7 Gy). Antrosios grupės 58 pacientams skirtas toks pat išorinis spindulinis gydymas ir trys  $^{192}\text{Ir}$  brachiterapijos procedūros po 5,5-6,5 Gy pirmas tris gydymo savaites (suminės

brachiterapijos dozės vidurkis – 18,2 Gy). 3 metų *bNED* išgyvenimas, įvertintas Kaplano-Meierio metodu, buvo geresnis pirmojoje ligonių grupėje (log rank  $p=0,001$ ). Standartiniai, Poissono statistika pagrįsti naviko kontrolės modeliai (22) kartu su *LQ* formule naudoti radiobiologiniams priešinės liaukos vėžio parametrams nustatyti. Nustatyta  $\alpha$  reikšmė lygi  $0,026 \text{ Gy}^{-1}$ , o  $\alpha/\beta$  reikšmė – 1,2 Gy (0,03-4,1 Gy 95% CI) [20].

Šios 3 aposteriorinės (*post hoc*) skirtingų klinikinių tyrimų rezultatų analizės leidžia pagrįstai manyti, kad priešinės liaukos vėžio  $\alpha/\beta$  reikšmė yra ne tik mažesnė nei daugelio kitų piktybinių navikų, bet mažesnė ir už lėtinių spindulinių reakcijų pažeidžiamų audinių  $\alpha/\beta$  reikšmę.

### 4.3. Retrospektyviniai tyrimai

Hipofracionuotas priešinės liaukos vėžio spindulinis gydymas buvo taikomas Jungtinėje Karalystėje praėjusio amžiaus 7-me–9-me dešimtmečiais. Collins paskelbė tokio gydymo rezultatus. Gydyti 232 ligoniai, sergantys ankstyvuojū (T1-T2) ir pažengusiu (T3-T4) priešinės liaukos vėžiu. Išorinis spindulinis gydymas buvo atliekamas naudojant tiek  $^{60}\text{Co}$  aparatus, tiek ir linijinius greitintuvus. Suminė 36 Gy dozė fracionuota po 6 Gy, realizuojant 6 frakcijas per 3 savaites (2 frakcijos per savaitę). Autorius paskelbė, kad toks spindulinis gydymas buvo gerai toleruojamas, pasireiškė nedaug lėtinių spindulinių reakcijų – 2 ligoniams išsivystė tiesiosios žarnos striktūra ir „keletui pacientų“ nustatytas „besikartojantis kraujavimas iš tiesiosios žarnos“. Gydymo efektyvumas buvo įvertintas, palyginus išgyvenusių pacientų procentą su to meto Anglijos ir Velso nacionaline mirtingumo kreive (mirtys dėl įvairių priežasčių, įskaitant vėžį). Collins nuomone, tokio hipofracionuoto priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo rezultatai prilygsta kitų autorių tuo laikotarpiu paskelbtiems įprastai fracionuoto spindulinio gydymo rezultatams, tačiau šis metodas patogesnis pacientui ir pranašesnis ekonomiškai [21].

Žinoma, šiuos rezultatus interpretuoti yra sunku, nes autorius nevertino biocheminio atsako į gydymą, kadangi nebuvo rutiniškai atliekami PSA tyrimai. Manoma, kad svarbiausia Collins paskelbta žinia yra ta, kad, net ir nenaudojant modernios radioterapijos įrangos, hipofrakcionuotas spindulinis gydymas nesukėlė daugiau nei įprasta vėlyvųjų spindulinių reakcijų.

Livsey ir bendraautoriai paskelbė 700 priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų hipofrakcionuoto spindulinio gydymo rezultatus. Pacientai buvo skirstomi į rizikos grupes, remiantis pradine PSA rodiklio reikšme, T stadija ir Gleasono laipsniu. Naudotas trimatis spindulinio gydymo planavimas, CTV-PTV atstumas 10 mm visomis kryptimis, 50 Gy suminė dozė frakcionuota po 3,13 Gy, 15 frakcijų per 3 savaites. Gyvenimo trukmė nesant biocheminio recidyvo vertinta naudojant ASTRO sutarimo kriterijus [22]. Mažos, vidutinės ir didelės recidyvo rizikos grupėse 5 metus nesant biocheminio recidyvo išgyveno atitinkamai 82, 56 ir 39 procentai pacientų. Lėtinės tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinės reakcijos buvo įvertintos atsitiktinai atrinktoje 5 metus išgyvenusio nesant biocheminio recidyvo 101 paciento grupėje. Lėtinės 2 ir 3 RTOG laipsnio šlapimo pūslės spindulinės reakcijos pasireiškė atitinkamai 9 ir 1 procentui pacientų. Lėtinės 2 RTOG laipsnio tiesiosios žarnos spindulinės reakcijos – 5 procentams pacientų. Lėtinių 3 RTOG laipsnio tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų nenustatyta. Autorių nuomone, šie rezultatai prilygsta kitų autorių tuo laikotarpiu paskelbtiems įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo rezultatams [23].

Šių istorinių pacientų grupių hipofrakcionuoto spindulinio gydymo rezultatų analizė parodė, kad toks gydymas nesusijęs su didesniu nei įprasta vėlyvųjų spindulinių reakcijų dažnumu, tačiau gydymo efektyvumo vertinimo galimybės yra ribotos. Aukščiau aprašytos dozės hipofrakcionavimo metodikos nebuvo sukurtos priešinės liaukos vėžio jautrumui frakcionavimo pokyčiams įvertinti, nesirėmė priešinės liaukos navikų mažos  $\alpha/\beta$  reikšmės hipoteze.



#### 4.4. Perspektyviniai neatsitiktinės atrankos tyrimai

Kupelian ir bendraautoriai buvo vieni pirmųjų, paskelbę kontroliuojamo I/II fazės perspektyvinio klinikinio tyrimo rezultatus (4 lentelė). Taikyta modernaus moduluoto intensyvumo ir vaizdais valdomo spindulinio gydymo technologijos, leidusios sumažinti švitinimo taikinio tūrį (CTV-PTV atstumas – 4 mm, išskyrus lateraliai – 8 mm). Tyrime dalyvavo 100 pacientų, kurių stebėjimo laiko mediana buvo 66 mėnesiai. Tyrėjų nuomone, taikyto hipofrakcionuoto priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo rezultatai yra puikūs, lėtinių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų dažnumas priimtinas, ir šis metodas įvertintas kaip galima įprastai frakcionuotos spindulinės terapijos alternatyva [24, 25]. Potencialūs šio klinikinio tyrimo trūkumai – tai nepakankamas tiriamųjų grupės homogeniškumas (tirti mažos, vidutinės ir didelės priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupių pacientai, kuriems buvo švitinami skirtingi PTV tūriai) ir kitokio specifinio priešinės liaukos vėžio gydymo naudojimas (51% pacientų skirta hormonoterapija), kas galėjo padaryti įtaką gydymo rezultatams.

Tsuji ir bendraautoriai paskelbė priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo naudojant anglies jonus klinikinio tyrimo rezultatus (4 lentelė). Tyrime dalyvavo 201 pacientas, sergantis mažos, vidutinės ir didelės recidyvo rizikos priešinės liaukos vėžiu (3 pacientams buvo diagnozuota N1 stadija), o hormonoterapijos skyrimas nebuvo išbraukimo iš tyrimo kriterijus. Tyrėjai paskelbė, kad taikytas priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo metodas yra saugus ir efektyvus [26]. Šio klinikinio tyrimo rezultatai įdomūs, tačiau galimybė juos palyginti su kitų hipofrakcionavimo tyrimų rezultatais ribota dėl sunkiųjų dalelių (anglies jonų) ir fotonų jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio sveikiems audiniams ir piktybiniam navikui radiobiologinių mechanizmų skirtingumo.

Kitamura ir kiti atliko neatsitiktinės atrankos perspektyvinį tyrimą, kuriame taikė 2 skirtingai hipofrakcionuoto moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo metodus – 26 frakcijos po 2,5 Gy ir 28 frakcijos po 2,5 Gy. Buvo gydytas 31 skirtingoms priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupėms priklausantis pacientas. Kartu naudotas technologiškai pažangus vaizdais valdomo spindulinio gydymo metodas – fluoroskopinis naviko (spindulinio gydymo taikinio) stebėjimas realiaame laike gydymo procedūros metu. Šios priemonės leido pasiekti ypač mažą ūminių ir lėtinių spindulinių reakcijų dažnumą pacientų grupėse. Ūminių spindulinių reakcijų nebuvo nustatyta, o lėtinių > 0 tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų – tik 8,3% [27].

Kitas multicentrinis perspektyvinis I/II fazės klinikinis priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo tyrimas buvo atliktas trijuose Belgijos ir Italijos vėžio centruose. Jame dalyvavo 102 pacientai, kuriems nustatyti skirtingų priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupių navikai. Tyrime naudoti trimatis konforminis arba moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas bei skirtingi vaizdais valdomo spindulinio gydymo metodai (kasdieninė B režimo ultragarsinė spindulinio gydymo taikinio lokalizacija arba į priešinę liauką implantuotų radiokontrastinių sėklų padėties radiologinė kontrolė). 58 ligoniams buvo skirta neoadjuvantinė hormonoterapija. Ūminių spindulinių reakcijų simptomai vertinti naudojant autorių modifikuotą RTOG/EORTC skalę. Atliekant tyrimą pavyko nustatyti reikšmingą tiesiosios žarnos 2 laipsnio ankstyvųjų spindulinių reakcijų dažnumo padidėjimą, palyginti su įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo retrospektyvine pacientų grupe (4 lentelė). Šios spindulinės reakcijos buvo trumpalaikės ir, autorių nuomone, susijusios su trumpesne gydymo trukme, bet ne su didesne hipofrakcionuoto spindulinio gydymo biologiškai efektyvia doze, realizuota į tiesiosios žarnos gleivinę [28, 29].

Ritter ir kiti autoriai atlikdami I/II fazės klinikinį tyrimą tyrinėjo 3 skirtingus dozės hipofrakcionavimo metodus: 2,94 Gy, 22 frakcijos iki suminės

64,6 Gy dozės, 3,63 Gy, 16 frakcijų iki suminės 58,08 Gy dozės ir 4,3 Gy, 12 frakcijų iki suminės 51,6 Gy dozės. Tyrime dalyvavo 210 pacientų ir dauguma jų priklausė mažai ir vidutinei priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupei. Šio tyrimo rezultatai paskelbti tik kaip santrauka ir nors naudoti technologiškai pažangesni moduliuto intensyvumo, tomoterapijos ir vaizdais valdomo spindulinio gydymo metodai, neaprašyti švitinti tūriai ir nežinoma naudota ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema (klasikinė ar modifikuota RTOG/EORTC skalė). Ūminių 2 laipsnio tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų buvo 10-20% ir 30-50% atitinkamai (4 lentelė). Lėtinių spindulinių reakcijų ir atsako į gydymą rezultatai nepaskelbti [30].

Martin ir bendraautoriai 101 pacientui, priklausančiam mažos ir vidutinės priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupėms, taikė hipofrakcionuotą moduliuto intensyvumo spindulinį gydymą. 60 Gy suminė dozė buvo įgyvendinama per 4 savaites, frakcionuojant po 3 Gy 5 kartus per savaitę. Spindulinio gydymo taikinys, kaip ir atliekant VUOI tyrimą, buvo tik priešinė liauka ir sėklinių pūslelių pagrindas. Planuojamas apšvitinti tūris buvo 7-10 mm didesnis už klinikinį taikinio tūrį. Ūminės spindulinės reakcijos buvo vertintos naudojant nemodifikuotą RTOG skalę. Ūminės tiesiosios žarnos > 0 laipsnio, 2 laipsnio ir 3 laipsnio spindulinės reakcijos nustatytos atitinkamai 33%, 11% ir 1% pacientų. Ūminės šlapimo pūslės > 0 laipsnio ir 2 laipsnio spindulinės reakcijos nustatytos atitinkamai 68% ir 25% ligonių (4 lentelė) [31].

Junius ir bendraautoriai taip pat paskelbė I/II fazės hipofrakcionuotos moduliuto intensyvumo spindulinio gydymo tyrimo rezultatus. 38 lokaliu priešinės liaukos vėžiu sergantiems pacientams PTV (priešinė liauka ir sėklinių pūslelių pagrindas) buvo švitintas realizuojant 25 frakcijas po 2,64 Gy iki suminės 66 Gy dozės. Ūminėms ir lėtinėms spindulinėms reakcijoms vertinti naudotos nemodifikuotos RTOG/EORTC simptomų skalės. Ūminės tiesiosios žarnos > 0 ir 2 laipsnio spindulinės reakcijos pasireiškė atitinkamai 63% ir

16% ligonių, o šlapimo pūslės  $> 0$  ir 2 laipsnio spindulinės reakcijos pasireiškė atitinkamai 90% ir 26% ligonių. Po 2 ir 3 metų stebėjimo lėtinių spindulinių reakcijų nenustatyta, tačiau įvertinti tik atitinkamai 10 ir 6 ligonių simptomai. Autorių nuomone, taikytas hipofrakcionuoto spindulinio gydymo metodas nesukėlė daugiau nei įprasta ūminių ankstyvųjų spindulinių reakcijų [32].

Madsen ir kolegės paskelbė stereotaktinio hipofrakcionuoto (*angl. SHARP*) lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo rezultatus. Neatsitiktinės atrankos perspektyvinio klinikinio tyrimo metu 40 pacientų buvo gydyti skiriant 5 frakcijas po 6,7 Gy iki suminės 33,5 Gy dozės. Toks ekstremalus dozės hipofrakcionavimas buvo galimas tik pritaikius stereotaktinio kūno fiksavimo ir taikinio lokalizavimo realiame laike gydymo procedūros metu priemones. Jas naudojant ligonių grupėje pavyko pasiekti ūminių ir lėtinių spindulinių reakcijų dažnumą, artimą ar net mažesnį nei taikant šiuolaikinį įprastai frakcionuotą priešinės liaukos vėžio spindulinį gydymą (4 lentelė) [33].

Leborgne ir Fowler neatsitiktinės atrankos klinikiniam tyrimui palygino dvi skirtingas hipofrakcionavimo metodikas – 20 frakcijų po 3 Gy iki suminės 60 Gy dozės ir 20 frakcijų po 3,15 Gy iki suminės 63 Gy dozės. Taikytas trimatis konforminis spindulinis gydymas. Buvo įvertintos 56 pacientų ūminės spindulinės reakcijos. 3,15 Gy kartinės dozės grupėje buvo reikšmingai daugiau ūminių  $\geq 2$  laipsnio tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų. 3 Gy grupėje ūminių spindulinių reakcijų dažnumas ir sunkumas buvo toks pat kaip ir retrospektyvinėje kontrolinėje pacientų, kuriems atliktas įprastai frakcionuotas spindulinis gydymas, grupėje [34].

Neatsitiktinės atrankos perspektyvinių hipofrakcionuoto lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo klinikinų tyrimų rezultatai susumuoti 4 lentelėje. Daugelio šių tyrimų ligonių stebėjimo laikas buvo per trumpas naviko atsakui į spindulinį gydymą įvertinti. Jų rezultatai neparodė reikšmingai daugiau ūminių ir lėtinių spindulinių reakcijų, nei būdinga įprastai

frakcionuotam spinduliniam gydymui. Remiantis šiomis publikacijomis, galima manyti, kad hipofrakcionuotas priešinės liaukos vėžio spindulinis gydymas yra pakankamai saugus, bet palyginti jį su įprastai frakcionuotu galima tik atsitiktinės atrankos klinikiniuose tyrimuose.

**4 lentelė.** Neatsitiktinės atrankos perspektyvinių priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo hipofrakcionavimo klinikinių tyrimų rezultatai

Autoriai	ST metodas	Suminė dozė (Gy)/ frakcijų skaičius/ frakcijos dydis (Gy)	EQD <sub>2Gy</sub> kai $\alpha/\beta$ 1.5/3/10 Gy (Gy)	Anstvyvosios spindulinės reakcijos 1/1-2/2/3 laipsnio (%)		Vėlyvosios spindulinės reakcijos 1/1-2/2/3 laipsnio (%) (stebėjimo trukmės mediana - metai)		Ligoniai, išgyvenę be biocheminio ligos progresavimo (%) (stebėjimo trukmės mediana - metai)
				GI	GU	GI	GU	
Kupelian ir kiti [24, 25]	IMRT, IGRT <sup>a</sup>	70/28/2,5	80/77/73	61/80/19/0	76/91/15/0	19/26/7/3 (5)	13/24/11/1 (5)	85 <sup>†</sup> , 88 <sup>††</sup> (5)
Tsuji ir kiti [26]	C jonai	66/20/3,3	-	ND	ND	3,5/4,5/1/0 (5)	41/47/6/0 (5)	83,2 (5)
Kitamura ir kiti [27]	IMRT, IGRT <sup>b</sup>	65/26/2,5 70/28/2,5	74/71,5/68 80/77/73	0/0/0/0 5/5/0/0	0/0/0/0 10/16/6/0	8/8/0/0 (2,5) 0/0/0/0 (1,5)	0/0/0/0 (2,5) 0/0/0/0 (1,5)	91,7 (2,5) 98,4 (1,5)
Arcangeli ir kiti [28, 29]	3DCRT, IMRT, IGRT <sup>a, c</sup>	56/16/3,5	80/73/63	39/75/36/0 *	31/75/44/0*	ND	ND	ND
Ritter ir kiti [30]	Thomo, IMRT, IGRT	64,7/22/2,94 58,08/16/3,3 65/1,6/12/4,3	82/77/70 85/77/66 85,5/75/61	ND/ND/ 10-20/0	ND/ND/ 30-50/0	ND/ND/ 5/0 (1)	ND/ND/ 10/0 (1)	96 <sup>††</sup> (2)
Junius ir kiti [32]	IMRT, IGRT <sup>a</sup>	66/25/2,64	78/74/96,5	47/63/16/0	63/89/26/0	19/23/4/0 (1)	0/0/0/0 (1)	92 <sup>†</sup> , 100 <sup>††</sup> (1)
Martin ir kiti [31]	IMRT, IGRT <sup>c</sup>	60/20/3	77/72/65	22/33/11/1	43/68/25/0	2/6/4/0 (2,5)	7/10/3/0 (2,5)	76 <sup>†</sup> (2) 97 <sup>††</sup> (3)
Madsen ir kiti [33]	SHARP	33,5/5/6,7	78/65/47	ND/39/ ND/0**	ND/48/ND/ 0**	34/43/9/0 (2)	26/42/16/0 (2)	70 <sup>†</sup> , 90 <sup>††</sup> (2)
Leborgne ir kiti [34]	3DCRT, EPID 2 x sav.	60/20/3 63/20/3,15	77/72/65 84/77,5/69	4,5 29	$\geq 2^{\dagger}$ laipsnio	5 10	$\geq 2^{\dagger}$ laipsnio	ND

**Paaiškinimai:** EQD<sub>2Gy</sub> – jonizuojančiosios spinduliuotės suminė dozė, biologiškai ekvivalentiška naudojama atliekant įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą, esant tam tikrai  $\alpha/\beta$  reikšmei; IMRT – modulioto intensyvumo spindulinė terapija; 3DCRT – trimatė komforminė spindulinė

terapija; 2DRT – dvimatė spindulinė terapija; IGRT – vaizdais valdoma spindulinė terapija; IGRT<sup>a</sup> – kasdieninė B režimo ultragarsinė spindulinio gydymo taikinio lokalizacija; IGRT<sup>b</sup> – į priešinę liauką implantuotų radiokontrastinių sėklų padėties fluoroskopinė kontrolė švitinimo procedūros metu (*angl.* on-line); IGRT<sup>c</sup> – kasdieninė į priešinę liauką implantuotų radiokontrastinių sėklų padėties radiologinė kontrolė (EPID) prieš švitinimo procedūrą; EPID – dubens organų (kaulų) padėties elektroninė radiologinė kontrolė prieš švitinimo procedūrą; \* – RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema, papildyta kitais simptomais; \*\* – RTOG/CTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; † – De Meerleer ir Yeoh modifikuota RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; †† – NCIC/CTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; § – modifikuota LENT-SOMA lėtinių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; §§ – autorių/institucijos modifikuota RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; ‡ – pagal ASTRO biocheminio recidyvo apibrėžimą; ‡‡ – pagal „PSA + 2 ng/ml“ biocheminio recidyvo apibrėžimą; ★ – 5 metų klinikinio ar/ir biocheminio recidyvo rizika.

#### **4.5. Perspektyviniai atsitiktinės atrankos tyrimai**

Iki šiol yra paskelbti tik 3 perspektyvinių atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, kuriuos atliekant siekta palyginti hipofrakcionuoto ir įprastai frakcionuoto priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo rezultatus (4 lentelė). Tik 2 tokių tyrimų pacientų stebėjimo laikas buvo pakankamas lėtinėms spindulinėms reakcijoms ir naviko atsakui į gydymą įvertinti. Vienas šių tyrimų vykdytas Kanadoje, kitas – Australijoje. Abu buvo pradėti iki paskelbiant hipotezę apie mažą priešinės liaukos vėžio  $\alpha/\beta$  reikšmę, todėl tyrinėti dozės hipofrakcionavimo metodai rėmėsi daugiau klinicine patirtimi nei žiniomis apie naviko radiobiologines savybes.

Lukka ir kiti paskelbė PR 05 atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo rezultatus. Atliekant tyrimą dalyvavo 936 įvairių priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupių pacientai. Kontrolinė pacientų grupė buvo gydoma realizuojant 66 Gy suminę dozę, kuri frakcionuota po 2 Gy 5 kartus per savaitę. Tiriamajai pacientų grupei taikytas hipofrakcionuotas spindulinis gydymas – 20 frakcijų po 2,625 Gy, suminė dozė – 52,5 Gy. Naudotas trimatis konforminis spindulinis gydymas, švitinta tik priešinė liauka, o planuojamas švitinti tūris buvo 1,5 cm didesnis už klinikinį tūrį visomis kryptimis. Kasdieninė taikinio lokalizacija nebuvo privaloma. Po 5 metų stebėjimo daugiau biocheminių ir klinikinių priešinės liaukos vėžio recidyvų buvo nustatyta tiriamojoje pacientų grupėje (rizikos santykis 1,18; 95% PI 0,99-1,41). Bendrasis išgyvenamumas nesiskyrė. 3 ir didesnio laipsnio ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų daugiau buvo hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje (4% ir 3%), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. 3 ir didesnio laipsnio ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų reikšmingai daugiau buvo tiriamojoje pacientų grupėje (9% vs. 5%). Lėtinių spindulinių reakcijų dažnumas (%) pacientų grupėse nesiskyrė [35]. Blogesnį naviko atsaką į gydymą tiriamojoje pacientų grupėje galima paaiškinti tuo, kad į naviką realizuota mažesnė biologiškai efektyvi jonizuojančiosios spinduliuotės dozė (61,7 Gy vs. 66). Ūminių spindulinių reakcijų skirtumus interpretuoti sunku, nes buvo naudoti kitokie nei įprasta simptomų vertinimo kriterijai.

Yeoh ir bendraautoriai pranešė mažesnio, bet panašaus į kanadiečių atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo rezultatus. Hipofrakcionuoto spindulinio gydymo (tiriamosios) grupės pacientai buvo gydyti realizuojant 20 frakcijų po 2,75 Gy, suminė dozė – 55 Gy, o įprastai frakcionuoto gydymo suminė dozė buvo 64 Gy. Atliekant tyrimą dalyvavo 217 pacientų. Klinikinis taikinytis ir planuojamas švitinti tūris buvo apibrėžiami vadovaujantis tokiomis pačiomis taisyklėmis kaip ir atliekant aukščiau minėtą tyrimą. 156 pacientams taikyta

dvimatis, o kitiems – trimatis konforminis spindulinis gydymas. Naudota modifikuota LENT-SOMA lėtinių spindulinių reakcijų simptomų vertinimo skalė. Per 24 mėnesių pirmųjų 120 pacientų stebėjimo laikotarpį buvo nustatytas reikšmingas kraujavimo iš tiesiosios žarnos dažnumo padidėjimas tiriamojoje pacientų grupėje, tačiau stebint didesnę pacientų skaičių (217) 5 metus, šis skirtumas išnyko. 5 metų išgyvenamumas nesant biocheminio ligos recidyvo pacientų grupėse nesiskyrė [36, 37].

Pollack ir kiti publikavo rezultatus atsitiktinės atrankos III fazės klinikinio tyrimo, skirto palyginti įprastai frakcionuoto ir hipofrakcionuoto lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymos sukeltas ūmines spindulines reakcijas. Į šį tyrimą buvo įtraukta 100 vidutinės ir didelės priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupei priklausančių pacientų. Taikyta moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas, o į klinikinį švitinimo tūrį buvo įtraukiama priešinė liauka ir sėklinės pūslelės. Įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje buvo įgyvendinamos 38 frakcijos po 2 Gy, pasiekiant suminę 76 Gy dozę per 7,5 savaites. Hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje buvo įgyvendinamos 26 frakcijos po 2,7 Gy pasiekiant suminę 70,2 Gy dozę per 5 savaites. Autoriai nustatė nereikšmingai daugiau šlapimo pūslės spindulinių reakcijų 4 gydymo savaitę tiriamojoje pacientų grupėje. Per 3 mėnesius nuo spindulinio gydymo pradžios ūminių spindulinių reakcijų reikšmingų dažnumo skirtumų tiriamojoje ir kontrolinėje pacientų grupėse nebuvo nustatyta [38].



**5 lentelė.** Atsitiktinės atrankos perspektyvinių priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo hipofrakcionavimo klinikinių tyrimų rezultatai.

Autoriai	ST metodas	Suminė dozė (Gy)/ frakcijų skaičius/ frakcijos dydis (Gy)	EQD <sub>2Gy</sub> kai $\alpha/\beta$ 1.5/3/10 Gy (Gy)	Ūminės spindulinės reakcijos 1/1-2/2/3 laipsnio (%)		Lėtinės spindulinės reakcijos 1/1-2/2/3 laipsnio (%)		Pacientai, išgyvenę be biocheminio ligos progresavimo (%) [stebėjimo trukmės mediana - metai]
				GI	GU	(stebėjimo trukmės mediana - metai)		
						GI	GU	
Lukka ir kiti [35]	3DCRT	66/66/66 52,5/20/2,63	66/66/66 62/59/55	ND/ND/ND/ 2,8 <sup>††</sup> ND/ND/ ND/4,3 <sup>††</sup>	ND/ND/ND/ 5,1 <sup>††</sup> ND/ND/ ND/9,2 <sup>††</sup>	ND/ND/ND/3,2 (5) ND/ND/ND/2,6 (5)	48,6* 55,6*	
Yeoh ir kiti [36, 37]	2DRT, 3DCRT	64/32/2 55/20/2,75	64/64/64 67/63/58	nesiskyrė > reakcijų <sup>§</sup>	nesiskyrė <sup>§</sup>	- skubumas <sup>§</sup>	nesiskyrė <sup>§</sup>	56 (5) 56 (5)
Pollack ir kiti [38]	IMRT, IGRT <sup>a</sup>	76/38/2 70,2/26/2,7	76/76/76 84/80/74	40/48/8/0 <sup>§§</sup> 40/58/18/0 <sup>§§</sup>	28/82/54/2 <sup>§§</sup> 44/88/40/8 <sup>§§</sup>	ND	ND	ND

**Paaiškinimai:** EQD<sub>2Gy</sub> – jonizuojančiosios spinduliuotės suminė dozė, biologiškai ekvivalentiška naudojamai atliekant įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą, esant tam tikrai  $\alpha/\beta$  reikšmei; IMRT – moduluoto intensyvumo spindulinė terapija; 3DCRT – trimatė komforminė spindulinė terapija; 2DRT – dvimatė spindulinė terapija; IGRT – vaizdais valdoma spindulinė terapija; IGRT<sup>a</sup> – kasdieninė B-režimo ultragarsinė spindulinio gydymo taikinio lokalizacija; IGRT<sup>b</sup> – į priešinę liauką implantuotų radiokontrastinių sėklų padėties fluoroskopinė kontrolė švitinimo procedūros metu (*angl.* on-line); IGRT<sup>c</sup> – kasdieninė į priešinę liauką implantuotų radiokontrastinių sėklų padėties radiologinė kontrolė (EPID) prieš švitinimo procedūrą; EPID – dubens organų (kaulų) padėties elektroninė radiologinė kontrolė prieš švitinimo procedūrą; \* – RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema, papildyta kitais simptomais; \*\* – RTOG/CTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; † – De Meerleer ir Yeoh modifikuota RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; †† – NCIC/CTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; § – modifikuota LENT-SOMA lėtinių spindulinių reakcijų vertinimo sistema; §§ – autorių/ institucijos modifikuota RTOG/EORTC ūminių spindulinių reakcijų vertinimo

sistema; † – pagal ASTRO biocheminio recidyvo apibrėžimą; †† – pagal „PSA + 2 ng/ml“ biocheminio recidyvo apibrėžimą; ★ – 5 metų klinikinio ar/ir biocheminio recidyvo rizika.

#### **4.6. Vykdomi atsitiktinės atrankos perspektyviniai tyrimai**

Per paskutinius keletą metų buvo pradėti mažiausiai 4 atsitiktinės atrankos perspektyviniai klinikiniai tyrimai, kurių tikslas palyginti hipofrakcionuoto ir įprastai frakcionuoto priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo efektyvumą. Pollack ir kiti jau paskelbė vieno šių tyrimų ankstyvuosius rezultatus [38], kurie aptarti aukščiau.

Jungtinėje Karalystėje pradėtas kitas tyrimas. Jo tikslas palyginti įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą (37 frakcijos po 2 Gy, suminė dozė – 74 Gy) su dviem skirtingais hipofrakcionavimo metodais (19 frakcijų po 3 Gy, suminė dozė – 57 Gy ir 20 frakcijų po 3 Gy, suminė dozė – 60 Gy). Šio tyrimo ankstyvieji rezultatai paskelbti santraukos forma. 120 pirmųjų tyrime dalyvaujančių pacientų, stebėtų 2 metus, ūminių ir lėtinių spindulinių reakcijų reikšmingų skirtumų tarp tyrimo tiriamųjų ir kontrolinės grupių nenustatyta [39].

Šių ir kitų vykdomų klinikinių tyrimų duomenys pateikti 6 lentelėje.

**6 lentelė.** Šiuo metu vykstantys didžiausi hipofrakcionuoto priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo atsitiktinės atrankos klinikiniai tyrimai.

Tyrimas	Pacientų prostatos vėžio recidyvo rizika	Atsitiktinės atrankos pacientų grupės	$EQD_{2Gy}$ kai $\alpha/\beta$ 1,5 Gy	Planuojamas pacientų skaičius
Fox Chase [38]	vidutinė ir didelė	76 Gy po 2 Gy vs. 70,2 Gy po 2,7 Gy	76 Gy vs. 84,3 Gy	300
MRC[39]	maža ir vidutinė	74 Gy po 2 Gy vs. 57 Gy po 3 Gy vs. 60 Gy po 3 Gy	74 Gy vs. 73,3 Gy vs. 77,2 Gy	2100
NCIC	vidutinė	78 Gy po 2 Gy vs. 60 Gy po 3 Gy	78 Gy vs. 77,2 Gy	1204
RTOG 0415	maža	73,8 Gy po 1,8 Gy vs. 70 Gy po 2,5 Gy	70,1 Gy vs. 80 Gy	1067

## 5. Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodika

### 5.1. Bendroji informacija

Nuo 2004 metų gruodžio mėnesio Vilniaus universiteto Onkologijos institute vykdomas atsitiktinės atrankos perspektyvinis klinikinis tyrimas, kurio metu tiriamos dvi neišplitusiu priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų grupės. Vienos grupės (tiriamosios) pacientams taikomas hipofrakcionuotas, o kitos grupės (kontrolinės) pacientams – įprastai frakcionuotas išorinis trimatis konforminis spindulinis gydymas siekiant nustatyti ir palyginti ūminių spindulinių reakcijų, naviko atsako bei lėtinių spindulinių reakcijų dažnumą ir sunkumą abiejose pacientų grupėse. Lietuvos bioetikos komitetas suteikė leidimą vykdyti šį klinikinį tyrimą 2004 metų lapkričio 23 d. (Nr. 65).

Parinkus pacientus atlikti klinikinį tyrimą, jiems pasirašius apie tyrimą informuoto asmens sutikimo formą (1 priedas), buvo vykdoma atsitiktinė atranka kiekvienoje pacientų priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupėje.

Pirmajame tyrimo etape informuoto asmens sutikimo formą pasirašė 91 pacientas. Visiems buvo įgyvendintas planuotas spindulinis gydymas, įvertinti ir palyginti ūminių spindulinių reakcijų, naviko atsako, pasiekto per pirmus 2 metus po gydymo, bei lėtinių spindulinių reakcijų, pasireiškusių per tą patį laikotarpį, skaičiai (procentai) tiriamojoje ir kontrolinėje pacientų grupėje. Pirmasis klinikinio tyrimo etapas baigtas 2009 metais, o jo rezultatai aptariami šioje disertacijoje.

Kitas klinikinio tyrimo etapas tęsiamas kaip kohortinis tyrimas, kurio tikslas įvertinti vėlesnes lėtines spindulines reakcijas, pacientų išgyvenimą nesant biocheminio ar/ir klinikinio recidyvo, bendrąjį išgyvenimą bei nustatyti šių įvykių prognozinis veiksnis.

## **5.2. Pacientų parinkimo kriterijai**

- Histologiškai patvirtintas T1-T2cN0M0 stadijos priešinės liaukos vėžys, kurio sėklinių pūslelių ir/ar dubens limfmazgių pažeidimo tikimybė pagal Partino nomogramas  $\leq 15\%$ .
- Transrektinio ultragarso ar magnetinio rezonanso tyrimu patvirtinta T3aN0M0 ligos stadija.
- Pradinis PSA  $> 4$  ir  $\leq 20$  ng/ml.
- Funkcinė būklė pagal ECOG  $\leq 2$ .
- Nėra kitos lokalizacijos onkologinės ligos, išskyrus odos plokščialąstelinį vėžį ar bazaliomą, įrodymų.
- Netaikyta hormonoterapija, neatlikta chirurginė kastracija.
- Skeleto scintigrafija, jei PSA  $> 10$  ng/ml, T3a, Gleason  $> 3+4=7$ .
- Ligonis yra pasirašęs klinikinio tyrimo informacijos ir sutikimo formą (1 priedas).

### 5.3. Pacientų išbraukimo kriterija

- Išplitęs priešinės liaukos vėžys (T3b-T4 arba N1, arba M1).
- T1-T2b priešinės liaukos vėžys, jei sėklinių pūslelių ar/ir dubens limfmazgių pagal pažeidimo tikimybę pagal Partino nomogramas > 15 %.
- Pradinis PSA > 20 ng/ml.
- Bloga funkcinė būklė – ECOG > 2.
- Diagnozuotas antras piktybinis navikas, išskyrus odos plokščialąstelinį vėžį ar bazaliomą.
- Anksčiau taikyta hormonoterapija dėl priešinės liaukos vėžio ar/ir atlikta chirurginė kastracija.

### 5.4. Tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų spinduliniam gydymui naudojamos jonizuojančiosios spinduliuotės dozės radiobiologinis apskaičiavimas

VUOI vykdytame perspektyviniame atsitiktinės atrankos klinikiniam tyrime palyginami 2 skirtingi lokalaus priešinės liaukos vėžio išorinio spindulinio gydymo dozės frakcionavimo metodai:

Pirmasis metodas (taikytas kontrolinėje pacientų grupėje) – tai įprastai frakcionuotas spindulinis gydymas – 37 frakcijos po 2,0 Gy, suminė dozė – 74 Gy, įgyvendinamas per 51 dieną.

Ūminių spindulinių reakcijų  $\alpha/\beta = 10$  Gy:

$$BED_{10Gy} = 74(1 + 2/10) = 88,8 \text{ Gy}_{10}$$

Pritaikius burnaryklės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrus ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0,35$  Gy,  $T_k = 7$  dienos,  $T_p = 2,5$  dienos):

$$BED_{10Gy} = 74(1 + 2/10) - (0,639/[0,35 \times 2,5])(51-7) = 56,8 \text{ Gy}_{10}$$

Lėtinių spindulinių reakcijų  $\alpha/\beta = 3$  Gy:

$$BED_{3Gy} = 74(1 + 2/3) = 123,3 \text{ Gy}_3$$

Antrasis metodas (taikytas tiriamojoje pacientų grupėje) – tai hipofrakcionuotas spindulinis gydymas – 13 frakcijų po 3,0 Gy ir 4 frakcijos po 4,5 Gy, suminė dozė – 57 Gy (39 + 18 Gy), įgyvendinama per 23 dienas.

Ūminių spindulinių reakcijų  $\alpha/\beta = 10$  Gy:

$$BED_{10Gy} = 39(1 + 3/10) + 18(1 + 4.5/10) = 76,6 \text{ Gy}_{10}$$

Pritaikius burnaryklės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrus ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0.35$  Gy,  $T_k = 7$  dienos,  $T_p = 2,5$  dienos):

$$BED_{10Gy} = 39(1 + 3/10) + 18(1 + 4.5/10) - (0,639/[0,35 \times 2,5])(23-7) = 65,1 \text{ Gy}_{10}$$

Lėtinių spindulinių reakcijų  $\alpha/\beta = 3$  Gy:

$$BED_{3Gy} = 39(1 + 3/3) + 18(1 + 4.5/3) = 123 \text{ Gy}_3$$

Dviejų etapų metodika pasirinkta siekiant „švelnaus“ hipofrakcionavimo etape (13 x 3 Gy) nustatyti ir koreguoti galimas sisteminės paciento guldymo gydymo procedūrai, gydymo planavimo bei simuliacijos klaidas.

Matome, kad atliekant hipofrakcionuotą spindulinį gydymą  $BED_{10Gy}$ , sukelti ūminės spindulines reakcijas, yra mažesnė nei atliekant įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą (76,6 ir 88,8  $Gy_{10}$ ). Pritaikius burnaryklės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrus, hipofrakcionuoto gydymo  $BED_{10Gy}$  tampa didesnė nei įprastai frakcionuoto (65,1 ir 56,8  $Gy_{10}$ ) gydymo. Tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrai nėra nustatyti, o atitinkamų burnaryklės gleivinių ląstelių parametru naudojimas ūminių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų biologiškai efektyviai dozei apskaičiuoti yra nepakankamai pagrįstas ir gali būti klaidingas. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad tiesiosios žarnos gleivinės sunkiai toleruojamas ūminės spindulines reakcijas sukelia didesnė  $BED$ , lygi 64-69  $Gy_{10}$ , o iki 2  $cm^2$  gleivinės plotas gali toleruoti net 78-80  $Gy_{10}$  biologiškai efektyvią dozę [13]. Teoriškai tai galima būtų paaiškinti

mažesnėmis šio organo  $\alpha$  ar/ir  $\alpha/\beta$  reikšmėmis, tačiau tai patvirtinančių duomenų nepakanka. Apskaičiuojant  $BED$ , kuri sukelia ūmines burnaryklės gleivinių spindulines reakcijas, rekomenduojama atimti repopuliacijos sąlygotą  $0,8 \text{ Gy}_{10}$  dozę, padaugintą iš gydymo trukmės, pradedant 7-a įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo diena [12], tačiau galimybės pritaikyti tą pačią taisyklę tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės gleivinėms yra abejotinos. Dėl šios priežasties, prognozuodami ūmines spindulines reakcijas, apskaičiuoti  $BED$  naudojant paprastesnę  $LQ$  modelio formulę ir manėme, kad simptomų mažiau turėtų būti tiriamojame (hipofrakcionuoto spindulinio gydymo) pacientų grupėje.

VUOI vykdytame klinikiniame tyrime  $BED_{3\text{Gy}}$ , kuri sukelia lėtines spindulines reakcijas, yra vienoda tiriamojame ir kontrolinėje grupėje –  $123 \text{ Gy}_3$ . Repopuliacijos procesai vėlyvosios spindulinės reakcijos įtakos nedaro, todėl prognozuojama, kad abu metodai (tiek hipofrakcionuotas, tiek įprastai frakcionuotas spindulinis gydymas), yra vienodai saugūs arba izoefektiniai.

Naviko atsakui į spindulinį gydymą prognozuoti naudota ekvivalentiškos įprastai frakcionuotam spinduliniam gydymui dozės ( $EQD_2$ ) formulė (5). Ji leidžia palyginti hipofrakcionuotam spinduliniam gydymui atlikti naudojamą efektyvią dozę su įprastiniam frakcionuotam spinduliniam gydymui naudojama sumine doze. Atliekant įprastai frakcionuotą gydymą suminė dozė –  $74 \text{ Gy}$ . Jei priešinės liaukos naviko ląstelių  $\alpha/\beta = 1,5 \text{ Gy}$ , tai taikyto hipofrakcionuoto spindulinio gydymo jonizuojančiosios spinduliuotės  $EQD_2$  yra:

$$EQD_2 = \frac{39 \left(1 + \frac{3}{1,5}\right)}{\left(1 + \frac{2\text{Gy}}{1,5}\right)} + \frac{18 \left(1 + \frac{4,5}{1,5}\right)}{\left(1 + \frac{2\text{Gy}}{1,5}\right)} = 81\text{Gy}_2$$

Matome, kad hipofrakcionuoto spindulinio gydymo jonizuojančiosios spinduliuotės dozė navikui yra didesnė nei įprastai frakcionuoto, todėl

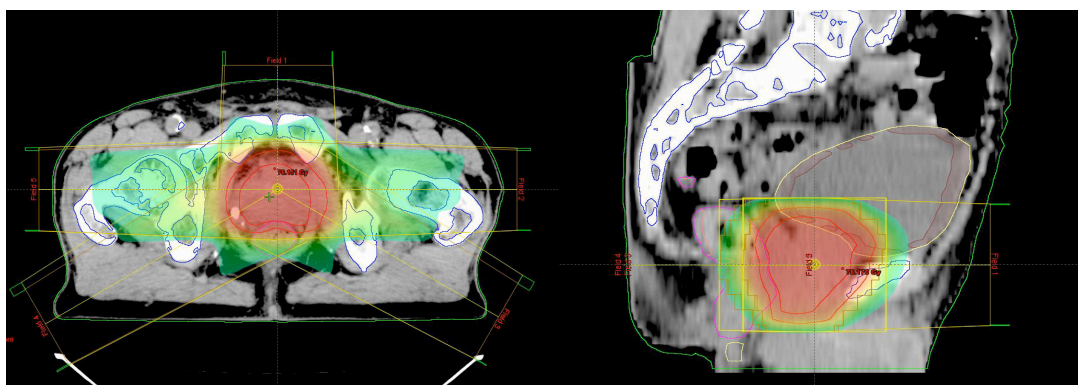
prognozuojame, kad atsakas į tokį gydymą turėtų būti geresnis.

### **5.5. Tiriamojo ir kontrolinio spindulinio gydymo planavimo ir įgyvendinimo reikalavimai**

Visiems pacientams švitinimo procedūros atliktos gulintiems ant nugaros, tuščia šlapimo pūslė ir naudojant kelių-čiurnų fiksavimo priemonės. Dubens kompiuterinės tomogramos spindulinei terapijai planuoti intervalai tarp pjūvių buvo 5 mm. Trijų dimensijų kompiuterinėje planavimo sistemoje atsiųstuose kompiuterinės tomografijos vaizduose buvo apibrėžiamas klinikinis taikinio tūris (CTV) – priešinė liauka ir sėklinių pūslelių pagrindas, kritiniai organai – visa šlapimo pūslė ir tiesioji žarna (nuo analinio kanalo iki rektosigmoidinio linkio arba 15 cm virš analinio kanalo). Apie klinikinį taikinio tūrį (CTV) buvo apibrėžiamas planuojamas apšvitinti tūris: 8–10 mm visomis kryptimis, 5–8 mm į tiesiosios žarnos pusę (PTV) (2 pav.). Spindulinė terapija planuota naudojant 5 laukų švitinimo metodiką (du šoniniai, du nugariniai įstrižiniai ir priekinis laukai), virtualius pleištus ir daugialapę diafragmą. Suminė dozė buvo skaičiuojama izocentre, naudoti 15 arba 25 MV fotonai. Dozės homogeniškumas planuojamo apšvitinti taikinio ribose – 95–107%. Tiesiajai žarnai leistinas maksimalios dozės procentas (Dmax) buvo  $\leq 95\%$ , šlapimo pūslėi –  $\leq 100\%$ . Tiesiosios žarnos tūriai, apšvitinami 90% (V90) ir 75% (V75) skirtosios jonizuojančiosios spinduliuotės sumine doze, turėjo būti ne didesni nei 30% ir 50% šio organo. Tokie patys reikalavimai taikyti ir šlapimo pūslės švitinimo tūriams.

Įprastas spindulinis gydymas – tai 37 frakcijos po 2,0 Gy, suminė dozė – 74 Gy yra realizuojama per 7 savaites ir 2 dienas. Hipofrakcionuotas spindulinis gydymas – tai 13 frakcijų po 3,0 Gy ir 4 frakcijos po 4,5 Gy, suminė dozė – 57 Gy yra realizuojama per 3 savaites ir 2 dienas.





**2 paveikslas.** Atliekant tyrimą taikytos išorinės spindulinės terapijos planas, pavaizduotas KT pjūvyje ir sagitalinėje KT rekonstrukcijoje

### **5.6. Ūminių spindulinių reakcijų vertinimas**

VUOI atliekant atsitiktinės atrankos klinikinį neišplitusio priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto išorinio spindulinio gydymo tyrimą ūminės spindulinės reakcijos buvo vertinamos kas savaitę 12 savaičių nuo gydymo pradžios. Naudoti RTOG/EORTC simptomų vertinimo kriterijai [40, 41] (2 priedas). Atliekant tyrimą dalyvavę pacientai panaudojant standartizuotus klausimynus buvo apklausiami ūminių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo (trumpiau – tiesiosios žarnos) bei šlapimo pūslės ir šlaplės (trumpiau – šlapimo pūslės) spindulinių reakcijų simptomams nustatyti (3 ir 4 priedai). Šie klausimynai buvo išmėginti prieš klinikinio tyrimo pradžią apklausiant atsitiktinius priešinės liaukos vėžiu sergančius pacientus, kuriems VUOI buvo taikomas spindulinis gydymas. Buvo įsitikinta, kad visi klausimai yra suprantami ir pacientams į juos atsakyti nėra sunku.

### **5.7. Lėtinių spindulinių reakcijų vertinimas**

Lėtinėms, pasireiškiančioms ne anksčiau kaip 6 mėnesiai po spindulinio gydymo, tiesiosios žarnos ir analinio kanalo (trumpiau – tiesiosios žarnos) bei

šlapimo pūslės ir šlaplės (trumpiau – šlapimo pūslės) spindulinėms reakcijoms vertinti naudotos modifikuotos LENT-SOMA simptomų skalės, pateiktos 9 ir 10 lentelėse [36] (5 priedas). Lėtinės spindulinės reakcijos buvo įvertinamos prieš gydymą ir vėliau kas 3 mėnesiai, pradedant 6 mėnesiu po spindulinio gydymo. Tyrime dalyvavę ligoniai buvo apklausiami panaudojant standartizuotus klausimynus lėtinių tiesiosios žarnos bei šlapimo pūslės spindulinių reakcijų simptomams nustatyti (6 ir 7 priedai). Šie klausimynai buvo išmėginti prieš klinikinio tyrimo pradžią apklausiant atsitiktinius priešinės liaukos vėžiu sergančius pacientus, kuriems VUOI buvo taikomas spindulinis gydymas. Buvo įsitikinta, kad visi klausimai yra suprantami ir pacientams į juos atsakyti nėra sunku.

### **5.8. Atsako į spindulinį gydymą vertinimo kriterijai**

Atsakui į spindulinį gydymą įvertinti naudotas PSA kraujo serume rodiklis. Kraujo tyrimas buvo atliekamas kas 3 mėnesiai pirmus metus, vėliau – kas 6 mėnesiai. Biocheminio ligos progresavimui (recidyvui) nustatyti pasirinktas ASRTO kriterijus – pastebėjus 3 nuoseklius PSA koncentracijos padidėjimus, diagnozuojamas recidyvas, kurio data sutampa su pirmo padidėjusio PSA tyrimo data [42]. Taip pat bet koks hormonoterapijos paskyrimas ligoniui vertintas kaip biocheminis recidyvas.

### **5.9. Tiriamosios imties dydžio įvertinimas**

Tiriamosios imties dydžiui nustatyti remtasi lokalaus priešinės liaukos vėžio įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozės didinimo klinikinių tyrimų rezultatais. Iki šiol yra paskelbti mažiausiai 4 atsitiktinės atrankos perspektyvinių klinikinių tyrimų rezultatai. Atliekant šiuos tyrimus nustatyta, kad mažos, vidutinės ir didelės recidyvo rizikos priešinės liaukos navikų

spindulinio gydymo suminės dozės didinimas 8 Gy yra susijęs su 15-20% 5-8 metų išgyvenimo, nesant biocheminio ligos recidyvo, pagerėjimu [39, 43-45]. Didžiausias pagerėjimas pasireiškė vidutinės recidyvo rizikos priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų grupėse, tačiau kituose klinikiniuose tyrimuose nustatyti panašūs rezultatai ir mažos rizikos pacientų grupėse [46-49].

Dozės didinimas įprastai frakcionuojant yra susijęs su daugiau ūminių ir lėtinių spindulinių reakcijų. 75 Gy ir didesnė suminė dozė gali sukelti iki 60% lėtinių  $\geq 2$  laipsnio tiesiosios žarnos (GI) priekinės sienelės spindulinių reakcijų [50].

Jei priešinės liaukos adenokarcinomos  $\alpha/\beta$  reikšmė yra lygi 1,5 Gy ar net mažesnė, taikant VUOI tyrimo dozės hipofrakcionavimo metodą, galima realizuoti 7-8 Gy didesnę biologiškai efektyvią dozę į šį naviką. Toks dozės skirtumas turėtų sąlygoti geresnį ligos atsaką į gydymą, prilygstantį 20% geresniam išgyvenimui nesant biocheminio recidyvo per 5 metus tiriamojoje pacientų grupėje.

**Prognozuojamas 5 metų išgyvenimas nesant biocheminio recidyvo tiriamojoje pacientų grupėje yra 80%, o kontrolinėje – 60%. Siekiant aptikti tokį skirtumą esant 90% pasikliautinajam intervalui ir 80% statistine jėgai, reikalingas minimalus 46 pacientų skaičius kiekvienoje grupėje.**

Geresnis atakas į hipofrakcionuotą spindulinį gydymą gali būti pasiekiamas sukeliant mažiau ūminių spindulinių reakcijų, o lėtinių spindulinių reakcijų rizikos nepadidinant. Ūminių spindulinių reakcijų (gleivinių)  $\alpha/\beta$  – 10 Gy. Taikant VUOI tyrimo dozės hipofrakcionavimo metodą, pasiekama 10 Gy mažesnė biologiškai efektyvi dozė, sukelianti ūmines spindulines reakcijas. Šis skirtumas apskaičiuotas neįvertinus tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrų, nes jie nėra žinomi. Galima prognozuoti, kad 10 Gy mažesnė dozė gali sukelti 20% mažiau  $\geq 2$  laipsnio ūminių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų.

**Prognozuojama ūminių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų dažnumas tiriamojoje ligonių grupėje yra 20%, o kontrolinėje – 40%. Siekiant aptikti tokį skirtumą esant 90% pasikliautinajam intervalui ir 80% statistinei jėgai, reikalingi 46 pacientai kiekvienoje grupėje.**

#### **5.10. Rezultatų statistinės analizės metodai**

Surinkti duomenys buvo sukaupti kompiuterinėje duomenų bazėje. Statistinė analizė atlikta programų paketu SPSS (Statistical Package for Social Sciences 15 for Windows). Analizuojant duomenis, buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos skirtumų tarp požymių dažnumo bei jų tarpusavio priklausomumo statistinės hipotezės. Statistines hipotezes reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05. Kiekybinių dydžių lyginimas atliktas naudojant Pirsono  $\chi^2$  ir Fišerio tikslųjį kriterijus. Lygindami kiekybinius duomenis, kurie neturi normaliojo skirstinio, taikėme neparametrinių dydžių lyginimo testus. Skirtumui tarp dviejų nepriklausomų grupių nustatyti atliktas Mann-Whitney (“U”) ir Wilcoxon testai. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui vertinti imtas chi kvadrato  $\chi^2$  kriterijus. Priklausomai nuo imčių dydžio buvo taikytas tikslus Fišerio (mažoms imtims) ir asimptominis  $\chi^2$  kriterijus. Prognozavimui sudarytas matematinis modelis, leidžiantis pagal nepriklausomų kintamųjų reikšmes prognozuoti priklausomo kintamojo (ūmios ir lėtinės tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinės reakcijos) tikimybę. Kadangi priklausomas kintamasis yra dvejetainis, tai tokiam modeliui pritaikyta dvejetainė logistinė regresija. Pacientų išgyventas laikas be požymio (ūmių ir lėtinių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų, biocheminio recidyvo) vertintas taikant Kaplan-Meier analizės metodą. Skirtumo tarp pacientų išgyvento laiko be požymio tiriamosiose grupėse

statistinis reikšmingumas nustatytas naudojant logrankinius ("log rank" ir "Breslow") kriterijus.

## **6. Rezultatai**

### **6.1. Tyrime dalyvavusių ligonių skaičius ir rizikos grupės**

Į Vilniaus universiteto Onkologijos institute vykdytą atsitiktinės atrankos perspektyvinį klinikinį tyrimą, kurį atliekant palygintas įprastai frakcionuotas ir hipofrakcionuotas lokalus priešinės liaukos vėžio išorinis spindulinis gydymas, buvo įtrauktas 91 pacientas. 47 pacientai pateko į tiriamąją grupę (hipofrakcionuoto spindulinio gydymo – 57 Gy) ir 44 – į kontrolinę (įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo – 74 Gy). Visiems įgyvendintas planuotas spindulinis gydymas ir per 12 savaičių nuo jo pradžios vertintos ūminės tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinės reakcijos. Prieš spindulinį gydymą buvo įvertinti tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės simptomai, panaudojant lėtinių spindulinių reakcijų vertinimo kriterijus. Vėliau lėtinės spindulinės reakcijos buvo vertinamos kas 3 mėnesiai, pradedant 6 mėnesiu po spindulinio gydymo. Stebėjimo laikotarpiu įvertintos 89 pacientų lėtinės tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinės reakcijos, nes 2 pacientai (po 1 kiekvienoje grupėje) mirė dėl priežasčių, nesusijusių su priešinės liaukos vėžiu ar spinduliniu gydymu. Per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį nustatyti 6 biocheminio ligos progresavimo atvejai (recidyvai) – po 3 kiekvienoje grupėje, todėl vertintas 83 pacientų biocheminis atsakas per 2 metus po spindulinio gydymo.

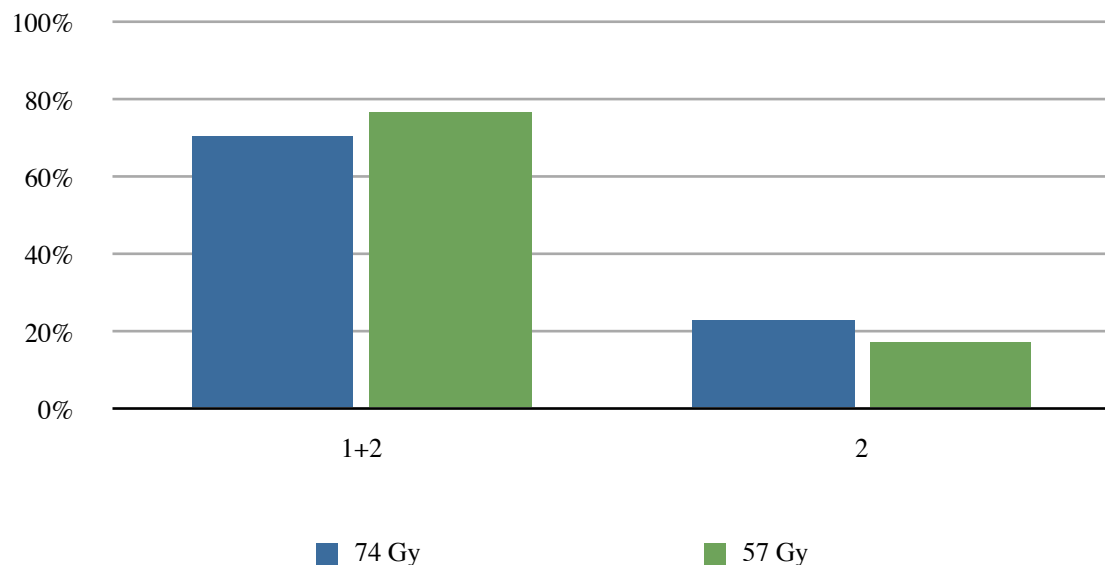
Tyrime dalyvavusių ligonių T stadijos, naviko Gleasono laipsnio ir pradinio PSA rodiklio pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pavaizduotas 11 lentelėje.

**11 lentelė.** Tyrime dalyvavusių ligonių T stadijos, naviko Gleason laipsnio ir pradinio PSA pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse.

Parametras	74 Gy	57 Gy
T1	16	20
T2	26	26
T3	2	1
Gleasono laipsnis ≤ 6	44	45
Gleasono laipsnis 7	0	2
Gleasono laipsnis 8-10	0	0
Pradinis PSA rodiklis ≤ 10	44	47
Pradinis PSA rodiklis 11-20	0	0
Pradinis PSA rodiklis > 20	0	0

## 6.2. Ūminių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų analizė

VUOI vykdyto atsitiktinės atrankos perspektyvinio lokalaus priešinės liaukos vėžio hipofrakciuoto spindulinio gydymo klinikinio tyrimo metu ūminės tiesiosios žarnos spindulinės reakcijos vertintos kas savaitę 3 mėnesius nuo spindulinio gydymo pradžios. 3 ir didesnio laipsnio ūminės spindulinės reakcijos nepasireiškė nė vienam iš 91 tyrime dalyvavusių pacientų. Visų (1 ir 2 laipsnio) ir sunkių (2 laipsnio) tiesiosios žarnos ūminių spindulinių reakcijų dažnumas tiriamoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) ligonių grupėse pavaizduotos 3 paveiksle ir 12 lentelėje.

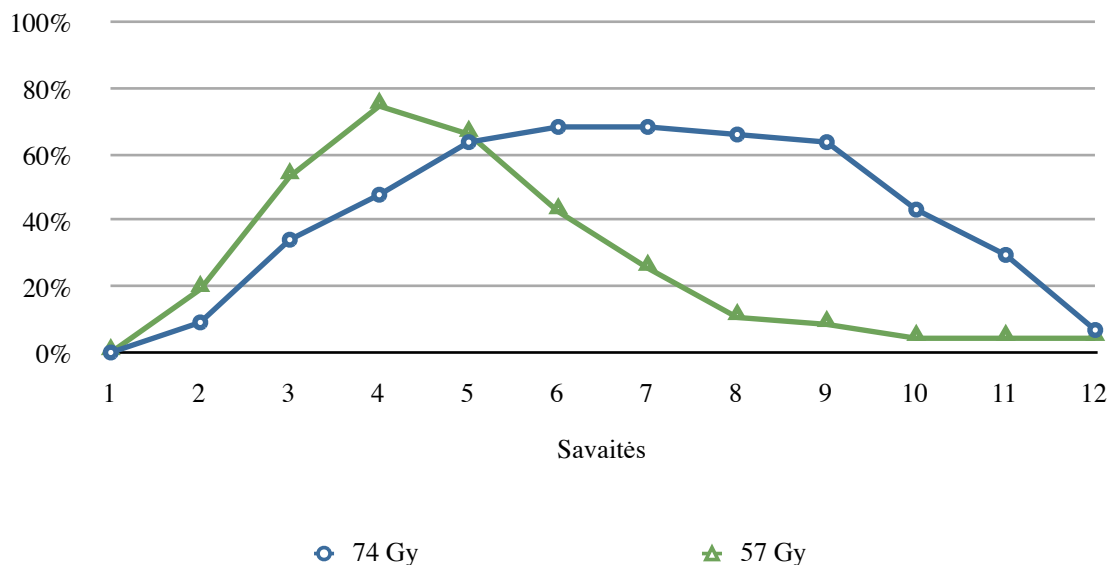


GI spindulinės reakcijos		1+2	2
Grupė (%)	74 Gy	70,4	22,7
	57 Gy	76,6	17,0
$\chi^2$ testas (p)		0,303	0,330

**3 paveikslas, 12 lentelė.** Ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumas (%) tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) pacientų grupėse.

Visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų daugiau buvo tiriamojoje (57 Gy) grupėje, o sunkių (2 laipsnio) – kontrolinėje (74 Gy) grupėje, tačiau šie skirtumai buvo statistiškai nereikšmingi.

Visų ūminių (1 ir 2 laipsnio) tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaičių nuo gydymo pradžios t tiriamojoje (74 Gy) ir kontrolinėje (57 Gy) pacientų grupėse (NR – skirtumas nereikšmingas) pavaizduotas 4 paveiksle ir 13 lentelėje.



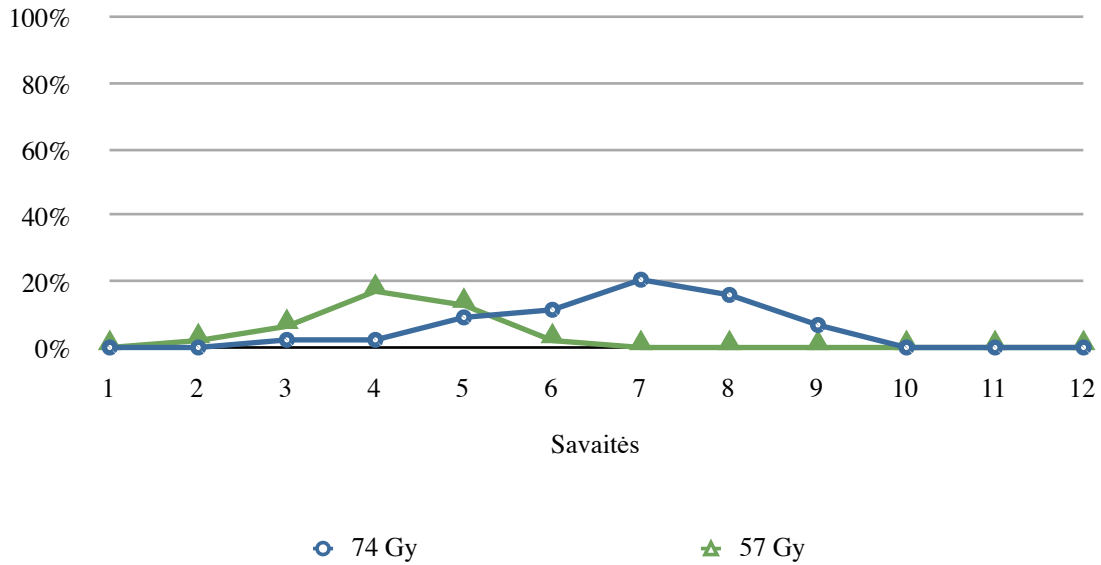
Savaitės	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Grupė (%)</b> 74 Gy	0	9,1	34,1	47,7	63,6	68,2	68,2	65,9	63,6	43,2	29,5	6,8
57 Gy	0	19,1	53,2	74,5	66,0	42,6	25,5	10,6	8,5	4,3	4,3	4,3
$\chi^2$ testas (p)	-	NR	NR	0,007	NR	0,024	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	NR

**4 paveikslas, 13 lentelė.** Visų ūminių (1 ir 2 laipsnio) tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje (74 Gy) ir kontrolinėje (57 Gy) pacientų grupėse (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas)

Nustatyti reikšmingi skirtumai tarp pacientų, patyrusių 1 ir 2 laipsnio ūmines tiesiosios žarnos spindulines reakcijas, procentų grupėse 4, 6, 7, 8, 9, 10, ir 11 savaitę. 4 savaitę šias reakcijas patyrusių pacientų procentas didesnis tiriamojoje, o vėliau – kontrolinėje grupėje.

Ūminių sunkių (2 laipsnio) tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje ir kontrolinėje grupėje pavaizduotas 5 paveikslėlyje ir 14 lentelėje.



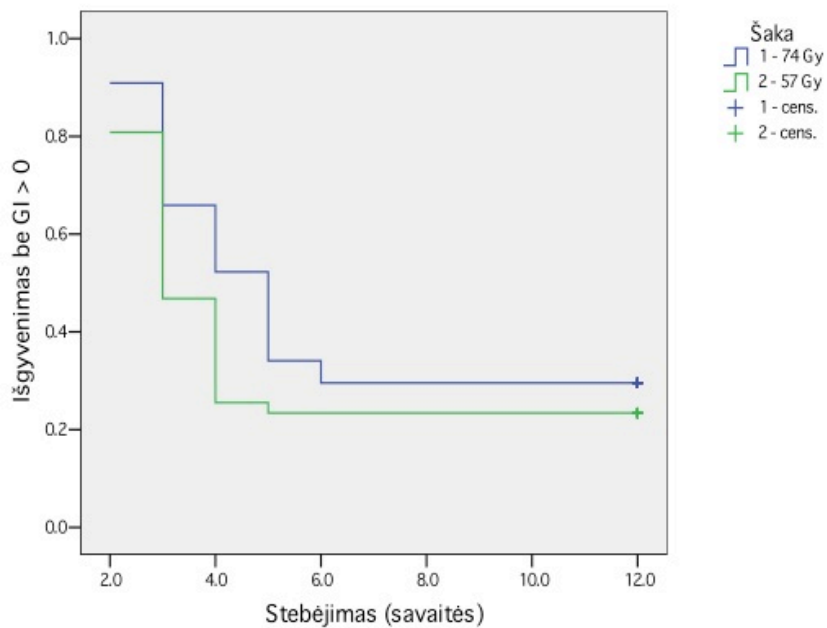


Savaitės	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Grupė (%)</b> 74 Gy	0	0	2,3	2,3	9,1	11,4	22,7	15,9	6,8	0	0	0
57 Gy	0	2,1	6,4	17,0	12,8	2,1	0	0	0	0	0	0
$\chi^2$ testas (p)	-	NR	NR	0,031	NR	NR	0,001	0,005	NR	-	-	-

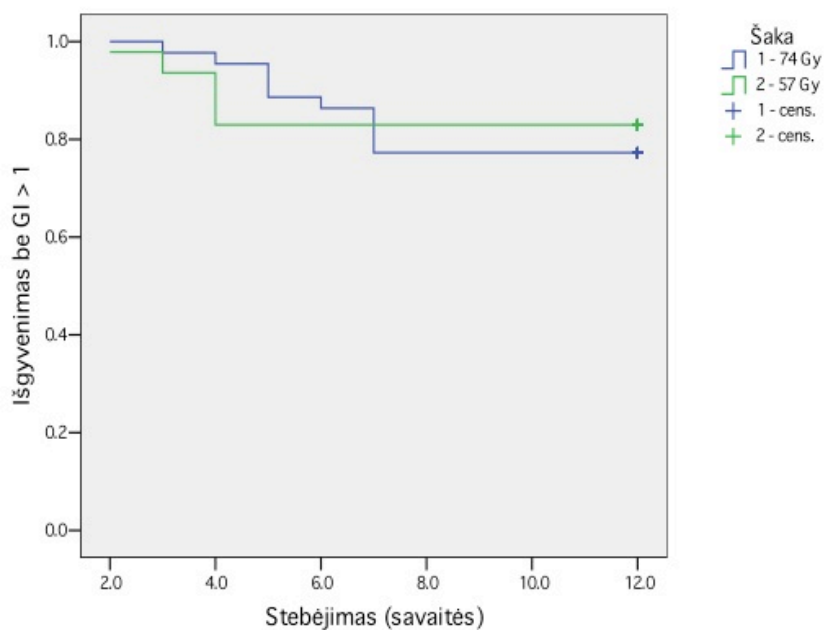
**5 paveikslas, 14 lentelė.** Ūminių sunkių (2 laipsnio) tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) grupėje (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Nustatyti reikšmingi skirtumai tarp pacientų, patyrusių 2 laipsnio ūmines tiesiosios žarnos spindulines reakcijas, procento grupėse 4, 7, ir 8 savaitę. 4 savaitę šias reakcijas patyrusių pacientų procentas didesnis tiriamojoje, o vėliau – kontrolinėje grupėje.

Panaudojus Kaplano-Meierio išgyvenimo analizės metodą, palyginta laiko trukmė iki bet kokios (1 ar 2 laipsnio) ir sunkios (2 laipsnio) ūminės tiesiosios žarnos spindulinės reakcijos tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse (6, 7 paveikslai).



**6 paveikslas.** Išgyvenimo be visų (1 ir 2 laipsnio) ūmių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų Kaplan-Meierio kreivės (log rank  $p = 0,127$ ).



**7 paveikslas.** Išgyvenimo be sunkių (2 laipsnio) ūmių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų Kaplan-Meierio kreivės (log rank  $p = 0,612$ ).

Išgyvenimas be visų (1 ir 2 laipsnio) ir sunkių (2 laipsnio) ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų ligonių grupėse reikšmingai nesiskyrė (log rank  $p > 0,05$ ).

Per 12 savaičių nuo spindulinio gydymo pradžios ūmios tiesiosios žarnos spindulinės reakcijos praėjo daugumai ligonių – tik 3 hipofracionuota spinduline terapija ir 2 įprastai fracionuota spinduline terapija gydytiems ligoniams išliko 1 laipsnio simptomai. Visų (1 ar 2 laipsnio) ir sunkių (2 laipsnio) ūmių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų trukmė palyginta pritaikius medianų testą (15 lentelė)

Pacientų grupė	1+2 trukmės mediana (sav.)	95% CI (sav.)	2 trukmės mediana (sav.)	95% CI (sav.)
74 Gy	6	5-7	-	-
57 Gy	3	2-3,74	-	-
Medianų testas $p$	0,017		-	

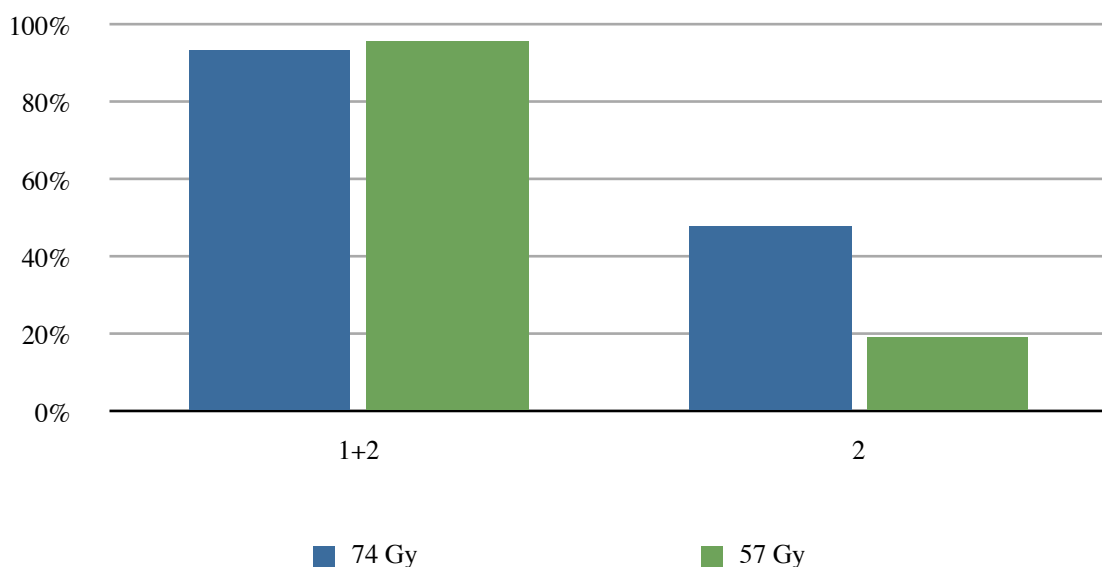
**15 lentelė.** Visų (1 ar 2 laipsnio) ir sunkių (2 laipsnio) ūmių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų trukmės medianų palyginimas (CI – pasikliautinumo intervalas).

Nustatyta, kad tiriamojoje grupėje (57 Gy) visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų trukmės mediana buvo reikšmingai mažesnė negu kontrolinėje.

### 6.3. Ūminių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų analizė

VUOI vykdyto atsitiktinės atrankos perspektyvinio lokalaus priešinės liaukos vėžio hipofraciuonuoto spindulinio gydymo klinikinio tyrimo metu ūminės šlapimo pūslės spindulinės reakcijos vertintos kas savaitę 3 mėnesius nuo spindulinio gydymo pradžios. 3 ir didesnio laipsnio ūminės šlapimo pūslės

spindulinės reakcijos nepasireiškė nė vienam iš 91 tyrime dalyvavusių pacientų. Visų ūminių (1 ir 2 laipsnio) ir sunkių (2 laipsnio) šlapimo pūslės spindulinių reakcijų proporcijos tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) grupėje pavaizduotos 6 paveiksle ir 16 lentelėje.

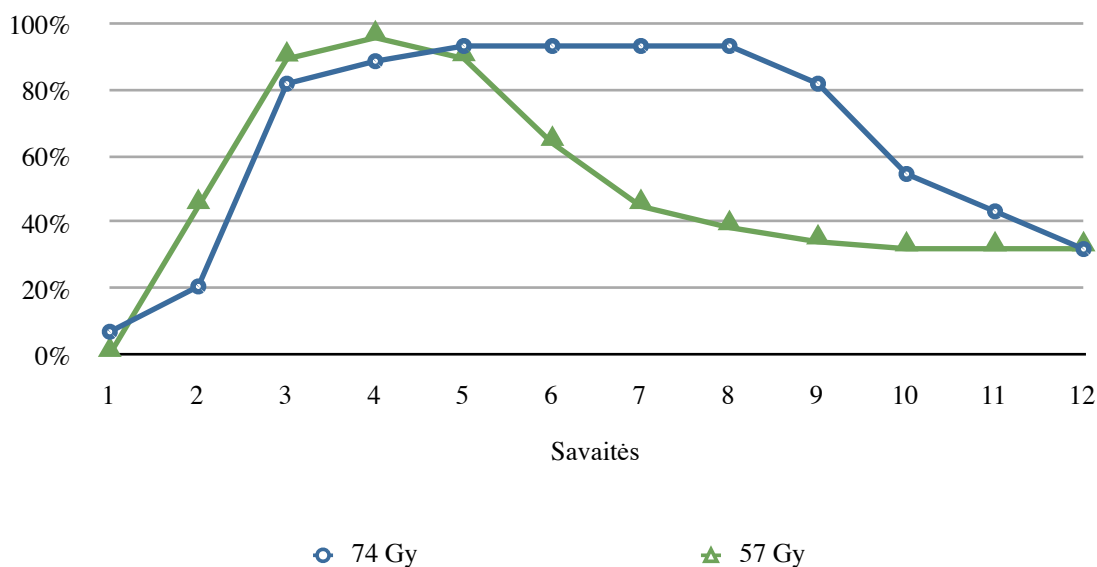


GU spindulinės reakcijos	1+2	2
74 Gy	93,2	47,7
57 Gy	95,7	19,1
$\chi^2$ testas ( <i>p</i> )	0,662	0,005

**6 paveikslas, 16 lentelė.** Ūminių GU spindulinių reakcijų dažnumas (%) tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) grupėje

Visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų daugiau buvo tiriamojoje (57 Gy) grupėje, tačiau skirtumas nereikšmingas. Sunkių (2 laipsnio) ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų daugiau buvo kontrolinėje (74 Gy) grupėje ir šis skirtumas buvo nereikšmingas.

Visu ūminių (1 ir 2 laipsnio) šlapimo pūslės spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje ir kontrolinėje grupėje pavaizduotas 7 paveiksle ir 17 lentelėje.

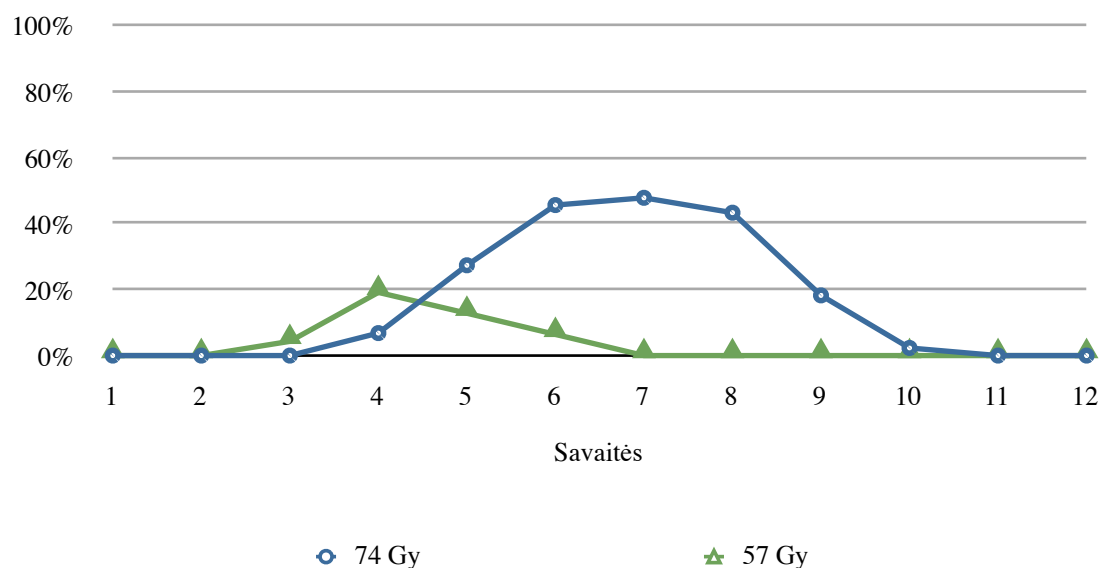


Savaitės	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Grupė (%)</b>												
74 Gy	6,8	20,5	81,8	88,6	93,2	93,2	93,2	93,2	81,8	54,5	43,2	31,8
57 Gy	0	44,7	89,3	95,7	89,4	63,8	44,7	38,3	34,0	31,9	31,9	31,9
$\chi^2$ testas (p)	NR	0,017	NR	NR	NR	0,000	0,000	0,000	0,000	0,032	NR	NR

**7 paveikslas, 17 lentelė.** Visu ūminių (1 ir 2 laipsnio) GU spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) grupėje (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Nustatyti reikšmingi skirtumai tarp ligonių, patyrusių visas (1 ir 2 laipsnio) ūmines šlapimo pūslės spindulines reakcijas, procentų grupėse 2 ir 6, 7, 8, 9 savaitę. 2 savaitę šias reakcijas patyrusių ligonių procentas didesnis tiriamojoje, o vėliau – kontrolinėje grupėje.

Ūminių sunkių (2 laipsnio) šlapimo pūslės spindulinių reakcijų procentų kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje ir kontrolinėje grupėje pavaizduotas 8 paveiksle ir 18 lentelėje.

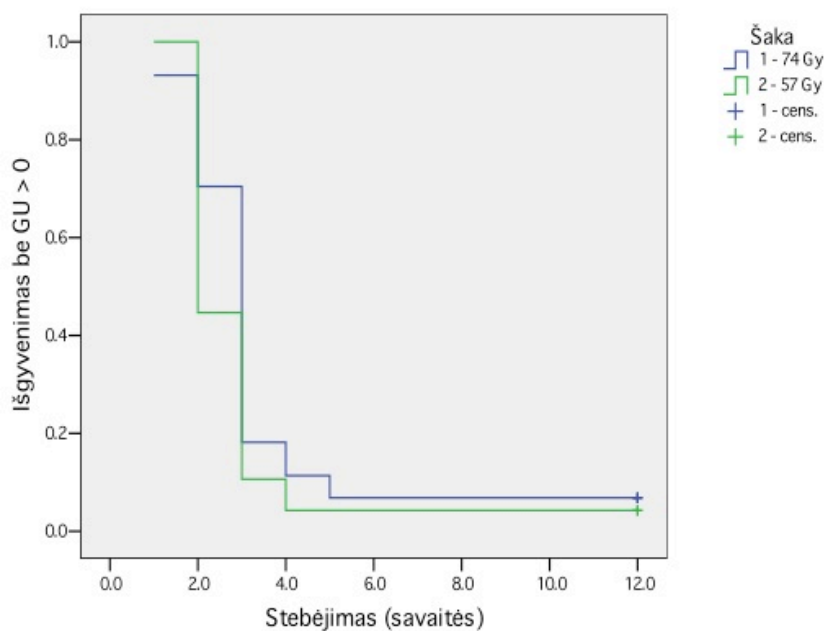


Savaitės	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Grupė (%)</b> 74 Gy	0	0	0	6,8	27,3	45,5	47,7	43,2	18,2	2,3	0	0
57 Gy	0	0	4,3	19,1	12,8	6,4	0	0	0	0	0	0
$\chi^2$ testas (p)	-	-	NR	NR	NR	0,000	0,000	0,000	0,002	NR	-	-

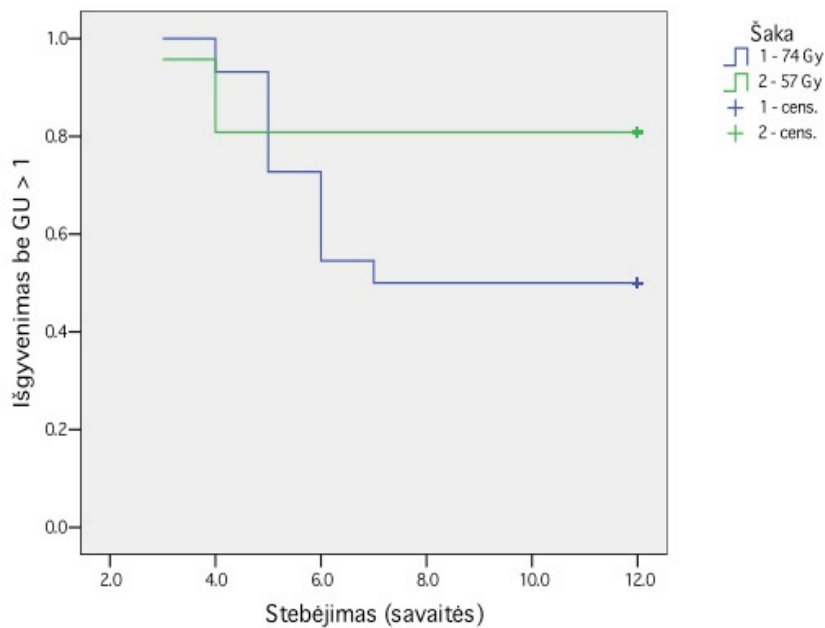
**8 paveikslas, 18 lentelė.** Ūminių sunkių (2 laipsnio) GI spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas per 12 savaitių nuo gydymo pradžios tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy) grupėje (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Nustatyti reikšmingai mažesni procentai pacientų, patyrusių 2 laipsnio ūmines šlapimo pūslės spindulines reakcijas, tiriamojoje grupėje (57 Gy) 6, 7, 8 ir 9 savaitę.

Panaudojus Kaplano-Meierio išgyvenimo analizės metodą, palyginta laiko trukmė iki bet kokios (1 ar 2 laipsnio) ir sunkios (2 laipsnio) ūminės šlapimo pūslės spindulinės reakcijos tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse (9, 10 paveikslai).



**9 paveikslas.** Išgyvenimo nesant visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių GU spindulinių reakcijų Kaplano-Meierio kreivės (log rank  $p = 0,072$ ).



**10 paveikslas.** Išgyvenimo nesant sunkių (2 laipsnio) ūminių GU spindulinių reakcijų Kaplano-Meierio kreivės (log rank  $p = 0,008$ ).

Išgyvenimas be visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų pacientų grupėse reikšmingai nesiskyrė (log rank  $p > 0,05$ ). Išgyvenimas be sunkių (2 laipsnio) buvo reikšmingai didesnis tiriamojoje pacientų grupėje (log rank  $p = 0,008$ ).

Per 12 savaičių nuo spindulinio gydymo pradžios ūminės šlapimo pūslės spindulinės reakcijos praėjo daugumai pacientų, tačiau 15 pacientų, gydytų taikant hipofracionuotą spindulinį gydymą, ir 14 pacientų, gydytų taikant įprastai fracionuotą spindulinį gydymą, išliko 1 laipsnio simptomai. Dėl didelių po 12 savaičių išlikusių spindulinių reakcijų procentų, medianų testas simptomų trukmei palyginti ligonių grupėse nepritaikytas.

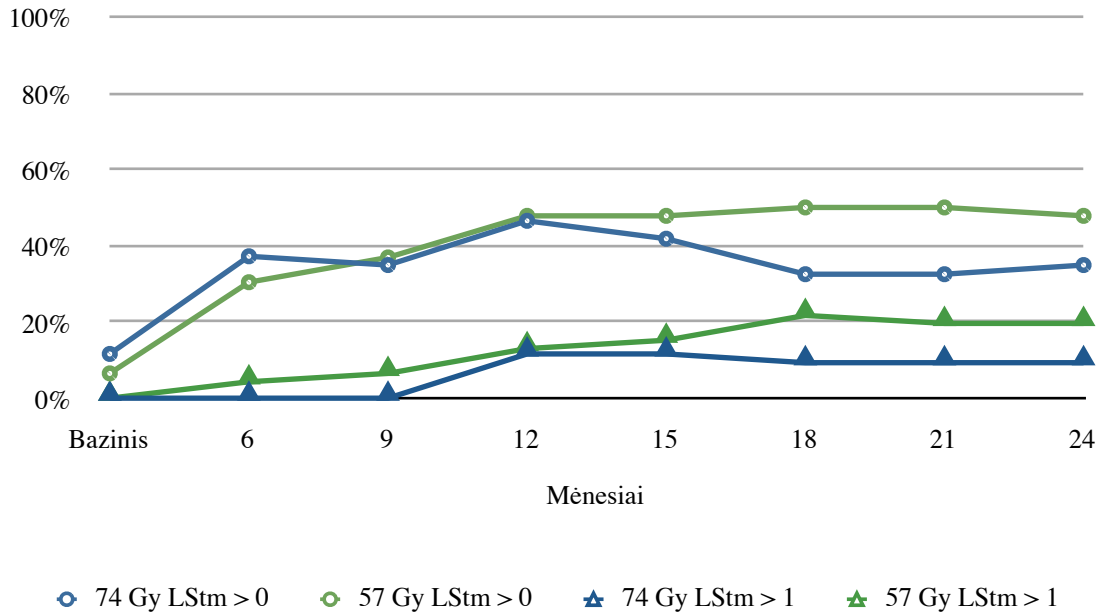


#### **6.4. Lėtinių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų analizė**

VUOI atliekant atsitiktinės atrankos perspektyvinį lokalaus priešinės liaukos vėžio hipofrakciuoto spindulinio gydymo klinikinį tyrimą lėtinės tiesiosios žarnos ir analinio kanalo (trumpiau – tiesiosios žarnos) spindulinės reakcijos vertintos naudojant modifikuotą LENT-SOMA (LS) 6 simptomų skalę (dažnumas – LStd, viduriavimas – LStv, skausmas – LSts, gleivingos išskyros – LStg, išmatų nelaikymas – LStn ir kraujavimas – LStk). Įvertinus bazinius simptomus prieš spindulinį gydymą, vėliau pacientai buvo apklausiami kas 3 mėnesiai mažiausiai 2 metus. Papildomai įvertintas didžiausias simptomo, pasireiškusio kiekviename stebėjimo laiko taške, laipsnis (LStm). Vėlyvųjų GI spindulinių reakcijų simptomai suskirstyti į visus (> 0 laipsnio) ir sunkius (> 1 laipsnio).

Per 24 mėnesių laikotarpį pasireiškė pavieniai 3 laipsnio tiesiosios žarnos lėtinių spindulinių reakcijų simptomai – 2 atvejai kontrolinėje (74 Gy) ir 4 atvejai tiriamojoje (57 Gy) pacientų grupėse. Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Visais atvejais tai buvo beveik kiekvieną dieną pasireiškiantis kraujavimas iš tiesiosios žarnos.

Didžiausio laipsnio lėtinių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų simptomo (LStm) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 11 paveiksle ir 19 lentelėje.

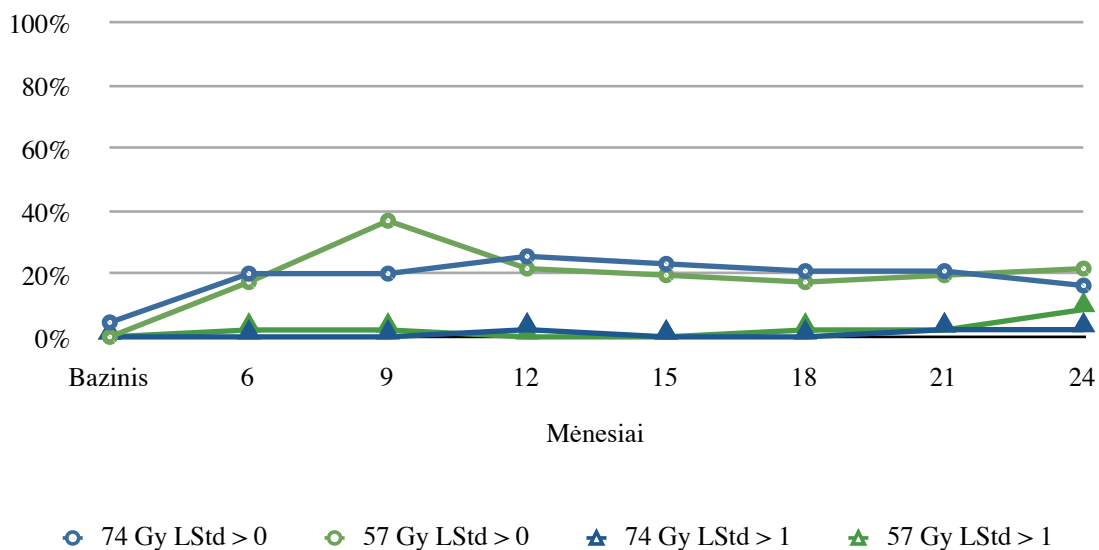


Grupė/ Simptomas (LStm)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0 (%)	11,6	37,2	34,9	46,5	41,8	32,5	32,5	34,9	NR
57 Gy/ > 0 (%)	6,5	30,4	36,9	47,8	47,8	50,0	50,0	47,8	
74 Gy/ > 1 (%)	0	0	0	11,6	11,6	9,3	9,3	9,3	NR
57 Gy/ > 1 (%)	0	4,3	6,5	13,0	15,2	21,7	19,6	19,6	
Fišerio tikslusis testas (p) LStm > 0	NR	NR	NR	NR	NR	0,086	0,086	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LStm > 1	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**11 paveikslas, 19 lentelė.** Didžiausio laipsnio lėtinių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų (LStm) kitimas per 24 mėnesius (NR - skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Didžiausio laipsnio vėlyvųjų tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumas (%) pacientų grupėse per 24 mėnesius statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

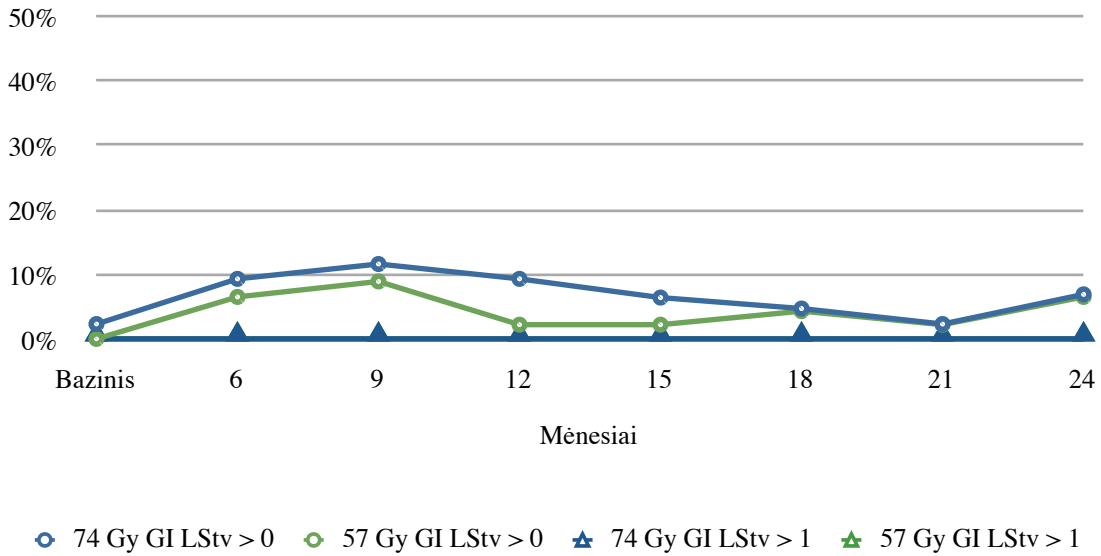
Tuštini mosi dažnumo (LStd) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 12 paveiksle ir 20 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) ligonių grupėse per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LStd)	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	Wilcoxon testas (p)
<b>74 Gy/ &gt; 0</b>	4,6	20,1	20,1	25,6	23,2	20,9	20,9	16,3	NR
<b>57 Gy/ &gt; 0</b>	0	17,4	36,9	21,7	19,6	17,4	19,6	21,7	
<b>74 Gy/ &gt; 1</b>	0	0	0	2,3	0	0	2,3	2,3	NR
<b>57 Gy/ &gt; 1</b>	0	2,2	2,2	0	0	2,2	2,2	8,7	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStd &gt; 0</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStd &gt; 1</b>	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**12 paveikslas, 20 lentelė.** Tuštini mosi dažnumo (LStd) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

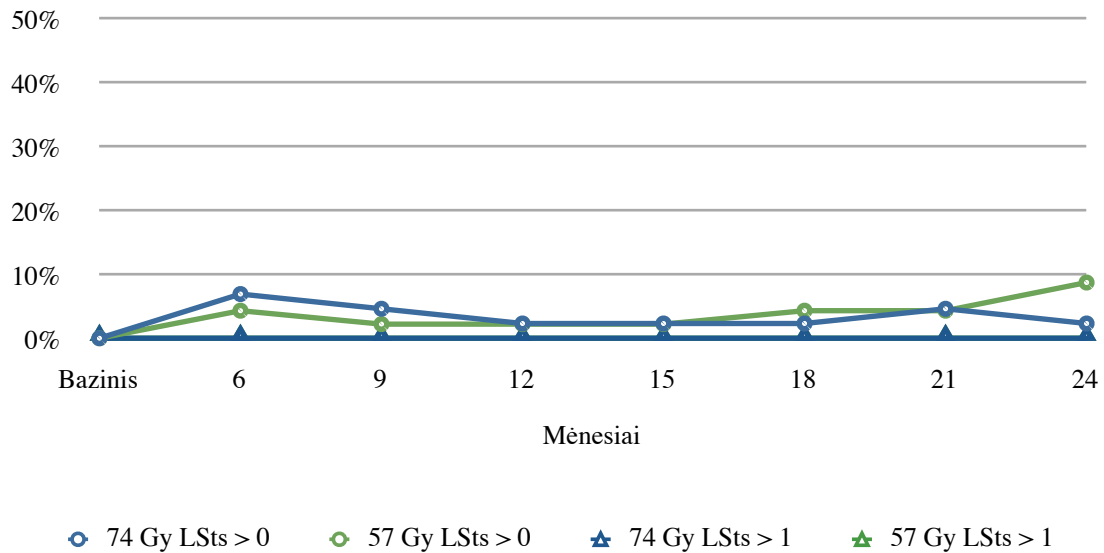
Viduriavimo (LStv) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 13 paveiksle ir 21 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LStv)	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	Wilcox on testas (p)
74 Gy/ > 0	2,3	9,3	11,6	9,3	6,4	4,7	2,3	6,9	NR
57 Gy/ > 0	0	6,5	8,9	2,2	2,2	4,3	2,2	6,5	
74 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
57 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStv &gt; 0</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStv &gt; 1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	

**13 paveikslas, 21 lentelė.** Viduriavimo (LStv) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

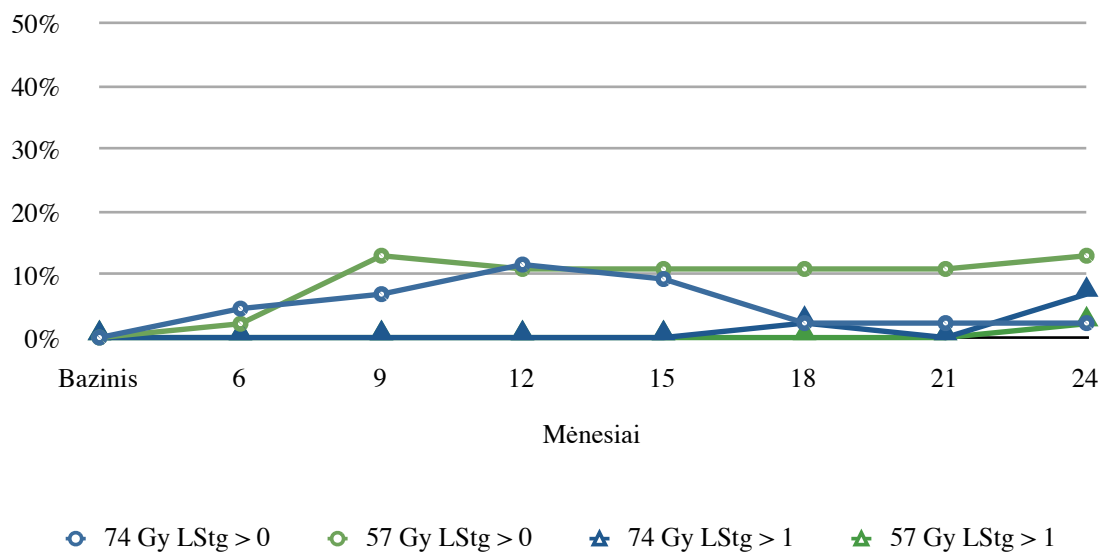
Skausmo tuštinantis (LSts) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 14 paveiksle ir 22 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) ligonių grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSts)	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	Wilcoxon testas (p)
74 Gy/ > 0	0	6,9	4,6	2,3	2,3	2,3	4,6	2,3	NR
57 Gy/ > 0	0	4,3	2,2	2,2	2,2	4,3	4,3	8,7	
74 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
57 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LSts &gt; 0</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Fišerio tikslus testasis (p) LSts &gt; 1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	

**14 paveikslas, 22 lentelė.** Skausmo tuštinantis (LSts) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

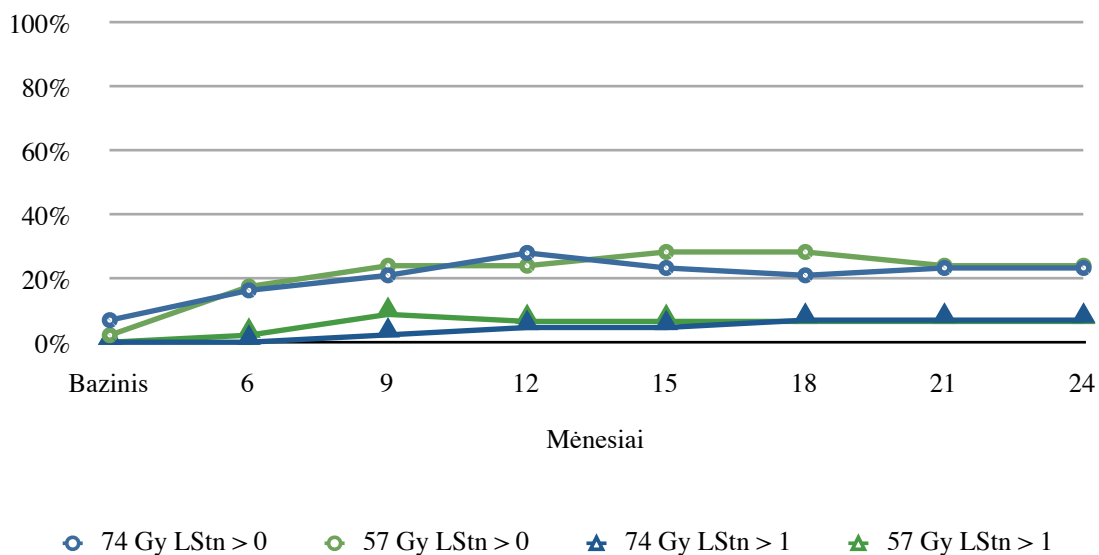
Gleivingų išskyrų iš tiesiosios žarnos (LStg) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 15 paveiksle ir 23 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LStg)	Laikas mėn.								Wilcox on testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	0	4,6	6,9	11,6	9,3	2,3	2,3	2,3	NR
57 Gy/ > 0	0	2,2	13,0	10,9	10,9	10,9	10,9	13,0	
74 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	2,3	0	6,9	NR
57 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	2,2	
Fišerio tikslusis testas (p) LStg > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LStg > 1	-	-	-	-	-	NR	-	NR	

**15 paveikslas, 23 lentelė.** Gleivingų išskyrų dažnumo (LStg) kitimas per 24 mėnesius (NR - skirtumas nereikšmingas).

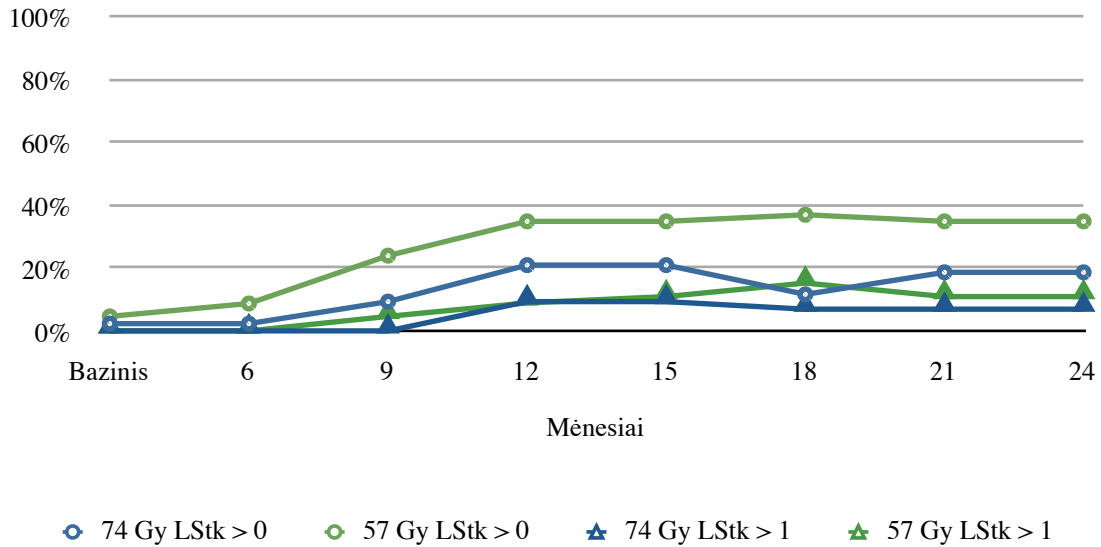
Išmatų nelaikymo (LStn) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 16 paveiksle ir 24 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LStn)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
<b>74 Gy/ &gt; 0</b>	6,9	16,2	20,9	27,9	23,2	20,9	23,2	23,2	NR
<b>57 Gy/ &gt; 0</b>	2,2	17,4	23,9	23,9	28,2	28,2	23,9	23,9	
<b>74 Gy/ &gt; 1</b>	0	0	2,3	4,6	4,6	6,9	6,9	6,9	NR
<b>57 Gy/ &gt; 1</b>	0	2,2	8,7	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStn &gt; 0</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Fišerio tikslusis testas (p) LStn &gt; 1</b>	–	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**16 paveikslas, 24 lentelė.** Išmatų nelaikymo (LStn) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas)

Kraujavimo iš tiesiosios žarnos (LStk) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 17 paveiksle ir 25 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) ligonių grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LStk)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	2,3	2,3	9,3	20,9	20,9	11,6	18,6	18,6	NR
57 Gy/ > 0	4,6	8,7	23,9	34,8	34,8	36,9	34,8	34,8	
74 Gy/ > 1	0	0	0	9,3	9,3	6,9	6,9	6,9	NR
57 Gy/ > 1	0	0	4,6	8,9	10,9	15,2	10,9	10,9	
Fišerio tikslusis testas (p) LStk > 0	NR	NR	NR	NR	NR	0,008	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LStk > 1	-	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**17 paveikslas, 25 lentelė.** Kraujavimo iš tiesiosios žarnos (GI LStk) kitimas per 24 mėnesius (NR - skirtumas statistiškai nereikšmingas)



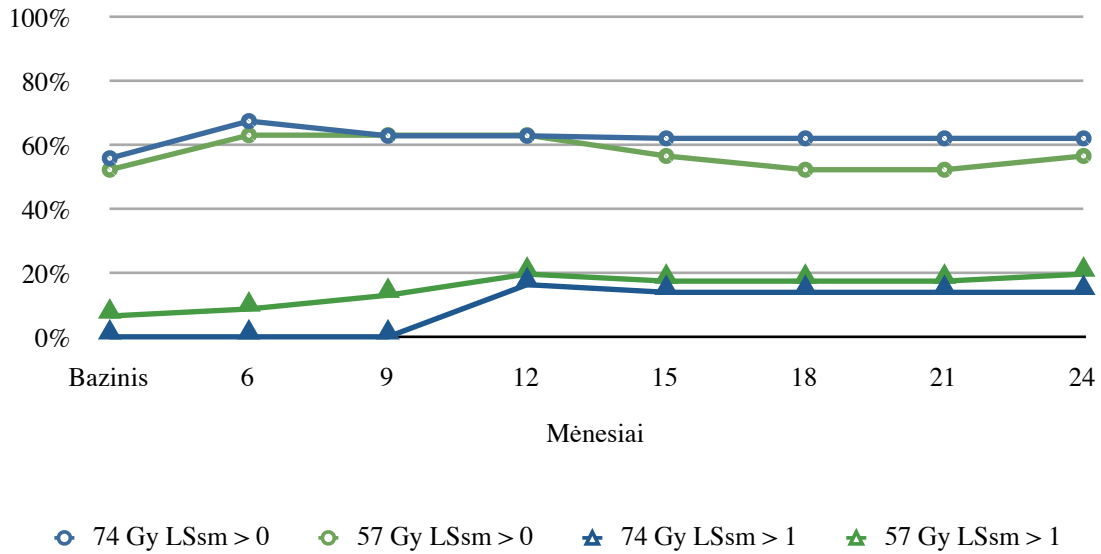
Pritaikius nustatytų simptomų dažnumų (%) suderinamumo su tikėtinais dažnumais (%) per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį testą (Wilcoxon) didžiausio laipsnio lėtinių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų simptomui (LStm) ir kiekvienam iš 6 simptomų (LStd, LStv, LSts, LStg, LStn ir LStk) atskirai, reikšmingų skirtumų tarp pacientų grupių nenustatyta. Palyginus šių simptomų dažnumą (%) kiekviename laiko taške atskirai, pastebėta reikšmingai daugiau kraujavimo iš tiesiosios žarnos (LStk > 0) 18 mėnesių po spindulinio gydymo tiriamojoje (57 Gy) pacientų grupėje.

### **6.5. Lėtinių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų analizė**

VUOI atlikto atsitiktinės atrankos perspektyvinio lokalaus priešinės liaukos vėžio hipofrakciuoto spindulinio gydymo klinikiniame tyrimo metu lėtinės šlapimo pūslės ir šlaplės (trumpiau – šlapimo pūslės) spindulinės reakcijos vertintos naudojant modifikuotą LENT-SOMA (LS) 5 simptomų skalę (dažnumas – LSsd, nokturija – LSn, hematurija – LSh, šlapimo nelaikymas (skubumas) – LSSs ir dizurija (skausmas šlapinantis) – LSsd). Įvertinus bazinius simptomus prieš spindulinį gydymą, vėliau pacientai buvo apklausiami kas 3 mėnesiai mažiausia 2 metus. Papildomai įvertintas didžiausias simptomo, pasireiškusio kiekviename stebėjimo laiko taške, laipsnis (LSsm). Lėtinių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų simptomai suskirstyti į visus (> 0 laipsnio) ir sunkius (> 1 laipsnio).

Per 24 mėnesių laikotarpį 3 laipsnio šlapimo pūslės lėtinių spindulinių reakcijų nenustatyta.

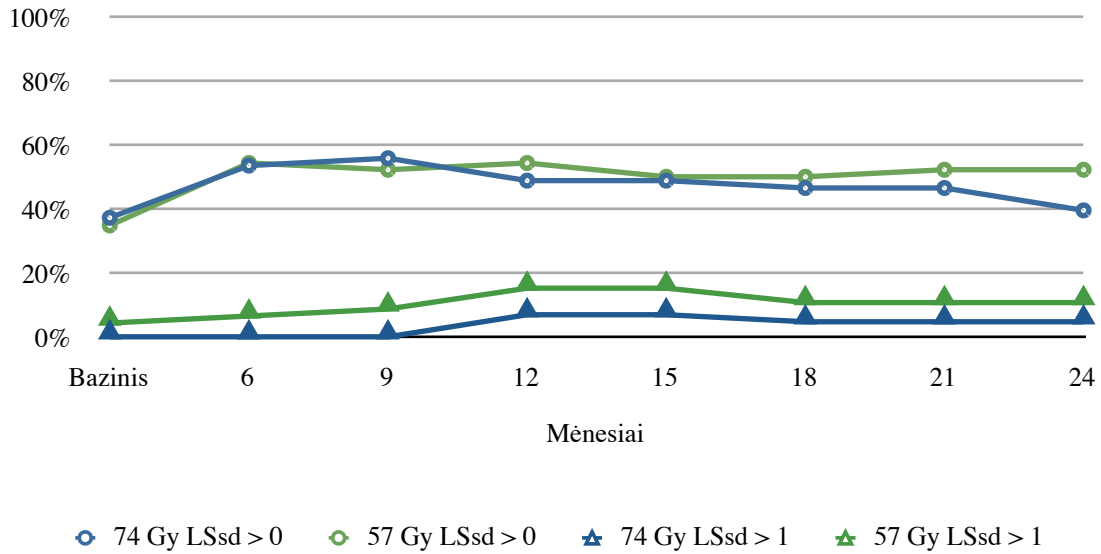
Didžiausio laipsnio lėtinių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų simptomo (LSsm) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 18 paveiksle ir 26 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) ligonių grupėse per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSsm)	Laikas mėn.								Wilcoxon on testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	55,8	67,4	62,8	62,8	62,0	62,0	62,0	62,0	NR
57 Gy/ > 0	52,2	63,0	63,0	63,0	56,5	52,2	52,2	56,5	
74 Gy/ > 1	0	0	0	16,3	13,9	13,9	13,9	13,9	NR
57 Gy/ > 1	6,5	8,7	13,0	19,6	17,4	17,4	17,4	19,6	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsm > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsm > 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**18 paveikslas, 26 lentelė.** Didžiausio laipsnio lėtinių GU spindulinių reakcijų simptomo (LSsm) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas nereikšmingas).

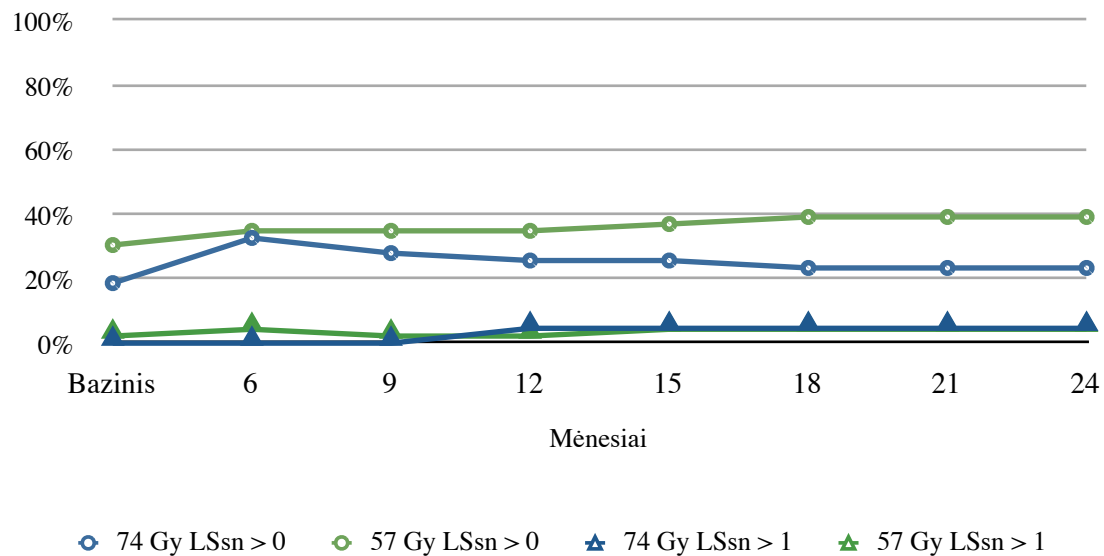
Šlapinimosi dažnumo (LSsd) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 19 paveiksle ir 27 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSsd)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	37,2	53,5	55,8	48,8	48,8	46,5	46,5	39,5	NR
57 Gy/ > 0	34,8	54,3	52,2	54,3	50,0	50,0	52,2	52,2	
74 Gy/ > 1	0	0	0	6,9	6,9	4,7	4,7	4,7	NR
57 Gy/ > 1	4,3	6,5	8,7	15,2	15,2	10,7	10,7	10,7	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsd > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsd > 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**19 paveikslas, 27 lentelė.** Šlapinimosi dažnumo (LSsd) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

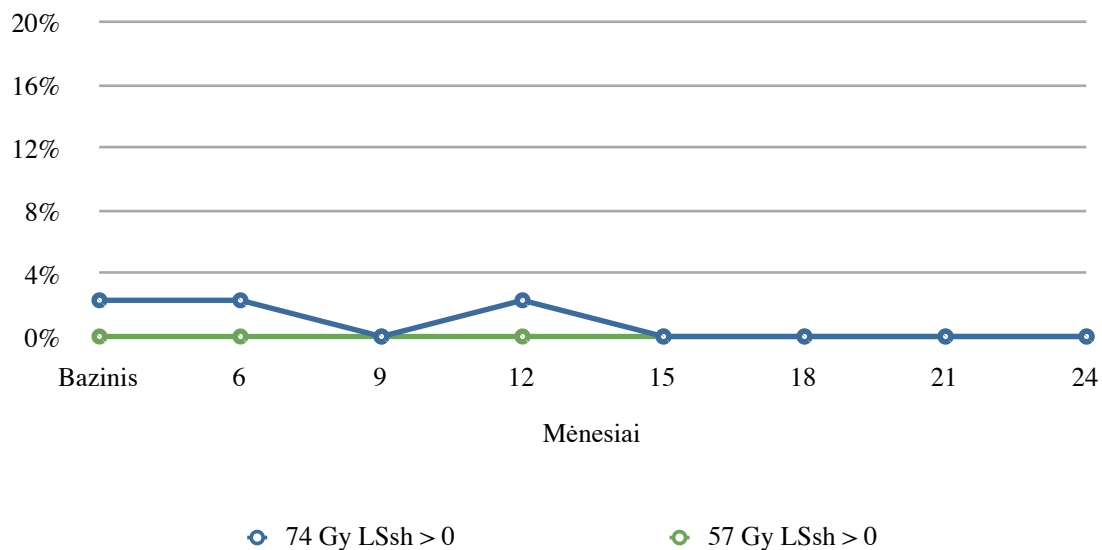
Naktinio šlapinimosi (nokturijos) dažnumo (LSsn) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 20 paveiksle ir 28 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSsn)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	18,6	32,6	27,9	25,6	25,6	23,3	23,3	23,3	NR
57 Gy/ > 0	30,4	34,8	34,8	34,8	36,9	39,1	39,1	39,1	
74 Gy/ > 1	0	0	0	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	NR
57 Gy/ > 1	2,2	4,3	2,2	2,2	4,3	4,3	4,3	4,3	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsn > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsn > 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**20 paveikslas, 28 lentelė.** Nokturijos (LSsn) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

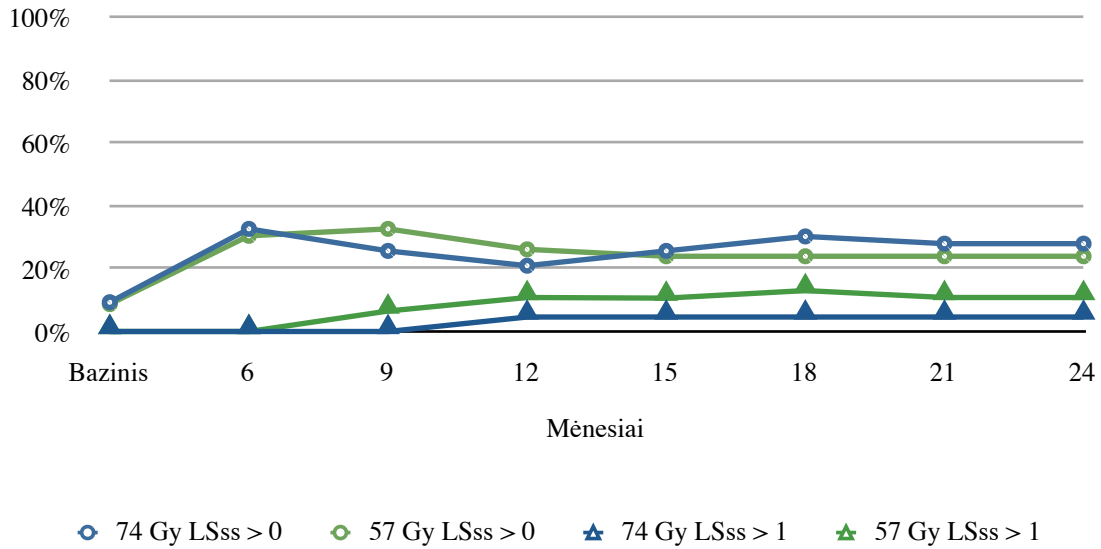
Hematurijos (LSsh) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 21 paveikslėlyje ir 29 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSsh)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	2,3	2,3	0	2,3	0	0	0	0	NR
57 Gy/ > 0	0	0	0	0	0	0	0	0	
74 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
57 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsh > 0	NR	NR	-	NR	-	-	-	-	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsh > 1	-	-	-	-	-	-	-	-	

**21 paveikslas, 29 lentelė.** Makroskopinės hematurijos (LSsh) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

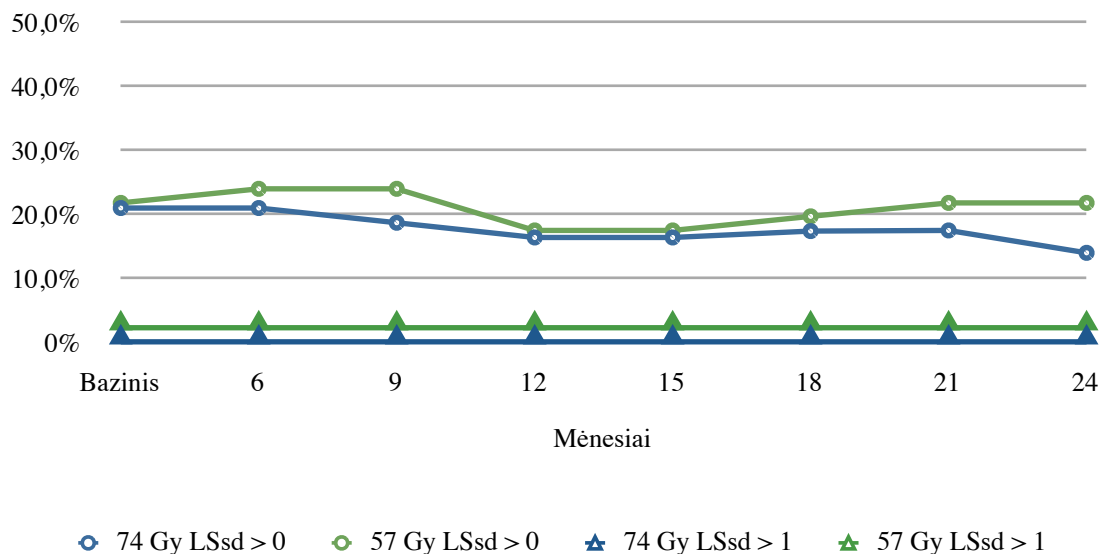
Šlapimo nelaikymo (skubumo) (LSss) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 22 paveikslėlyje ir 30 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSss)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	9,3	32,6	25,6	20,9	25,6	30,2	27,9	27,9	NR
57 Gy/ > 0	8,7	30,4	32,6	26,1	23,9	23,9	23,9	23,9	
74 Gy/ > 1	0	0	0	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	NR
57 Gy/ > 1	0	0	6,5	10,8	10,6	13,0	10,8	10,8	
Fišerio tikslusis testas (p) LSss > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LSss > 1	-	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**22 paveikslas, 30 lentelė.** Šlapimo nelaikymo (LSss) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Dizurijos (LSsd) kitimas per 24 mėnesius pavaizduotas 23 paveikslėlyje ir 31 lentelėje. Šio simptomo dažnumas (%) pacientų grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nesiskyrė.



Grupė/ Simptomas (LSsd)	Laikas mėn.								Wilcoxon testas (p)
	Bazinis	6	9	12	15	18	21	24	
74 Gy/ > 0	20,9	20,9	18,6	16,3	16,3	17,3	17,4	13,9	NR
57 Gy/ > 0	21,7	23,9	23,9	17,4	17,4	19,6	21,7	21,7	
74 Gy/ > 1	0	0	0	0	0	0	0	0	NR
57 Gy/ > 1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsd > 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Fišerio tikslusis testas (p) LSsd > 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

**23 paveikslas, 31 lentelė.** Dizurijos (LSsn) kitimas per 24 mėnesius (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Pritaikius nustatytų simptomų dažnumų (%) suderinamumo su tikėtiniais dažnumais (%) per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį testą (Wilcoxon), didžiausio laipsnio vėlyvųjų GU spindulinių reakcijų simptomui (GU LSsm) ir kiekvienam iš 5 simptomų (LSsd, LSsn, LSsh, LSss ir LSsd) atskirai, reikšmingų skirtumų tarp pacientų grupių nenustatyta. Palyginus šių simptomų

dažnumus (%) kiekviename laiko taške atskirai, taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pacientų grupių.

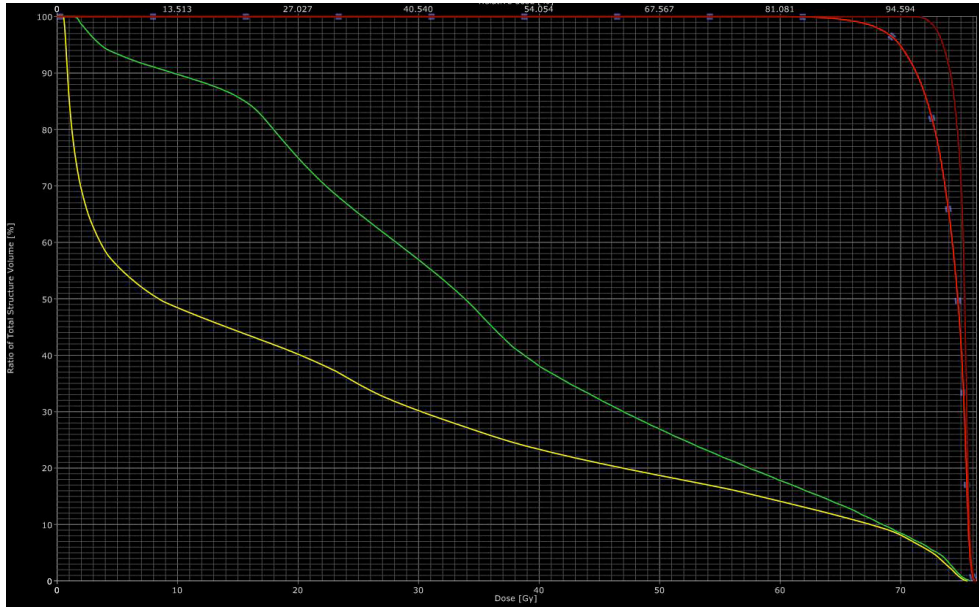
### 6.6. Kiti parametrai, veikiantys lėtines tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulines reakcijas

Siekiant išaiškinti galimą tiesiosios žarnos kraujavimo (LStk) ir ryškiausio šlapimo pūslės simptomo (LSsm) priklausomybę ne tik nuo taikyto spindulinio gydymo metodo, bet ir nuo ligonių demografinių (amžius), klinikinių (CTVcm<sup>3</sup>, aGI<sub>m</sub>) bei dozės-tūrio statistinių parametrų (GI ir GU V<sub>40(2)</sub>cm<sup>3</sup>, GI ir GU V<sub>50(2)</sub>cm<sup>3</sup>, GI ir GU V<sub>60(2)</sub>cm<sup>3</sup>, GI ir GU V<sub>65(2)</sub>cm<sup>3</sup>, GI ir GU V<sub>70(2)</sub>cm<sup>3</sup>, GI ir GU V<sub>74</sub>cm<sup>3</sup>, A<sub>vid</sub>), naudotas daugiavariantinės logistinės regresijos metodas. Nustatyti skirtingų dozės frakcionavimo (įprastinio ir hipofrakcionuoto) metodų įtakai tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės dozės-tūrio parametrams naudotos ligonių spindulinio gydymo planų kumuliacinės dozės-tūrio histogramos (24 ir 25 paveikslai). *BED* formulė (1) panaudota ekvivalentiškoms hipofrakcionuotos spindulinės terapijos dozėms apskaičiuoti. Šių apskaičiavimų rezultatai pateikti 32 lentelėje.

**32 lentelė.** Ekvivalentinės įprastai frakcionuoto (74 Gy) ir hipofrakcionuoto (57 Gy) spindulinio gydymo dozės.

Šaka	Ekvivalentinė dozė (Gy)					
<b>74 Gy</b>	40	50	60	65	70	74
<b>57 Gy</b>	28	36	45	49	53	57





**24 paveikslėlis.** Įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo plano dozės-tūrio histograma (suminė dozė – 74 Gy, žalia – tiesioji žarna (GI), geltona – šlapimo pūslė (GU), šviesiai raudona – PTV, tamsiai raudona – CTV).



**25 paveikslėlis.** Hipofrakcionuoto spindulinio gydymo plano dozės-tūrio histograma (suminė dozė – 57 Gy, žalia – tiesioji žarna (GI), geltona – šlapimo pūslė (GU), šviesiai raudona – PTV, tamsiai raudona – CTV).

Lėtinio tiesiosios žarnos kraujavimo (LStk) daugiavariantinės logistinės regresijos rezultatai pateikti 33 lentelėje. Reikšmingiausias parametras buvo tiesiosios žarnos tūris ( $\text{cm}^3$ ), apšvitinamas 50 Gy<sub>2</sub> doze.

**33 lentelė.** Su tiesiosios žarnos kraujavimu 18 mėnesį po spindulinės terapijos susijusių demografinių, klinikinių ir dozės-tūrio statistinių parametru logistinės regresijos rezultatai (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas)

Parametras	Reikšmingumas
Amžius	NR
CTV $\text{cm}^3$	NR
aGI <sub>m</sub>	NR
GI V <sub>40(2)</sub> $\text{cm}^3$	NR
GI V <sub>50(2)</sub> $\text{cm}^3$	0,002
GI V <sub>60(2)</sub> $\text{cm}^3$	0,026
GI V <sub>65(2)</sub> $\text{cm}^3$	NR
GI V <sub>70(2)</sub> $\text{cm}^3$	NR
GI V <sub>74(2)</sub> $\text{cm}^3$	NR
A <sub>vid</sub>	NR

**Paaiškinimai:** CTV $\text{cm}^3$  – CTV tūris  $\text{cm}^3$ ; aGI<sub>m</sub> – didžiausias ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų RTOG/EORTC laipsnis; GI V<sub>40(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 40 Gy doze; GI V<sub>50(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 50 Gy doze; GI V<sub>60(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 60 Gy doze, GI V<sub>65(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 65 Gy doze, GI V<sub>70(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 70 Gy doze, GI V<sub>74(2)</sub> $\text{cm}^3$  – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 74 Gy doze; A<sub>vid</sub> – vidutinė ekvivalentiška dozė analiniam kanalui.

Ryšiausio šlapimo pūslės simptomo (LSsm) daugiavariantinės logistinės regresijos rezultatai pateikti 34 lentelėje. Nė vienas iš analizuotų parametru statistiškai reikšmingai neveikė vėlyvųjų GU spindulinių reakcijų.

Didžiausio šlapimo pūslės simptomo (LSsm) daugiavariantinės logistinės regresijos rezultatai pateikti 34 lentelėje. Nei vienas iš analizuotų parametru reikšmingai neįtakavo vėlyvųjų GU spindulinių reakcijų.

**33 lentelė.** Su ryškiausiu GU simptomu (LSsm) per 24 mėnesius po spindulinės terapijos susijusių demografinių, klinikinių ir dozės-tūrio statistinių parametru logistinės regresijos rezultatai (NR – skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Parametras	Reikšmingumas
Amžius	NR
CTVcm <sup>3</sup>	NR
aGU <sub>m</sub>	NR
GU V <sub>40(2)</sub> cm <sup>3</sup>	NR
GU V <sub>50(2)</sub> cm <sup>3</sup>	NR
GU V <sub>60(2)</sub> cm <sup>3</sup>	NR
GU V <sub>65(2)</sub> cm <sup>3</sup>	NR
GU V <sub>70(2)</sub> cm <sup>3</sup>	NR

**Paaiškinimai:** CTVcm<sup>3</sup> – CTV tūris cm<sup>3</sup>; aGU<sub>m</sub> – didžiausias ūmių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų RTOG/EORTC laipsnis; GU V<sub>40(2)</sub>cm<sup>3</sup> – šlapimo pūslės tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 40 Gy doze; GU V<sub>50(2)</sub>cm<sup>3</sup> – šlapimo pūslės tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 50 Gy doze; GU V<sub>60(2)</sub>cm<sup>3</sup> – šlapimo pūslės tūris, apšvitinamas ekvivalentiška 60 Gy doze; GU V<sub>65(2)</sub>cm<sup>3</sup> – šlapimo

pūslės tūris, apšvitnamas ekvivalentiška 65 Gy doze, GU  $V_{70(2)}\text{cm}^3$  – šlapimo pūslės tūris, apšvitnamas ekvivalentiška 70 Gy doze, GU  $V_{74(2)}\text{cm}^3$  – šlapimo pūslės tūris, apšvitnamas ekvivalentiška 74 Gy doze).

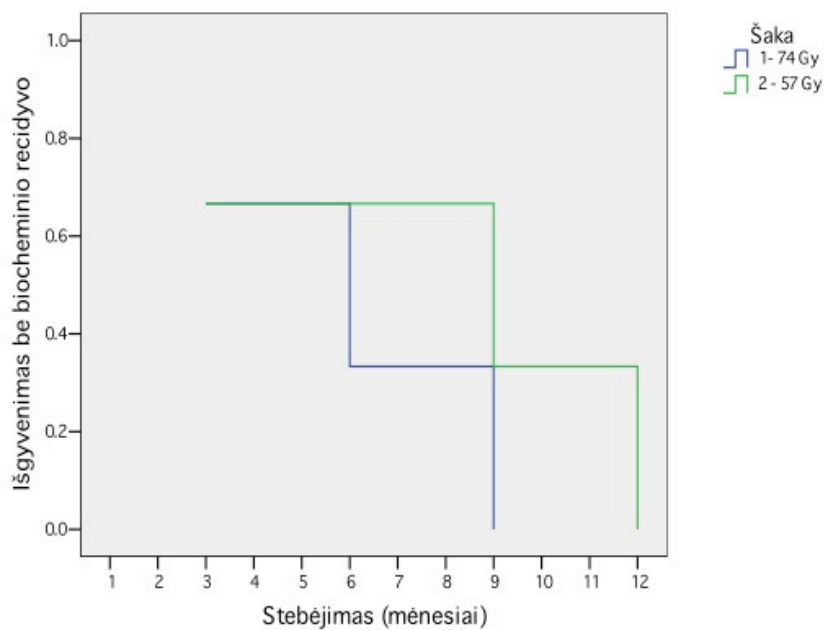
### 6.7. Biocheminio atsako analizė

Atliekant VUOI atsitiktinės atrankos perspektyvinį lokalaus priešinės liaukos vėžio hipofrakciuoto spindulinio gydymo klinikinį tyrimą per 12 mėnesių nuo spindulinio gydymo pabaigos 2 ligoniai mirė dėl priežasčių, nesusijusių su priešinės liaukos vėžiu (po vieną tiriamojoje (57 Gy) ir kontrolinėje (74 Gy grupėse), diagnozuoti 5 biocheminio ligos progresavimo (BR) atvejai (3 – 74 Gy ir 2 – 57 Gy grupėse). Per kitus 12 mėnesių daugiau mirčių neįvyko, tačiau nustatytas dar vienas BR atvejis tiriamojoje pacientų grupėje (34 lentelė). Nei po 12, nei po 24 mėnesių BR atvejų dažnumas (%) pacientų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

**34 lentelė.** Biocheminių recidyvų dažnumas (%) pacientų grupėse praėjus 12 ir 24 mėnesiams po spindulinio gydymo.

Grupė	12 mėnesių			24 mėnesiai		
	Ligonių sk.	BR sk.	BR %	Ligonių sk.	BR sk.	BR %
74 Gy	40	3	7,5	40	3	7,5
57 Gy	44	2	4,5	43	3	7,0

Išgyvenimas be BR pacientų grupėse taip pat reikšmingai nesiskyrė (log rank  $p > 0,05$ ), (24 paveikslas, 35 lentelė).



	Vidurkis (mėn.)	SP	95% CI	Mediana	SP	95% CI	log rank (p)
<b>74 Gy</b>	6	1,7	2,6 - 9,3	6	2,4	1,2 - 10,8	NR
<b>57 Gy</b>	8	2,6	2,8 - 13,2	9	4,8	0 - 18,6	

**26 paveikslas, 35 lentelė.** Išgyvenimo be BR Kaplano Meierio kreivės bei laiko iki BR vidurkiai ir medianos (NR – statistiškai nereikšmingas, CI – pasikliautinis intervalas, SP – standartinė paklaida).

Pacientų, kurių PSA rodiklis sumažėjo iki 1 ng/ml (nPSA1) ir iki 0,5 ng/ml (nPSA05), dažnumas (%) grupėse pateiktas 36 lentelėje.

Šaka	12 mėnesių				24 mėnesiai			
	Ligonių sk.	nPSA1 (%)	nPSA05 (%)	$\chi^2$ P	Ligonių sk.	nPSA1 (%)	nPSA05 (%)	$\chi^2$ P
74 Gy	40	50	25	NR	40	80	47,5	NR
57 Gy	44	54,5	18,2		43	79,1	46,5	

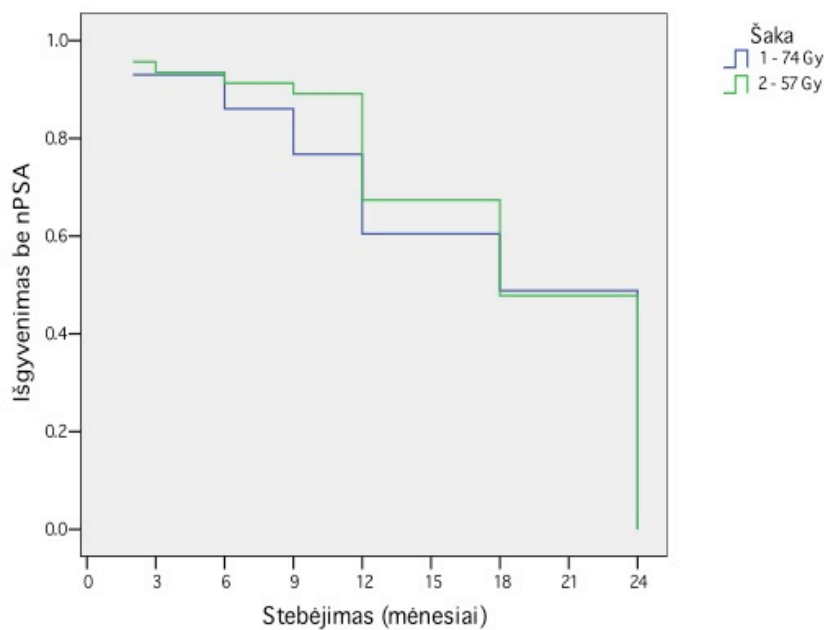
**36 lentelė.** Pacientų, kurių PSA rodiklis sumažėjo iki 1 ng/ml (nPSA1) ir iki 0,5 ng/ml (nPSA05), dažnumas (%) grupėse (NR – statistinis skirtumas nereikšmingas)

Mažiausios pasiektos nPSA reikšmės vidurkis taip pat nesiskyrė tarp ligonių grupių (37 lentelė)

Šaka	Ligonių sk.	nPSA vidurkis	SN	SP	T-testas ( <i>p</i> )
74 Gy	40	0,66	0,438	0,069	NR
57 Gy	43	0,71	0,480	0,073	

**37 lentelė.** Mažiausios pasiektos nPSA reikšmės vidurkis ligonių grupėse (NR – nereikšmingas, SN – standartinis nuokrypis, SP – standartinė paklaida).

Išgyvenimas nepasiekus mažiausios nPSA reikšmės taip pat nesiskyrė tarp pacientų grupių (25 paveikslas, 38 lentelė).



	Vidurkis (mėn.)	SP	95% CI	Mediana	SP	95% CI	log rank (p)
<b>74 Gy</b>	18	1,1	15,8 - 20,3	24	0	-	NR
<b>57 Gy</b>	19	0,9	17,3 - 20,8	24	0	-	

**27 paveikslas, 38 lentelė.** Išgyvenimo nepasiekus mažiausios nPSA reikšmės Kaplano Meierio kreivės bei laiko iki mažiausios nPSA reikšmės vidurkiai ir medianos (NR – statistiškai nereikšmingas, CI – pasikliautinis intervalas, SP – standartinė paklaida)

## 7. Rezultatų aptarimais

VUOI vykdyto klinikinio tyrimo, kuriame palygintas įprastai frakcionuotas ir hiporakcionuotas lokalaus prostatos vėžio spindulinis gydymas, rezultatus galima palyginti su kitų klinikinių tyrimų rezultatais. Toks palyginimas kiek sunkina keletas priežasčių:

- Technologiniai skirtumai atliekant klinikinius tyrimus – naudota 3DCRT, IMRT, IGRT, tomoterapija ir kt.;
- Ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimo skirtumai – klinikiniuose tyrimuose buvo naudotos skirtingai modifikuotos RTOG/EORTC ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimo skalės;
- Skirtingi ligonių įtraukimo į klinikinius tyrimus kriterijai – gydyti ne tik mažos, bet ir vidutinės bei didelės prostatos vėžio recidyvo rizikos grupių pacientai;
- Įgyvendinta skirtingos įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo suminės dozės bei skirtingi hipofracionuoto spindulinio gydymo dozės frakcionavimo metodai;
- Hormonoterapija ne visose klinikiniuose tyrimuose buvo išbraukimo iš tyrimo kriterijus.

Panašių į VUOI vykdytų įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo klinikinių tyrimų ankstyvųjų spindulinių reakcijų rezultatai pateikti 39 lentelėje.



**39 lentelė.** Įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo sukeltų ūmininių > 1 laipsnio spindulinių reakcijų dažnumo (%) palyginimas.

Autoriai	ST technologija	Dozė (Gy)	Ūminės GI spindulinės reakcijos > 1 (%)	Ūminės GU spindulinės reakcijos > 1 (%)
Ryu ir kiti [57]	3D-CRT	79,2	36	40
Peeters ir kiti [43]	IMRT	78	51	55
Beckendorf ir kiti [56]	IMRT	78,5	30	37
Soete ir kiti [28]	IMRT, 3D-CRT	75	12 - 30	16 - 44
Pollack ir kiti [38]	IMRT	76 Gy	18	56
VUOI	3D-CRT	74	22,7	47,7

39 lentelėje palyginti rezultatai rodo, kad VUOI vykdyto klinikinio tyrimo įprastai frakcionuotas spindulinis gydymas nesukėlė akivaizdžiai daugiau ūminių > 1 laipsnio spindulinių reakcijų nei nustatytų kituose klinikiniuose tyrimuose, o nedidelių skirtumų galimos priežastys yra skirtingos spindulinės terapijos dozės, technologijos ir simptomų vertinimo kriterijai.

Panašių į VUOI vykdytą hipofrakcionuoto spindulinio gydymo klinikinių tyrimų ūminių spindulinių reakcijų rezultatai pateikti 40 lentelėje.

**40 lentelė.** Hipofrakcionuoto spindulinio gydymo sukeltų ankstyvųjų > 1 laipsnio spindulinių reakcijų dažnumo (%) palyginimas.

Autoriai	ST technologija	Gydymo trukmė (sav.)	$BED_{10Gy}$ (Gy)	Ūminės GI spindulinės reakcijos > 1 (%)	Ūminės GU spindulinės reakcijos > 1 (%)
Kupelian ir kiti [24]	IMRT	5,5	64,1	19	15
Ritter ir kiti [30]	Tomoterapija, IMRT	5,5	63,1	5 - 10	20 - 30
Martin ir kiti [31]	IMRT	4	62,9	12	25
Arcangeli ir kiti [29]	3D-CRT, IMRT	4	60,5	39	44
Pollack ir kiti [38]	IMRT	5	68,6	18	48
VUOI	3D-CRT	3,5	65,8	17	19,1

Taikant hipofrakcionuotą spindulinį gydymą, kurio  $BED_{10Gy}$  ( $\alpha/\beta = 10$  Gy,  $\alpha = 0,35/\text{Gy}$ ,  $T_k = 7$  dienos,  $T_p = 2,5$  dienos), yra 62,9 – 68,6 Gy ribose, > 1 laipsnio GI ūminių reakcijų dažnumas VUOI ir kituose klinikiniuose tyrimuose panašus. Net ir trumpesnis gydymo laikas (3,5 savaitės) atliekant VUOI tyrimą nepadidino šių simptomų dažnumo ir sunkumo. Ūminių šlapimo pūslės > 1 laipsnio spindulinių reakcijų dažnumas labai skirtingas visuose 36 lentelėje pateiktuose klinikiniuose tyrimuose. Tokius skirtingus rezultatus sunku interpretuoti ir paaiškinti. Tai gali būti susiję su viena iš aukščiau paminėtų priežasčių – naudotos skirtingai modifikuotos bei adaptuotos RTOG/EORTC toksiškumo skalės. Pirmieji 4 lentelėje pateikti klinikiniai tyrimai – tai neatsitiktinės atrankos I ir II fazės studijos. Jų rezultatai yra įdomūs, tačiau palyginti juos su VUOI atlikto tyrimo gautais rezultatais galimybės yra ribotos.

Kupelian ir kitų autorių publikacijoje aprašyti neatsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo, kuriame 100 mažos, vidutinės ir didelės recidyvo rizikos

priešinės liaukos vėžiu sergantiems ligoniams buvo taikytas moduliuto intensyvumo hipofrakcionuotas išorinis spindulinis gydymas [24, 25]. 70 Gy suminė dozė įgyvendinta frakcionuojant po 2,5 Gy 5 kartus per savaitę. Gydomo trukmė buvo 5,5 savaitės. Prieš kiekvieną spindulinio gydymo frakciją buvo atliekama taikinio verifikacija naudojant B-režimo transabdominalinio ultragarso sistemą (*angl. B-mode Acquisition and Targeting – BAT*). Ši vaizdais valdomo spindulinio gydymo priemonė leido saugiai sumažinti planuojamą apšvitinti tūrį 4-5 mm. Moduliuto intensyvumo spindulinis gydymas kartu su vaizdais valdomo spindulinio gydymo priemonėmis leido pasiekti išpūdingai mažus ūminių > 1 laipsnio spindulinių reakcijų procentus, kurie yra panašūs į VUOI atlikto tyrimo rezultatus tiriamojoje ligonių grupėje. Čia galima būtų išvelgti prieštaravimą – mažiau technologiškai pažengusiomis spindulinio gydymo priemonėmis VUOI buvo pasiekti panašūs rezultatai. Tai galėtų paaiškinti didelės recidyvo rizikos priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų įtraukimas į Kupelian ir kitų aprašytą tyrimą. Kitaip nei atliekant VUOI tyrimą, šioje studijoje net 62% ligonių buvo švitinta ne tik prostata, bet ir sėklinės pūslelės. Tokie švitinimo tūriai yra didesni. Dėl šios aplinkybės sunkiau palyginti minėto klinikinio tyrimo rezultatus su VUOI tyrimo rezultatais, nes, viena vertus, pažengusi spindulinės terapijos technologija leidžia sumažinti spindulinių reakcijų riziką, o kita vertus, didesni švitinimo tūriai susiję didesniu kritinių organų pažeidimu.

Ritter ir kiti autoriai I/II fazės klinikinio tyrimo metu tyrinėjo 3 skirtingus dozės hipofrakcionavimo metodus: 2,94 Gy x 22 frakcijos, iki suminės 64,6 Gy, 3,63 Gy x 16 frakcijų iki suminės 58,08 Gy ir 4,3 Gy x 12 frakcijų iki suminės dozės – 51,6 Gy [30]. Tyrime dalyvavo 210 ligonių ir dauguma jų priklausė mažai ir vidutinei priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupėms. Šio tyrimo rezultatus sunku interpretuoti ir palyginti su VUOI tyrimo rezultatais, nes jie paskelbti tik kaip santrauka, naudoti pažangesni moduliuto intensyvumo, tomoterapijos ir vaizdais valdomo spindulinio

gydymo metodai, neaprašyti švitinti tūriai ir nežinoma naudota ūminių spindulinių reakcijų vertinimo sistema (klasikinė ar modifikuota RTOG/EORTC skalė).

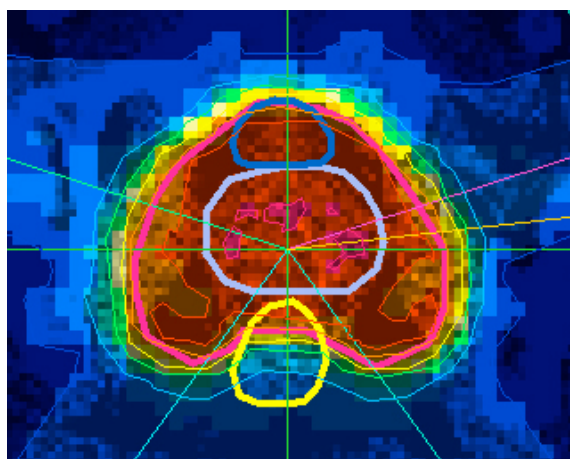
Martin ir bendraautoriai 101 mažos ir vidutinės priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikos grupių pacientui taikė hipofrakcionuotą moduliuoto intensyvumo spindulinį gydymą [31]. 60 Gy suminė dozė buvo įgyvendinama per 4 savaites, frakcionuojant po 3 Gy 5 kartus per savaitę. Spindulinio gydymo taikiny, kaip ir VUOI tyrime, buvo tik priešinė liauka ir sėklinių pūslelių pagrindas. Planuojamas apšvitinti tūris buvo taip pat panašus į naudotą VUOI – 7-10 mm didesnis už klinikinį taikinio tūrį. Ūminėms spindulinėms reakcijoms vertinti naudota nemodifikuota RTOG skalė. Šio tyrimo rezultatų palyginimas su VUOI tyrimo hipofrakcionuotos spindulinės terapijos pacientų grupės ankstyvųjų spindulinių reakcijų rezultatais pavaizduotas 41 lentelėje.

**41 lentelė.** Martin ir kitų tyrimo rezultatų palyginimas su VUOI tyrimo hipofrakcionuoto spindulinio gydymo ligonių grupės ūminių spindulinių reakcijų rezultatais.

Tyrimas	ST technologija	Gydymo trukmė (sav.)	$BED_{10Gy}$ (Gy)	Ūminės GI spindulinės reakcijos > 0 (%)	Ūminės GU spindulinės reakcijos > 0 (%)	Ūminės GI spindulinės reakcijos > 1 (%)	Ūminės GU spindulinės reakcijos > 1 (%)
Martin ir kiti [31]	IMRT	4	62,9	34	63	12	25
VUOI	3D-CRT	3,5	65,8	76,6	95,7	17	19,1

Galima pastebėti akivaizdžiai mažesnę visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų dažnumą (%) Martin ir bendraautorių klinikiniame tyrime. Tai gali paaiškinti naudoto moduliuoto intensyvumo spindulinio gydymo pranašumai ir ilgesnis gydymo laikas, leidžiantis

pasireikšti galimiems tiesiosios žarnos gleivinės ląstelių repopuliacijos procesams. Moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas – tai technologiškai pažangesnis metodas, leidžiantis gydyti sudėtingos formos taikinius ir saugoti tiesiąją žarną nuo apšvitinimo didelėmis ir vidutinėmis dozėmis (28 paveikslėlis). Visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų dažnumo (%) skirtumas VUOI ir Martin tyrimuose mažiau ryškus. Čia moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo privalumai mažesni, nes prostatinė šlaplės dalis yra švitinimo taikinio tūryje ir šio organo apšvitinimo didele doze neįmanoma išvengti. Ūminių > 1 laipsnio spindulinių reakcijų procentai panašūs tiek Martin ir bendraautorių aprašytame, tiek ir VUOI tyrime, o skirtumai gali būti susiję su subjektyviais paciento ir tyrėjo simptomų vertinimo skirtumais.



**28 paveikslas.** Moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo sukuriama į vidinę pusę išlenktas skirtosios dozės pasiskirstymas leidžia didele doze apšvitinti mažesnę tiesiosios žarnos tūrį.

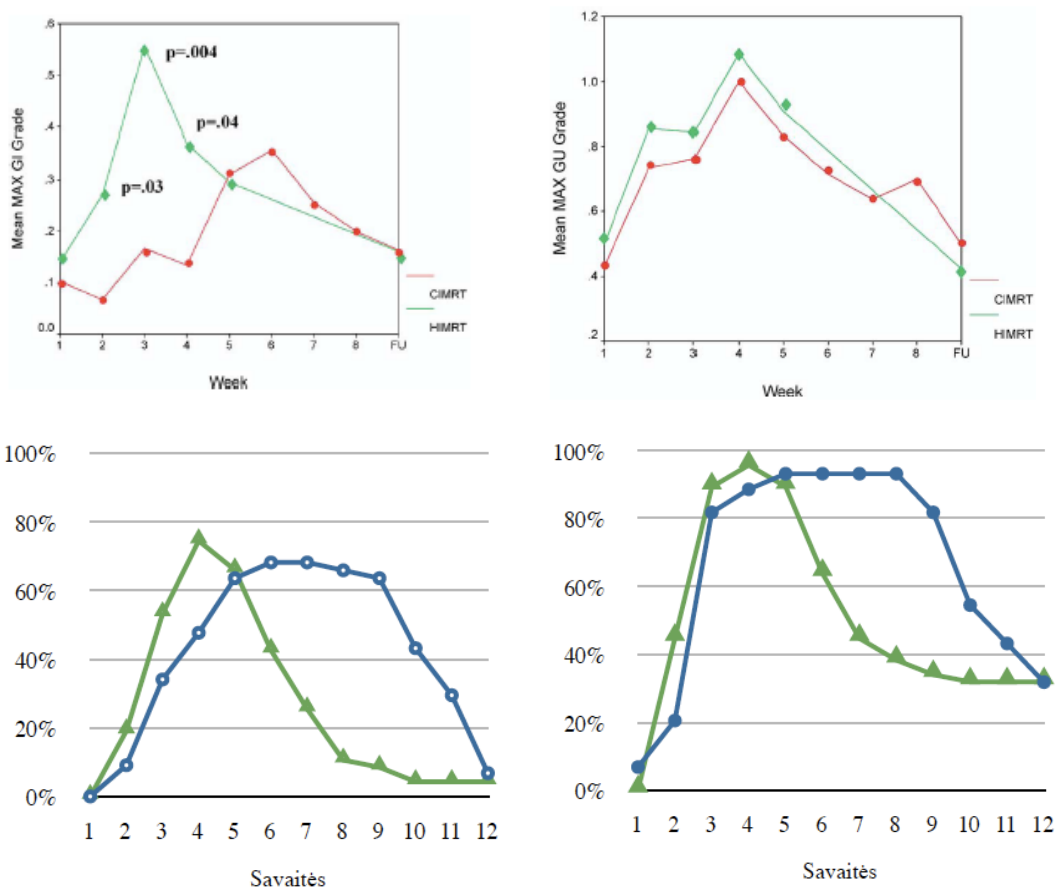
Arcangeli ir bendraautoriai atliko kitą I/II fazės klinikinį tyrimą, kuriame 102 mažos, vidutinės ir didelės recidyvo rizikos priešinės vėžiu sergantiems ligoniams buvo taikoma hipofrakcionuotas išorinis spindulinis gydymas. Suminė 56 Gy dozė buvo frakcionuota po 3,5 Gy (16 frakcijų), o gydymas įgyvendinamas per 4 savaites. Tyrimas buvo vykdomas trijose

centruose, naudota trimatė konforminė ir moduluoto intensyvumo spindulinė terapija. Į spindulinio gydymo klinikinius taikinius buvo įtraukiamos ir sėklinės pūslelės, ūminėms spindulinių reakcijų vertinti naudota RTOG/EORTC skalė, išplėsta papildomais simptomais (tuštinimosi skubumas, analinis diskomfortas ir skausmas). Nors šiame tyrime įprastaim frakcionavimui ekvivalentiška dozė ūmioms spindulinėms reakcijoms, kai  $\alpha/\beta = 10$  Gy ir pritaikyti galvos ir kaklo gleivinių repopuliacijos parametrai, buvo mažesnė nei VUOI tyrime, šių spindulinių reakcijų buvo nustatyta daugiau nei retrospektyvinėje kontrolinėje ligonių grupėje [28, 29]. Arcangeli ir bendraautorių klinikinio tyrimo rezultatai prieštarautų VUOI tyrimo hipofrakcionuoto spindulinio gydymo ligonių grupėje gautiems rezultatams, tačiau šio prieštaravimo interpretacija yra apsunkinta dėl perspektyvinės kontrolinės ligonių grupės nebuvimo, modifikuotų simptomų vertinimo kriterijų ir, pagaliau, skirtingų vertintojų skirtinguose centruose.

Iš trijų iki šiol publikuotų III fazės randomizuotų klinikinių tyrimų, palyginančių įprastai frakcionuotą ir hipofrakcionuotą prostatos vėžio spindulinį gydymą, viename taikytos labai mažos tiek įprastai frakcionuoto, tiek ir hipofrakcionuoto spindulinio gydymo suminės dozės (33 frakcijos po 2 Gy iki 66 Gy per 45 dienas ir 20 frakcijų po 2,625 Gy iki 52,5 Gy per 28 dienas) [35], o antrame ūminės spindulinės reakcijos nebuvo įvertintos [36, 37].

Pollack ir kiti publikavo randomizuoto III fazės klinikinio tyrimo, palyginančio įprastai frakcionuoto ir hipofrakcionuoto lokalaus prostatos vėžio spindulinio gydymo ūmių spindulinių reakcijų rezultatus [38]. Į šį tyrimą buvo įtraukta 100 vidutinės ir didelės prostatos vėžio recidyvo rizikos grupėms priklausančių pacientų. Taikyta moduluoto intensyvumo spindulinė terapija, o į klinikinį švitinimo tūrį buvo įtraukiama prostata ir sėklinės pūslelės. Įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje buvo įgyvendinamos 38 frakcijos po 2 Gy, suminė dozė – 76 Gy per 7,5 savaitės. Hipofrakcionuoto

spindulinio gydymo grupėje – 26 frakcijos po 2,7 Gy, suminė dozė – 70,2 Gy per 5 savaites. Hipofrakcionuoto gydymo BED<sub>10Gy</sub> buvo 68,6 Gy (VUOI tyrime – 65,8Gy). Ankstyvosios spindulinės reakcijos buvo vertintos naudojant tyrėjų modifikuotą RTOG/EORTC simptomų skalę. Didžiausio laipsnio tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės ūminių spindulinių reakcijų vidurkių kitimas per 2 mėnesius nuo spindulinio gydymo pradžios pavaizduotas 29 paveiksle. Greta pavaizduotos VUOI tyrimo visų GI ir GU ankstyvųjų spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimas pacientų grupėse.



**29 paveikslas.** Pollack ir kitu [38] (viršuje) ir VUOI (apačioje) tyrimų GI (kairėje) ir GU (dešinėje) ūmių spindulinių reakcijų dinamikos palyginimas.

Abiejų klinikinių tyrimų ankstyvųjų spindulinių reakcijų dažnumo (%) kitimų kreivėse galima išvelgti vienodus dėsningumus – reikšmingai daugiau

tiesiosios žarnos simptomų 3-4 gydymo savaitę ir nereikšmingai daugiau šlapimo pūslės simptomų 4 savaitę hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėse. VUOI tyrime išryškėjo greitesnis visų (1 ir 2 laipsnio) ūminių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų procentų mažėjimas hipofrakcionuoto gydymo pacientų grupėje, pasiekiantis reikšmingus skirtumus 6-7 savaitę.

VUOI atlikto klinikinio tyrimo ūminių šlapimo pūslės spindulinių reakcijų rezultatai patvirtino  $LQ$  modeliu paremtus skaičiavimus, kad, taikant tyrinėtą spindulinio gydymo dozės hipofrakcionavimo metodą, biologinė dozė, ekvivalentiška 2 Gy frakcionavimui, yra 10 Gy<sub>2</sub> mažesnė ir susijusi su 20% mažesniu > 1 laipsnio ūminių GU spindulinių reakcijų dažnumu (%) tiriamojoje ligonių grupėje. Ūminių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų atveju šiuo modeliu

pagrįsti apskaičiavimai nepasitvirtino – jų dažnumas (%) tiriamojoje ir kontrolinėje ligonių grupėse reikšmingai nesiskyrė. Tokius rezultatus gali paaiškinti prognoziškai homogeniškos ligonių grupės, dalyvavusios atliekant šį tyrimą. Beveik visi pacientai priklausė mažos ir vidutinės recidyvo rizikos grupėms, todėl švitinimo tūriai buvo maži – tik prostata ir sėklinių pūslelių pagrindas. Dėl tos pačios priežasties (dėl fiziologinių organo judesių tarp gydymo frakcijų ir frakcijos metu) skirtinga doze buvo apšvitinamas nedidelis ir nepastovus tiesiosios žarnos tūris. Aukščiau aprašytuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo ir didelei priešinės liaukos vėžio recidyvo rizikai priklausantys pacientai, kuriems į klinikinį taikinio tūrį buvo įtrauktos ir sėklinės pūslelės ar net dubens limfmazgiai. Tokiais atvejais apšvitinami daug didesni tiesiosios žarnos gleivinės tūriai.  $LQ$  modelyje dozės-tūrio efektas neįvertinamas, o  $BED$  formulėje naudojamas skirtosios dozės ir frakcijos reikšmės biologiškai efektyviai dozei apskaičiuoti. Tačiau, jei skirtosios dozės (frakcijos dozės) dydžiu apšvitinamas mažas organo tūris, prognozuojamas efektas gali nepasireikšti arba dozės frakcionavimo įtaka efektui bus mažesnė.



Tai netiesiogiai patvirtina lėtinių tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų daugiavariantinė logistinė regresija, kur kraujavimui iš tiesiosios žarnos atsirasti 18 mėnesį reikšmingi buvo ne didelė doze ( $V_{70\text{Gy}(2)}\text{cm}^3$ ,  $V_{74\text{Gy}(2)}\text{cm}^3$ ), bet maža doze apšvitinami tiesiosios žarnos tūriai ( $V_{50\text{Gy}(2)}\text{cm}^3$ ,  $V_{60\text{Gy}(2)}\text{cm}^3$ ). Taip pat akivaizdu, kad galvos ir kaklo gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrai yra netikslūs ir negali būti taikomi tiesiosios žarnos bei šlapimo pūslės-šlaplės *BED* skaičiuoti. Remiantis neatsitiktinės ir atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų ūminių spindulinių reakcijų rezultatais, galima teigti, kad ir tiesiosios žarnos bei šlapimo pūslės gleivinių ląstelių repopuliacijos parametrai yra skirtingi, nes pacientų, kuriems pasireiškė GI ir GU spindulinės reakcijos, procentai šiuose tyrimuose yra skirtingi. *LQ* modelis ūminėms spindulinėms reakcijoms vertinti taip pat gali būti nepakankamai tikslus. Nors atliekant VUOI tyrimą jis leido prognozuoti 20% mažesnę GU spindulinių reakcijų procentą, tačiau ši taisyklė neveikė prognozuojant GI ūmines spindulines reakcijas.

Būtina pažymėti, kad beveik visuose aukščiau paminėtuose klinikiniuose tyrimuose, hipofrakcionuotas spindulinis gydymas buvo įgyvendintas per ilgesnį nei VUOI tyrime gydymo laiką. Ši aplinkybė yra svarbi ir taip pat gali iš dalies paaiškinti ūmių spindulinių reakcijų proporcijų skirtumus šiose studijose ir VUOI tyrimo hipofrakcionuoto spindulinio gydymo ligonių grupėje. Nors tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės repopuliacijos parametrai nėra žinomi, tačiau gydymo metu jie vyksta, ir nedidelis gydymo laiko prailginimas gali sumažinti ankstyvųjų spindulinių reakcijų dažnumą ir sunkumą.

Atlikus radikalų išorinį priešinės liaukos vėžio spindulinį gydymą iki 95% lėtinių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų pasireiškia per pirmus 2 metus [41]. Lėtinių spindulinių reakcijų dažnumą ir sunkumą pacientų grupėse, taikant skirtingai frakcionuotą spindulinį gydymą, leidžia gana tiksliai prognozuoti matematinis *LQ* modelis. Tiesiosios žarnos ir šlapimo

pūslės gleivinių ląstelių repopuliacija spindulinio gydymo metu neturi įtakos vėlyvosioms spindulinėms reakcijoms, kurių  $\alpha/\beta = 3$  Gy. Atliekant VUOI tyrimą naudotų dviejų dozės frakcionavimo metodų  $EQD_{2Gy}$ , sukelti vėlyvasias spindulines reakcijas, yra vienoda – 74 Gy įprastai frakcionuojant ir 75 Gy taikant hipofrakcionuotą spindulinį gydymą. Kuriant VUOI klinikinio tyrimo protokolą, buvo numatyta, kad lėtinių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų dažnumas ir sunkumas per 2 metus nuo spindulinio gydymo pabaigos pacientų grupėse skirtis neturėtų. Tokią prognozę patvirtino šio tyrimo rezultatai. Įvertinus lėtinėms spindulinėms reakcijoms būdingus simptomus remiantis modifikuota LENT-SOMA skale visu 24 mėnesių laikotarpiu, skirtumai tarp jų dažnumo pacientų grupėse reikšmingai nesiskyrė. Palyginus šiuos procentus kiekvieno vertinimo laiku atskirai, išryškėjo reikšmingas 2 laipsnio kraujavimo iš tiesiosios žarnos (GI<sub>tk</sub>) padidėjimas 18 mėnesių hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje. Daugiavariantinė logistinė regresija parodė reikšmingą šio simptomo priklausomybę nuo dviejų dozės-tūrio parametrų – tiesiosios žarnos tūrių, apšvitinamų 50 Gy ir 60 Gy efektyvia doze.

VUOI tyrimo rezultatai palyginami su kituose klinikiniuose tyrimuose gautais. Neatsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų lėtinių spindulinių reakcijų rezultatų palyginimas su VUOI tyrimo hipofrakcionuoto spindulinio gydymo šaka pateiktas 42 lentelėje.

**42 lentelė.** Lėtinės GI ir GU spindulinės reakcijos neatsitiktinės atrankos klinikiniuose tyrimuose ir VUOI tyrimo hipofrakcionuotos spindulinės terapijos pacientų grupėje.

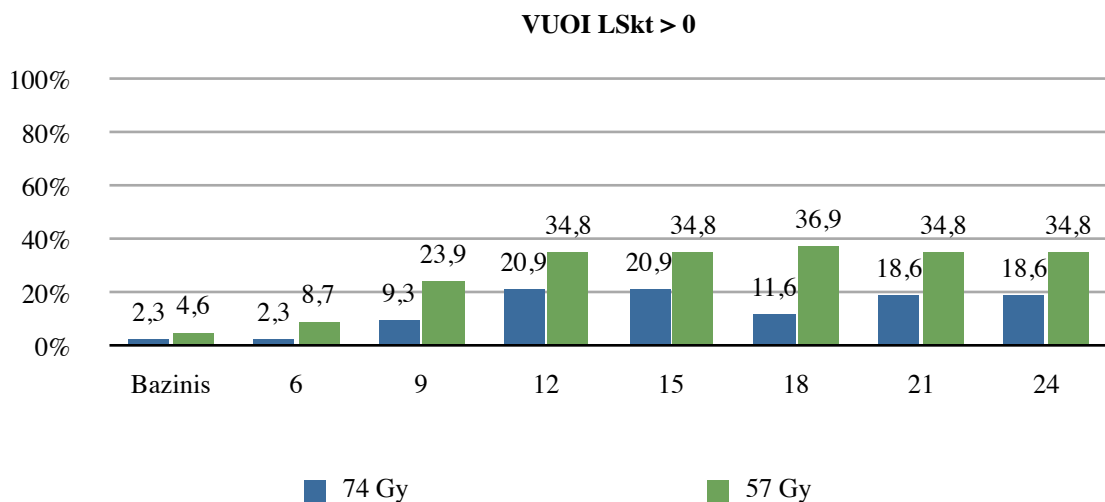
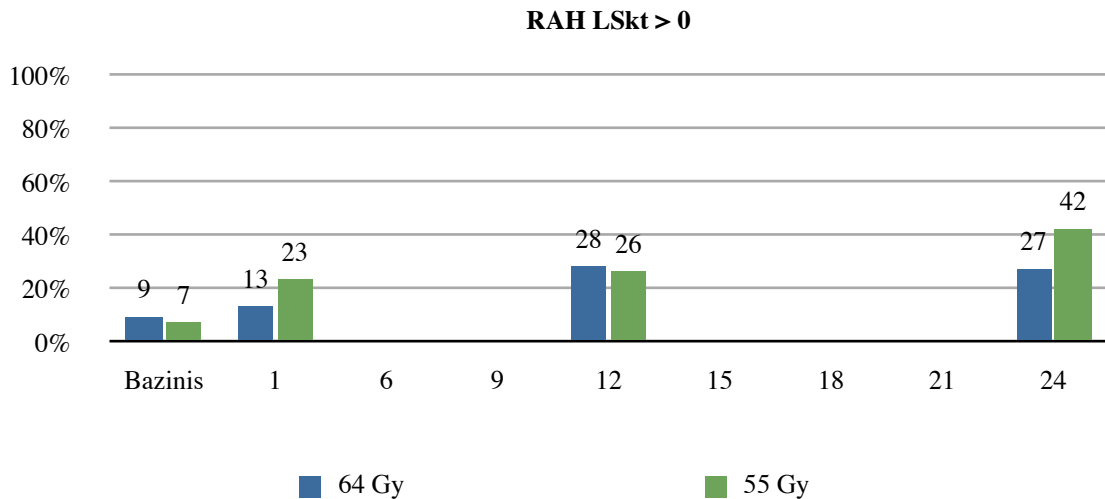
Autoriai	ST technologija	$EQD_{2Gy}$ kai $\alpha/\beta = 3$ Gy (Gy)	Simptomų vertinimo sistema	Stebėjimo trukmė (metai)	Lėtinės GI spindulinės reakcijos >0/ >1 (%)	Lėtinės GU spindulinės reakcijos >0/ >1 (%)
Kupelian ir kiti [24, 25]	IMRT, IGRT	77	RTOG/EORTC	5	29/10	25/12
Kitamura ir kiti [27]	IMRT, IGRT	71,5	RTOG/EORTC	2,5	8,3/0	0/0
Ritter ir kiti [30]	Thomo, IMRT, 3D-CRT	77	RTOG/EORTC	1	ND/5	ND/10
Junius ir kiti [32]	IMRT, IGRT	76	RTOG/EORTC	1	23/4	0/0
Martin ir kiti [31]	IMRT, IGRT	72	RTOG/EORTC	2,5	6/4	10/3
Madsen ir kiti [33]	Stereotaktinė ST	65	RTOG/EORTC	2	43/9	42/16
VUOI	3D-CRT	75	LENT-SOMA	2	50/21,7	63/19,6

Nerandomizuotų hipofrakcionuoto prostatos vėžio spindulinio gydymo klinikinių tyrimų rezultatai yra sunkiai palyginami su tokiais pačiais VUOI tyrime. Svarbiausia priežastis, apsunkinanti tokį palyginimą yra skirtinga vėlyvųjų spindulinių reakcijų vertinimo sistema, naudota VUOI tyrime. Kitos aplinkybės – tai šiuose tyrimuose naudoti technologiškai pažangesni spindulinės terapijos metodai bei įgyvendintos skirtingos ekvivalentiškos lėtinėms reakcijoms dozės ( $EQD_{2Gy}$ , kai  $\alpha/\beta = 3$  Gy).

Iš trijų iki šiol publikuotų III fazės atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, kuriuos atliekant lygintas įprastai frakcionuotas ir hipofrakcionuotas prostatos vėžio spindulinis gydymas, viename taikytos labai mažos tiek įprastai frakcionuoto, tiek ir hipofrakcionuoto spindulinio gydymo suminės dozės (33

frakcijos po 2 Gy, suminė dozė – 66 Gy per 45 dienas ir 20 frakcijų po 2,625 Gy, suminė dozė – 52,5 Gy per 28 dienas) [35], kitame – pacientų stebėjimo laikas per trumpas vėlyvosioms spindulinėms reakcijoms vertinti [38]. Lukka ir bendaaatoriai nenustatė reikšmingo tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės lėtinių 3 ir 4 laipsnio spindulinių reakcijų skirtumo pacientų grupėse, tačiau šiuos rezultatus sunku palyginti su VUOI tyrimo rezultatais ir dėl naudotos kitokios simptomų vertinimo sistemos (NCIC). Trečiasis atsitiktinės atrankos perspektyvinis tyrimas, kurio rezultatus publikavo Yeoh ir kiti [36, 37], vykdytas Australijoje, Adelaidės karališkoje Ligoninėje (RAH). 156 pacientams taikytas dvimatis ir 61 – trimatis išorinis konforminis spindulinis gydymas (3DCRT), technologiškai panašus į naudotą VUOI. Taikant įprastai frakcionuotą spindulinį gydymą prostata ir sėklinių pūslelių pagrindas švitintas 32 frakcijomis po 2 Gy, suminė dozė – 64 Gy, o taikant hipofrakcionuotą gydymą – 20 frakcijų po 2,75 Gy, suminė dozė – 55 Gy. Ligoniai buvo stebėti 5 metus. Lėtinių spindulinių reakcijų simptomams vertinti naudota autorių modifikuota LENT-SOMA skalė. Šie simptomai buvo vertinami prieš ir pirmą mėnesį po spindulio gydymo, vėliau – kartą per metus. Manome, kad šio tyrimo metu atliktas simptomų vertinimas 1 mėnesį po spindulinio gydymo, naudojant modifikuotą LENT-SOMA skalę, yra metodologiškai neteisingas. Ši simptomų vertinimo sistema skirta vertinti lėtinėms spindulinėms reakcijoms, o 3 mėnesius nuo spindulinio gydymo pradžios yra vertinamos ūminės spindulinės reakcijos. Remiantis RTOG/EORTC kriterijais, lėtinės spindulinės reakcijos yra vertinamos praėjus 6 mėnesiams po spindulinio gydymo [41].

Pirmųjų 2 metų (120 ligonių) RAH klinikinio tyrimo rezultatus galima palyginti su tais pačiais VUOI tyrimo. Per šį stebėjimo laikotarpį abiejuose tyrimuose nustatytas reikšmingas kraujavimo iš tiesiosios žarnos padidėjimas hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėse (27 paveikslas).



**30 paveikslas.** > 1 laipsnio kraujavimo iš tiesiosios žarnos per 24 mėnesius palyginimas RAH ir VUOI tyrimuose.

Analizuojant VUOI tyrimą kraujavimo iš tiesiosios žarnos simptomo dažnumo (%) padidėjimas hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje gali būti vertinamas kaip atsitiktinis, nes grupių homogeniškumo (Vilkoksono) testas per visą 24 mėnesių stebėjimo laiką statistiškai reikšmingo skirtumo tarp ligonių grupių neparodė. Atliekant RAH klinikinį tyrimą taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas šio simptomo dažnumo padidėjimas hipofrakcionuoto spindulinio gydymo pacientų grupėje antrųjų stebėjimo metų pabaigoje, tačiau stebint didesnę ligonių skaičių (217) 5 metus, toks padidėjimas išnyko [37]. Abiejuose tyrimuose nustatyta kraujavimo ir

tiesiosios žarnos dažnumo pacientų grupėse priklausomybė ne tik nuo taikyto dozės frakcionavimo metodo, bet ir nuo tiesios žarnos apšvitimo tūrio. VUOI tai buvo  $V_{50(2)}\text{cm}^3$  ir  $V_{60(2)}\text{cm}^3$ , o RAH – dvimatis spindulinis gydymas, kurio metu apšvitinamas didesnis tiesiosios žarnos tūris. Visų kitų GI ir GU simptomų procentai pacientų grupėse per 2 metų stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nesiskyrė abiejuose klinikiniuose tyrimuose.

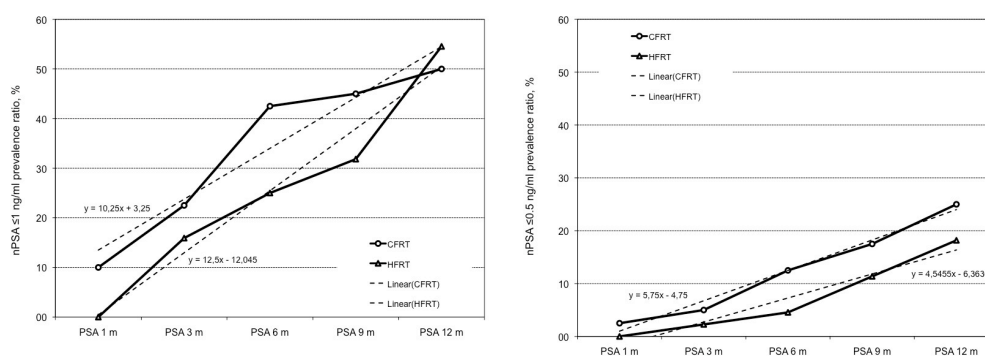
Apibendrinus vėlyvųjų spindulinių reakcijų, atsiradusių per 2 metų stebėjimo laikotarpį atliekant VUOI klinikinį tyrimą, rezultatus, galima padaryti tokias išvadas:

- Taikytų įprastai frakcionuoto ir hipofrakcionuoto spindulinio gydymo metodų sukeltos vėlyvųjų tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų sunkumas ir dažnumas pacientų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.
- *LQ* modelis leido pakankamai tiksliai prognozuoti kokius rezultatus.

Atliekant VUOI tyrimą taikytų skirtingų išorinio priešinės liaukos navikų spindulinio gydymo dozės frakcionavimo metodų efektyvumo palyginimas yra preliminarus. Siekiant tikslesnio įvertinimo reikalingas ilgesnis pacientų stebėjimo laikas, ne trumpesnis nei 5 metai. Per 2 stebėjimo metus, pacientų, kuriems nustatytas biocheminis ligos recidyvas, procentai grupėse reikšmingai nesiskyrė. Nors šis skirtumas nebuvo reikšmingas, galima pastebėti, kad įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo grupėje ligonių, kurių PSA rodiklis sumažėjo iki 1 ng/ml ir 0,5 ng/ml (nPSA1 ir nPSA05), procentai buvo nežymiai didesni. Šis nereikšmingas skirtumas neturi apčiuopiamos prognozinių vertės, tačiau leidžia galvoti apie didesnę “geografinio nepataikymo” į švitinimo taikinį hipofrakcionuoto spindulinio gydymo metu reikšmę naviko atsakui į šį gydymą. Įprastai frakcionuojant, švitinimo taikinio padėties fiziologiniai pokyčiai (dėl tiesiosios žarnos ir/ar šlapimo pūslės prisipildymo kitimo tarp gydymo frakcijų) yra mažiau reikšmingi, nes

įgyvendinama daug smulkių (1,8–2 Gy) frakcijų per ilgą laiką. Hipofrakcionuojant net kelių didelių (3–4,5 Gy) spindulinio gydymo frakcijų įgyvendinimo netikslumai daug labiau sumažina biologiškai efektyvią dozę navikui. Tokiais atvejais atsako į spindulinį gydymą tikimybė gali sumažėti. Šios problemos galimas sprendimas – tai vaizdais valdoma spindulinė terapija, įplantavus į prostatą radiokontrastines aukso sėklas ir kontroliuojant jų koordinates bei koreguojant gydymo stalo padėtį prieš kiekvieną spindulinio gydymo procedūrą.

Kiti prognoziniai veiksniai – ligonių, kurių PSA rodiklis sumažėjo iki 1 ng/ml ir 0,5 ng/ml (nPSA1 ir nPSA05) per 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos, procentai ir šio rodiklio mažėjimo greitis – taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė kontrolinėje ir tiriamojoje pacientų grupėse (28 pav.) [51].



**28 paveikslas.** Pacientų, kurių PSA sumažėjo iki 1 ng/ml ir 0,5 ng/ml (nPSA1 ir nPSA05) per 12 mėnesių nuo gydymo pabaigos, procentai grupėse. (CFRT – įprastai frakcionuota spindulinė terapija, HFRT – hipofrakcionuota spindulinė terapija).

Kitą vertus, dviejuose randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose minimalus sekimo laikas buvo 5 metai, biocheminių ir klinikinių recidyvų proporcijos ligonių grupėse taip pat nesiskyrė [35, 37]. VUOI tyrimo metu taikyto spindulinio gydymo  $BED_{1,5Gy}$ , realizuojama į prostatos naviką,

buvo didesnė, o ligonių grupės prognoziškai homogeniškesnės nei minėtuose tyrimuose, todėl ilgesnio atsako į gydymą stebėjimo rezultatai gali būti reikšmingi.

Šiandien galima daryti tik preliminarias išvadas – VUOI taikyti mažos ir vidutinės recidyvo rizikos prostatos vėžio išorinio spindulinio gydymo suminės dozės frakcionavimo metodai yra vienodai efektyvūs, vertinant 2 metų biocheminio naviko atsako į gydymą rezultatus. Siekiant padaryti galutines išvadas reikalingas ilgesnis tyrimo pacientų stebėjimo laikas.

## **8. Išvados**

- Taikytas hipofrakcionuotas išorinis lokalaus prostatos vėžio spindulinis gydymas, kurio biologiškai efektyvi dozė, sukelti ankstyvasias spindulines reakcijas ( $\alpha/\beta = 10$  Gy), yra mažesnė nei įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo, nesukėlė daugiau ūminių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų, o jų trukmė buvo mažesnė.
- Taikytas hipofrakcionuotas išorinis lokalus prostatos vėžio spindulinis gydymas, kurio biologiškai efektyvi dozė, sukelti vėlyvasias spindulines reakcijas ( $\alpha/\beta = 3$  Gy), yra tokia pati kaip įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo, nesukėlė daugiau lėtinių tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės spindulinių reakcijų per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį.
- Per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį mažos ir vidutinės recidyvo rizikos priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo efektyvumas, vertinamas PSA rodiklio sumažėjimo dydžiu ir greičiu, yra ne mažesnis nei taikyto įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo.



## 9. Praktinės rekomendacijos

- Tyrinėtas hipofrakcionuoto lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo metodas nesukelia daugiau ūmių ir lėtinių spindulinių reakcijų bei užtikrina pakankamą 2 metų biocheminį naviko atsaką į gydymą, todėl gali būti rekomenduojamas įdiegti į klinikinę praktiką, kaip patogesnis pacientui ir taupantis gydymo įstaigos resursus gydymo metodas.
- Tyrimo ligonių stebėjimo laikas yra pakankamas hipofrakcionuoto lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinio gydymo ūmiams bei lėtiniams pašaliniais poveikiais, bet kol kas per trypas atokiam šio metodo efektyvumui įvertinti, todėl toks gydymas šiuo metu labiau rekomenduojamas ligoniams, kuriems dėl amžiaus ir gretutinių susirgimų numatoma trumpesnė nei 10 metų išgyvenimo trukmė.
- Tyrime nustatyta, kad spindulinio gydymo tiesiosios žarnos dozės-tūrio statistiniai parametrai yra nepriklausomi veiksniai šio organo lėtinio spindulinio pažeidimo rizikai prognozuoti, todėl rekomenduojama hipofrakcionuotą lokalaus priešinės liaukos vėžio spindulinį gydymą taikyti naudojant tikslesnius, moduluoto intensyvumo ir vaizdais valdomos spindulinės terapijos metodus.

## 10. Publikacijos

1. D. Norkus, K. P. Valuckas, A. Miller, A. Plieskienė, J. Kurtinaitis. Neišplitusio priešinės liaukos vėžio hipofrakcionuoto spindulinio gydymo saugumo tyrimas. *Medicina (Kaunas) 2005:41(12);1035-41.*
2. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external beam radiotherapy

for localized prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie* – priimta spausdinti.

3. Norkus D, Miller A, Plieskienė A, Janulionis E, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional conformal external beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma: a report on the first year biochemical response. *Medicina (Kaunas)* 2009;45(6):469-75.

## 11. Literatūros sąrašas

1. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 74-108.
2. Cancer in Lithuania. Incidence and Mortality 2001-2005. 2006; Available from: [http://www.is.lt/cancer\\_reg/](http://www.is.lt/cancer_reg/).
3. Wilt, T.J., et al., Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*, 2008. 148(6): p. 435-48.
4. Hoffman, R.M., et al., Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer*, 2003. 97(7): p. 1653-62.
5. Thompson, I., et al., Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 2007. 177(6): p. 2106-31.
6. Jones, B. and R.G. Dale, Cell loss factors and the linear-quadratic model. *Radiother Oncol*, 1995. 37(2): p. 136-9.
7. Fowler, J.F., The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*, 2005. 44(3): p. 265-76.
8. Haustermans, K. and H.R. Withers, The biological basis of fractionation. *Rays*, 2004. 29(3): p. 231-6.
9. Stewart, F.A., Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *Br J Cancer Suppl*, 1986. 7: p. 280-91.
10. Roberts, S.A. and J.H. Hendry, Time factors in larynx tumor radiotherapy: lag times and intertumor heterogeneity in clinical datasets from four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 45(5): p. 1247-57.

11. Fowler, J.F., et al., Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol*, 2003. 69(2): p. 161-8.
12. Dorr, W., et al., Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(4): p. 911-7.
13. Vargas, C., et al., Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(5): p. 1297-308.
14. Fowler, J.F., et al., What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 56(4): p. 1093-104.
15. Brenner, D.J. and E.J. Hall, Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 43(5): p. 1095-101.
16. Fowler, J., R. Chappell, and M. Ritter, Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(4): p. 1021-31.
17. Wang, J.Z., M. Guerrero, and X.A. Li, How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(1): p. 194-203.
18. Kal, H.B. and M.P. Van Gellekom, How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 57(4): p. 1116-21.
19. Pollack, A., G.K. Zagars, and V.S. Kavadi, Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*, 1994. 74(2): p. 670-8.
20. Brenner, D.J., et al., Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(1): p. 6-13.

21. Collins, C.D., R.W. Lloyd-Davies, and A.V. Swan, Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1991. 3(3): p. 127-32.
22. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(5): p. 1035-41.
23. Livsey, J.E., et al., Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 57(5): p. 1254-9.
24. Kupelian, P.A., et al., Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(4): p. 988-93.
25. Kupelian, P.A., et al., Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68(5): p. 1424-30.
26. Tsuji, H., et al., Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(4): p. 1153-60.
27. Kitamura, K., et al., Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity-modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor-tracking system for prostate cancer: preliminary results of a phase I/II study. *Cancer J*, 2003. 9(4): p. 268-76.
28. Soete, G., et al., Phase II study of a four-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiother Oncol*, 2006. 80(1): p. 78-81.

29. Arcangeli, S., et al., Clinical and dosimetric predictors of acute toxicity after a 4-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: results from a multicentric prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(1): p. 39-45.
30. Ritter, M., et al., Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J*, 2009. 15(1): p. 1-6.
31. Martin, J.M., et al., Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69(4): p. 1084-9.
32. Junius, S., et al., Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiat Oncol*, 2007. 2: p. 29.
33. Madsen, B.L., et al., Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67(4): p. 1099-105.
34. Leborgne, F. and J. Fowler, Acute toxicity after hypofractionated conformal radiotherapy for localized prostate cancer: nonrandomized contemporary comparison with standard fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72(3): p. 770-6.
35. Lukka, H., et al., Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 6132-8.
36. Yeoh, E.E., et al., 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(4): p. 943-55.

37. Yeoh, E.E., et al., Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(4): p. 1072-83.
38. Pollack, A., et al., Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(2): p. 518-26.
39. Dearnaley, D.P., 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(6): p. 475-87.
40. Koper, P.C., et al., Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 43(4): p. 727-34.
41. Cox, J.D., J. Stetz, and T.F. Pajak, Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(5): p. 1341-6.
42. Kattan, M.W., et al., The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(5): p. 1469-74.
43. Peeters, S.T., 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(13): p. 1990-6.
44. Pollack, A., et al., Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(23): p. 3904-11.
45. Zietman, A.L., et al., Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of

- the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294(10): p. 1233-9.
46. Zelefsky, M.J., et al., Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 41(3): p. 491-500.
  47. Eade, T.N., et al., What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68(3): p. 682-9.
  48. Kupelian, P.A., et al., Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason  $\leq$  6, and pretreatment prostate-specific antigen  $\leq$  10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(3): p. 621-5.
  49. Pollack, A., et al., Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *J Urol*, 2004. 171(3): p. 1132-6.
  50. Smit, W.G., et al., Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 18(1): p. 23-9.
  51. Norkus, D., et al., [A preliminary safety study of hypofractionated radiotherapy for local prostate cancer]. *Medicina (Kaunas)*, 2005. 41(12): p. 1035-41.
  52. Rezvani, M., et al., Sensitivity of human squamous cell carcinoma of the larynx to fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*, 1993. 66(783): p. 245-55.
  53. Chappell, R., et al., Further analysis of radiobiological parameters from the First and Second British Institute of Radiology randomized studies of larynx/pharynx radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33(2): p. 509-18.
  54. Bentzen, S.M., et al., Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol*, 1989. 16(3): p. 169-82.



55. Timmerman, R.D. and M. Mendonca, In regard to Donaldson et al: results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma-a report from the IRSG. *IJROBP* 2001;51:718-728. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(5): p. 1579-80; author reply 1580.
56. Beckendorf, V., et al., The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 60(4): p. 1056-65.
57. Ryu, J.K., et al., Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(4): p. 1036-46.
58. Robertson, C., et al., Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 40(2): p. 319-29.
59. Maciejewski, B., et al., [Use of biological isodoses "isobioGy-2" in evaluating the response of tumor and normal tissues to fractionated irradiation]. *Nowotwory*, 1988. 38(4): p. 241-50.
60. Harrison, D., et al., Hypofractionation reduces the therapeutic ratio in early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 15(2): p. 365-72.

## **12. Priedai**

### **1 priedas**

#### **VILNIAUS UNIVERSITETO ONKOLOGIJOS INSTITUTO KLINIKINIO TYRIMO**

**“HIPOFRAKCIONUOTA PROSTATOS VĖŽIO SPINDULINĖ TERAPIJA”**

#### **ASMENS INFORMAVIMO BEI INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA**

**(Versija 1, 2004-08-23)**

Gerbiamas paciente, jums diagnozuotas priešinės liaukos (toliau – prostatos) vėžys, apsiribojęs prostata ar/ir peraugęs šio organo kapsulę – I-a, II-a arba III-a šio susirgimo stadija. Norime jus informuoti, kad tai lėtai progresuojantis piktybinis susirgimas, dažniausiai susijęs su sėkmingu radikaliu gydymu ir palankia prognoze. Pagrindiniai prostatos vėžio radikalaus gydymo metodai – tai operacinis ir spindulinis gydymas. Šių gydymo metodų rezultatai yra panašūs. Kitas, pagalbinis, gydymo metodas – hormonoterapija – tai gydymas vaistais, blokuojančiais vyriškų hormonų androgenų išsiskyrimą organizme. Taikant ar derinant minėtus gydymo metodus, dažnai pavyksta pagydyti šią ligą ar pasiekti ilgalaikę jos remisiją.

Jeigu dėl tam tikrų priežasčių jums nerekomenduojamas operacinis gydymas (didelė operacijos rizika, arba jūs pats atsisakėte jos), radikali spindulinė terapija yra optimaliausias gydymo metodas. Jos tikslas – apšvitinti prostatos naviką (dažniausia visą prostatą) jonizuojančios spinduliuotės doze ir ją sunaikinti.

Kaip ir daugelis vėžio gydymo metodų, šiuolaikinė spindulinė terapija turi keletą pašalinių reiškinių – spindulinių reakcijų. Jos atsiranda todėl, kad taikant prostatos radikalią spindulinę terapiją, dažnai nepavyksta visiškai

išvengti greta prostatos esančių organų – tiesiosios žarnos ar/ir šlapimo pūslės – apšvitinimo. Šie organai apšvitinami nepalyginamai mažesne jonizuojančių spindulių doze nei pats navikas, todėl lengvos ankstyvos spindulinės reakcijos gydymo metu pasireiškia 80 proc. pacientų. Gali padažnėti šlapinimasis ir tuštinimasis, jie tapti skausmingi, iš tiesiosios žarnos skirtis gleivės, kartais su kraujo priemaiša. Šios ankstyvos spindulinės reakcijos dažniausia būna toleruojamos paciento neskiriant jokio papildomo gydymo. Sunkesnės ankstyvos spindulinės reakcijos, varginančios pacientą, atsiranda tik 7-8 proc. atvejų. Joms pasireiškus, tenka laikinai nutraukti spindulinį gydymą. Pertraukos gydyme dažniausia pakanka minėtoms reakcijoms nurimti, net neskiriant jokio papildomo gydymo.

Vėlyvos spindulinės reakcijos pasireiškia taip pat kaip ir ankstyvosios, bet daug vėliau – po pusės, vienerių, dviejų ar daugiau metų. Jos yra retesnės ir pasireiškia lengva forma – iki 20 proc., sunkesne – 5 proc. atvejų.

Jei sutinkate, kad jums būtų taikoma prostatos vėžio radikali spindulinė terapija, siūlome jums dalyvauti VUOI organizuotame klinikiniame tyrime „Randomizuotas III-os fazės klinikinis tyrimas, palyginantis įprastos ir hipofrakcionuotos lokalaus prostatos vėžio spindulinės terapijos įtaką naviko kontrolei bei šių metodų toksiškumą“. Perskaitę ir pasirašę šį paciento informavimo ir informuoto paciento sutikimo formą, jus, atsitiktinės pasirinkties būdu, būsite įtrauktas į vieną iš dviejų minėto klinikinio tyrimo šakų:

1. Jums bus taikoma įprastinė radikali spindulinė terapija, kurios metu prostata ir sėklinių pūslelių pagrindas bus apšvitinti 37 kartus vienkartinė 2.0 Gy doze. Suminė dozė bus 74 Gy. Gydymas užtruks 7 savaites ir 2 dienas, jei dėl spindulinių reakcijų neteks padaryti pertraukos. Gydytis (švitintis) reikės kiekvieną darbo dieną VUOI aukštųjų energijų spindulinės terapijos skyriuje.

2. Jums bus taikoma hipofrakcionuota (stambiafrakcinė) radikali spindulinė terapija, kurios metu prostata ir sėklinių pūslelių pagrindas bus apšvitinti 17 kartų – 13 kartų vienkartinė 3.0 Gy ir 4 kartus 4.5 Gy doze. Suminė dozė bus 57 Gy, o gydymas truks 4 savaites ir 2 dienas.

Antruoju, hipofrakcionuotu, gydymo metodu, navikas bus pašvitintas didesne biologine sumine spindulinės terapijos doze (82 Gy), o biologinė dozė ankstyvosioms spindulinėms reakcijoms sukelti bus mažesnė, vėlyvosiom – tokia pat kaip ir įprastai frakcionuojant.

Klinikinio tyrimo tikslas – įrodyti, kad per trumpesnę ir „intensyvesnę“ spindulinės terapijos kursą galima saugiai realizuoti didesnę biologinę jonizuojančių spindulių dozę, nepadidinant, o gal net sumažinant spindulių reakcijų skaičių.

Jūs turėsite vienodą galimybę patekti į įprastinės ir hipofrakcionuotos spindulinės terapijos grupę. Apie tai šio tyrimo tyrėjai sužinos ir jums praneš tik pirmosios spindulinės terapijos procedūros dieną.

Jei sutiksite dalyvauti klinikiniame tyrime, jums reikės per 5 metus nuo spindulinės terapijos pradžios reguliariai lankytis pas tyrimo tyrėjus, jums bus imamas kraujas iš venos PSA tyrimui, įvertinamos galimos spindulinės reakcijos ir jų laipsnis. Iš viso jums teks apsilankyti 28 kartus – kasdien gydymo metu, kas 3 mėnesiai po gydymo 2 metus ir kas 6 mėnesiai likusius 3 metus.

Šio klinikinio tyrimo metu surinkti ir apibendrinti duomenys bus panaudoti mokslinėms publikacijoms bei pranešimams mokslinėse konferencijose. Niekur nebus skelbiami jūsų asmeniniai duomenys - tyrėjai garantuoja anonimiškumą.

Jei dalyvausite šiame klinikiniame tyrime, jums dažniau nei įprasta bus atliekamos spindulinės terapijos kokybę užtikrinančios procedūros – jonizuojančių spindulių pluoštų verifikacinės rentgeno nuotraukos ir tai nesukels jums papildomų nepatogumų.

Jūs turėsite teisę bet kada nutraukti savo dalyvavimą klinikiniam tyrimui ir dėl to jums nebus atsakoma reikalingo gydymo.

Jei nesutiksite dalyvauti klinikiniam tyrimui, jums bus skiriamas reikalingas gydymas įprasta VUOI tvarka.

Jūsų informacijos pacientui ir informuoto sutikimo lapo viena kopija bus atiduota jums, o kita saugoma VUOI klinikinio tyrimo „Radomizuotas III-os fazės klinikinis tyrimas, palyginantis įprastos ir hipofrakcionuotos lokalaus prostatos vėžio spindulinės terapijos įtaką naviko kontrolei bei šių metodų toksiškumą“ centrinėje byloje.

Lietuvos bioetikos komiteto tel.: (8 5) 212 45 65

**Susipažinau su aukščiau pateikta informacija, tyrėjas atsakė į papildomus mano klausimus, sutinku dalyvauti šiame klinikiniam tyrimui:**

Paciento Vardas/Pavardė/Parašas \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Tyrėjas Darius Norkus \_\_\_\_\_ tel.: 861551402

Pagrindinis tyrėjas Prof. Konstantinas Povilas Valuckas \_\_\_\_\_

**2 priedas.** RTOG/EORTC ūmių spindulinių reakcijų simptomų vertinimo kriterijai.

Laipsnis	0	1	2	3	4
Vertinimo kriterijai	Jokių tuštanimosi pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją.	Padažnėjęs tuštanimasis ar su tiesiąja žarna susijęs diskomfortas nereikalaujantis medikamentinio gydymo.	Viduriavimas reikalaujantis medikamentinio gydymo ar/ir gleivėtos išskyros iš tiesiosios žarnos kada nereikalingas sauskelnių naudojimas ar/ir tiesiosios žarnos ar pilvo skausmai reikalaujantis gydymo analgetikais.	Viduriavimas reikalaujantis papildomos parenterinės terapijos ar/ir gausios gleivėtos ar kraujingos išskyros kada reikalingos sauskelnės ar/ir rentgenologiškai stebimas išpūstas žarnynas.	Ūmus ar poūmis žarnyno nepraeinamumas, fistulė ar perforacija ar/ir kraujavimas reikalaujantis transfuzijos ar/ir pilvo skausmai ar tenezmai reikalaujantys dekompresijos dujų vamzdeliu ar klizmavimo.

**7 lentelė.** Ūmių GI spindulinių reakcijų vertinimo kriterijai \*.

Laipsnis	0	1	2	3	4
Vertinimo kriterijai	Jokių šlapinimosi pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją.	Dvigubai dažnesnis šlapinimasis ar nokturija nei prieš spindulinę terapiją ar/ir dizurija, imperatyvus noras šlapintis nereikalaujantis medikamentinio gydymo.	Šlapinimosi dažnis ar nokturija rečiau nei kas 1 valandą. Dizurija, imperatyvus noras šlapintis, šlapimo pūslės spazmas reikalaujantis lokalių anestetikų.	Dažnas šlapinimasis su imperatyviu noru šlapintis ir nokturija kas valandą ar dažniau ar/ir dizurija, dubens skausmai ar šlapimo pūslės spazmai reikalaujantis reguliaraus narkotinių analgetikų vartojimo ar/ir hematurija su ar be krešulių pasišalinimo.	Transfuzijos reikalaujanti hematurija ar/ir ūmi šlapimo pūslės obstrukcija dėl krešulių pasišalinimo ar/ir išopėjimas ar nekrozė.

**8 lentelė.** Ūmių GU spindulinių reakcijų vertinimo kriterijai \*.

\* - Bet kokia spindulinės terapijos ankstyva reakcija tapusi mirties priežastimi, vertinama 5 RTOG/EORTC laipsniu.

**3 priedas:** Ūmių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų simptomų klausimynas:

1. Tuštinimosi dažnumas ar/ir viduriavimas:

1.1. Kiek kartų per parą ligonis tuština?

1.2. Ar ligonis tuština dažniau nei prieš spindulinį gydymą?

1.3. Ar ligonis tuština dažniau nei prieš 1 savaitę?

1.4. Ar ligonis viduriuoja?

1.5. Jei į 1.4. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis viduriuoja dažniau nei prieš 1 savaitę?

1.6. Jei į 1.4. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis vartoja vaistus nuo viduriavimo?

1.7. Jei į 1.4. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo viduriavimo jam reikalingi?

1.8. Jei į 1.6. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo viduriavimo jam padeda?

2. Skausmas:

2.1. Ar ligonis jaučia skausmą tiesiojoje žarnoje arba/ir pilve, kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?

2.2. Jei į 2.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar šis skausmas stipresnis nei prieš 1 savaitę?

2.3. Jei į 2.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis vartoja vaistus nuo šio skausmo?

2.4. Jei į 2.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo šio skausmo jam reikalingi?

- 2.5. Jei į 2.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis jaučia skausmą tiesiojoje žarnoje arba/ir pilve vartodamas vaistus nuo skausmo?
3. Išmatų nelaikymas:
- 3.1. Ar ligonis jaučia staiga atsirandantį stiprų norą tuštintis (skubumą), kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
- 3.2. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar tuštinimosi skubumas dažnesnis nei prieš 1 savaitę?
- 3.3. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar nebuvo įvykio (-ių), kada ligoniui nepavyko sulaikyti išmatų?
- 3.4. Jei į 3.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl išmatų nelaikymo ligonis naudoja sauskelnes?
- 3.5. Jei į 3.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad dėl išmatų nelaikymo jam būtinos sauskelnės?
4. Gleivėtos ar/ir kraujingos išskyros iš tiesiosios žarnos:
- 4.1. Ar ligonis pastebėjo gleivėtas išskyras pasituštinus?
- 4.2. Ar ligonis pastebėjo gleivėtas išskyras iš tiesiosios žarnos tarp tuštininęsi?
- 4.3. Jei į 4.1. ir/ar 4.2. klausimus atsakymas teigiamas – ar gleivėtų išskyrų iš tiesiosios žarnos daugiau nei prieš 1 savaitę?
- 4.4. Jei į 4.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl gleivėtų išskyrų ligonis naudoja sauskelnes arba/ir mano, kad šios priemonės jums būtinos?
- 4.5. Jei į 4.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad dėl gleivėtų išskyrų jam būtinos sauskelnės?
- 4.6. Ar ligonis pastebėjo kraujo išmatose?
- 4.7. Jei į 4.5. klausimą atsakymas teigiamas – ar kraujo išmatose daugiau arba/ir kraujas išmatose pastebimas dažniau nei prieš 1 savaitę?
5. Kiti simptomai (diskomfortas):



- 5.1. Ar ligonis patiria nepilno pasituštinimo jausmą, kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
- 5.2. Jei į 5.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar šis jausmas stipresnis nei prieš 1 savaitę?
- 5.3. Ar ligonis patiriate bet koki kitą su tiesiąja žarna susijusį simptomą, kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
- 5.4. Jei į 5.3 klausimą atsakymas teigiamas – ar šis simptomas labiau išreikštas (stipresnis) nei prieš 1 savaitę?

**4 priedas:** Ūmių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų simptomų klausimynas:

1. Šlapinimosi dažnumas:

- 1.1. Kiek kartų per dieną ligonis šlapinasi?
- 1.2. Ar ligonis šlapinasi dažniau nei prieš spindulinį gydymą?
- 1.3. Jei į 1.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar šlapinimosi dažnis dvigubai dažnesnis nei prieš spindulinį gydymą?
- 1.4. Jei į 1.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis šlapinasi dažniau nei kas 1 valandą?
- 1.5. Jei į 1.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis šlapinasi dažniau nei prieš 1 savaitę?
- 1.6. Jei į 1.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu padažnėjusio šlapinimosi ligonis vartoja vaistus?
- 1.7. Jei į 1.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad dėl spindulinio gydymo metu padažnėjusio šlapinimosi jam reikalingas gydymas vaistais?
- 1.8. Jei į 1.6. klausimą atsakymas teigiamas – ar vaistai nuo padažnėjusio šlapinimosi ligoniui padeda?

2. Naktinis šlapinimasis:

- 2.1. Kiek kartų per naktį ligonis šlapinasi?
- 2.2. Ar nakčia ligonis šlapinasi dažniau nei prieš spindulinį gydymą?
- 2.3. Jei į 2.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar naktinio šlapinimosi dažnis dvigubai dažnesnis nei prieš spindulinį gydymą?
- 2.4. Jei į 2.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis nakčia šlapinasi dažniau nei kas 1 valandą?
- 2.5. Jei į 2.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar naktinis šlapinimasis dažnesnis nei prieš 1 savaitę?
- 2.6. Jei į 2.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu padažnėjusio naktinio šlapinimosi ligonis vartoja vaistus?
- 2.7. Jei į 2.2. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad dėl spindulinio gydymo metu padažnėjusio naktinio šlapinimosi jam reikalingas gydymas vaistais?
- 2.8. Jei į 2.6. klausimą atsakymas teigiamas – ar vaistai nuo padažnėjusio naktinio šlapinimosi ligoniui padeda?
3. Šlapinimosi skausmas:
  - 3.1. Ar ligonis jaučia skausmą prieš šlapinimąsi, šlapinantis ar po šlapinimosi (šlapinimosi skausmą)?
  - 3.2. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar šis šlapinimosi skausmas yra didesnis nei prieš spindulinį gydymą?
  - 3.3. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar šis šlapinimosi skausmas yra didesnis nei prieš 1 savaitę?
  - 3.4. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skausmo ligonis vartoja lokalius nuskausminančius vaistus?
  - 3.5. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skausmo ligonis vartoja nenarkotinius nuskausminančius vaistus?

- 3.6. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skausmo ligonis vartoja narkotinius nuskausminančius vaistus?
- 3.7. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skausmo jam reikalingi?
- 3.8. Jei į 3.4, 3.5, 3.6. klausimą atsakymas teigiamas – ar vaistai nuo šlapinimosi skausmo ligoniui padeda?
4. Šlapinimosi skubumas, šlapimo nelaikymas:
  - 4.1. Ar ligonis jaučia greitai atsirandantį ir stiprų norą šlapintis?
  - 4.2. Jei į 4.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar toks šlapinimosi skubumas yra didesnis arba dažnesnis nei prieš spindulinį gydymą?
  - 4.3. Jei į 4.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar toks šlapinimosi skubumas yra didesnis arba dažnesnis nei prieš 1 savaitę?
  - 4.4. Jei į 4.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar dėl spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skubumo ligonis vartoja vaistus?
  - 4.5. Jei į 4.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo spindulinio gydymo metu atsiradusio arba sustiprėjusio šlapinimosi skubumo jam reikalingi?
  - 4.6. Jei į 4.4. klausimą atsakėte teigiamai – ar vaistai nuo šlapinimosi skubumo ligoniui padeda?
5. Kraujavimas:
  - 5.1. Ar ligonis pastebėjo kraujo ar/ir kraujo krešulių šlapime?
  - 5.2. Jei į 5.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar kraujo ar/ir kraujo krešulių šlapime ligonis pastebi daugiau arba/ir dažniau nei prieš spindulinį gydymą?
  - 5.3. Jei į 5.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar kraujo ar/ir kraujo krešulių šlapime ligonis pastebi daugiau arba/ir dažniau nei prieš 1 savaitę?

6. Kiti simptomai:

6.1. Ar ligonio nevargina apsunkintas šlapinimasis?

6.2. Ar nebuvo įvykio (-ių), kada ligoniui susilaikė šlapimas (nepavyko pasišlapinti)?

**5 priedas.** Modifikuoti LENT-SOMA lėtinių spindulinių reakcijų simptomų vertinimo kriterijai.

Simptomas/ Laipsnis	0	1	2	3	4
Tuštini mosi dažnumas	≤1 x /dieną	2-3 x /dieną	4-8 x /dieną	>8 x /dieną	nekontroliuoja mas
Viduriavimas	nėra	nereikia medikamentų	vidutinis (reikia medikamentų)	išreikštas (nepakankama i kontroliuojamas medikamentais)	nekontroliuoja mas
Skausmas	nėra	nedidelis (atsitiktinis ir minimalus)	vidutinis (praeinantis ir toleruotinas)	išreikštas (nepastovus bet intensyvus)	pastovus ir intensyvus
Gleivėtos išskyros	nėra	kartą per mėnesį	kartą per savaitę	beveik kiekvieną dieną	kiekvieną kartą
Tuštini mosi skubumas (išmatų nelaikymas)	kai tualetas pasiekiamas	iki valandos	minutės	nedelsiant	išmatų nelaikymo atvejai
Kraujavimas	nėra	kartą per mėnesį	kartą per savaitę	beveik kiekvieną dieną	gausus kraujavimas

**9 lentelė.** Vėlyvųjų GI spindulinių reakcijų vertinimo kriterijai.

Simptomas/ Laipsnis	0	1	2	3	4
Šlapinimosi dažnumas dienos metu	>4 valandos	kas 3-4 valandos	kas 2-3 valandos	kas 1-2 valandos	dažniau nei kas valandą
Nokturija	>4 valandos	kas 3-4 valandos	kas 2-3 valandos	kas 1-2 valandos	dažniau nei kas valandą
Hematurija	nėra	kartą per mėnesį	kartą per savaitę	beveik kiekvieną dieną	kiekvieną kartą
Šlapinimosi skubumas (šlapimo nelaikymas)	kai tualetas pasiekiamas	iki valandos	minutės	nedelsiant	šlapimo nelaikymo atvejai
Dizurija	nėra	nedidelė (atsitiktinė ir minimali)	vidutinė (praeinanti ir toleruotina)	išreikšta (nepastovi bet intensyvi)	pastovi ir intensyvi

**10 lentelė.** Vėlyvųjų GI spindulinių reakcijų vertinimo kriterijai.

Vėlyvosios GI ir GU spindulinės reakcijos buvo įvertintos prieš gydymą ir vėliau kas 3 mėnesiai, pradedant 6 mėnesiu po spindulinio gydymo.

**6 priedas.** Lėtinių tiesiosios žarnos ir analinio kanalo spindulinių reakcijų simptomų klausimynas.

1. Tuštinimosi dažnumas:

- 1.1. Kiek kartų per dieną ligonis tuština -  $\leq 1$ , 2-3, 4-8,  $> 8$  ar labai dažnai (10 ir daugiau)?
- 1.2. Ar ligonis tuština dažniau, nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?

2. Viduriavimas:

- 2.1. Ar ligonis viduriuoja?
- 2.2. Jei į 2.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis viduriuoja dažniau, nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?

- 2.3. Jei į 2.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis vartoja vaistus nuo viduriavimo?
  - 2.4. Ar ligonis mano, kad vaistai nuo viduriavimo jam reikalingi?
  - 2.5. Jei į 2.3. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo viduriavimo jam padeda?
3. Skausmas:
- 3.1. Ar ligonis jaučia skausmą tiesiojoje žarnoje arba/ir pilve, kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
  - 3.2. Jei atsakymas į 3.1. klausimą teigiamas – ar šis skausmas stipresnis, nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 3.3. Jei atsakymas į 3.1. klausimą teigiamas – ar šis skausmas atsitiktinis ir minimalus, praeinantis ir toleruotinas, nepastovus bet intensyvus, ar pastovus ir intensyvus?
  - 3.4. Ar ligonis vartoja vaistus nuo skausmo?
  - 3.5. Ar ligonis mano, kad vaistai nuo skausmo jam reikalingi?
  - 3.6. Jei 3.4. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo skausmo jam padeda?
4. Gleivėtos išskyros:
- 4.1. Ar ligonis pastebėjo gleivėtas išskyras pasituštinus?
  - 4.2. Ar ligonis pastebėjo gleivėtas išskyras iš tiesiosios žarnos tarp tuštinių?
  - 4.3. Jei į 4.1. ir/ar 4.2. klausimus atsakymas teigiamas – ar gleivėtų išskyrų iš tiesiosios žarnos daugiau nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 4.4. Jei į 4.1. ir/ar 4.2. klausimus atsakymas teigiamas – kaip dažnai ligonis pastebi gleivėtas išskyras (kartą per mėnesį, savaitę, beveik kiekvieną dieną, kiekvieno tuštinosi metu)?
5. Išmatų nelaikymas:

- 5.1. Ar ligonis jaučia staiga atsirandantį stiprų norą tuštintis (skubumą), kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
  - 5.2. Jei atsakymas į 5.1. klausimą teigiamas – ar šis simptomas dažnesnis arba/ir stipresnis nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 5.3. Jei atsakymas į 5.1. klausimą teigiamas – kiek laiko ligonis gali išbūti nesituštinęs (iki valandos, minutes, turi pasituštinti nedelsiant)?
  - 5.4. Jei į 5.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar nebuvo įvykio (-ių), kada ligoniui nepavyko sulaikyti išmatų?
6. Kraujavimas:
- 6.1. Ar ligonis pastebėjo kraujo išmatose?
  - 6.2. Jei atsakymas į 6.1. klausimą teigiamas – ar kraujavimas gausesnis arba/ir dažnesnis nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 6.3. Jei atsakymas į 6.1. klausimą teigiamas – kaip dažnai ligonis pastebi kraują išmatose (kartą per mėnesį, savaitę, beveik kiekvieną dieną, kiekvieno tuštinimosi metu ir gausiai)?

**7 priedas.** Lėtinių šlapimo pūslės ir šlaplės spindulinių reakcijų simptomų klausimynas.

1. Šlapinimosi dažnumas dieną:
  - 1.1. Ar ligonis šlapinasi dieną dažniau nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 1.2. Kaip dažnai ligonis šlapinasi dienos metu (rečiau nei kas 4 valandos, kas 3-4 valandos, kas 2-3 valandos, kas 1-2 valandos, dažniau nei kas 1 valandą)?
2. Naktinis šlapinimasis:

- 2.1. Ar ligonis šlapinasi nakčia dažniau nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 2.2. Kaip dažnai ligonis šlapinasi nakčia (rečiau nei kas 4 valandos, kas 3-4 valandos, kas 2-3 valandos, kas 1-2 valandos, dažniau nei kas 1 valanda)?
3. Hematurija:
- 3.1. Ar ligonis pastebėjo kraujo ar/ir kraujo krešulių šlapime per laikotarpį nuo praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją?
  - 3.2. Jei į 3.1. klausimą atsakymas teigiamas – kaip dažnai ligonis pastebėjo kraujo ar/ir kraujo krešulių šlapime (kartą per mėnesį, savaitę, beveik kiekvieną dieną, kiekvieno šlapinimosi metu)?
4. Šlapinimosi skubumas, šlapimo nelaikymas:
- 4.1. Ar ligonis jaučia greitai atsirandantį ir stiprų norą šlapintis?
  - 4.2. Jei atsakymas į 4.1. klausimą teigiamas – ar šis simptomas dažnesnis arba/ir stipresnis nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 4.3. Jei atsakymas į 4.1. klausimą teigiamas – kiek laiko ligonis gali išbūti nesišlapinęs (iki valandos, minutes, turi pasišlapinti nedelsiant)?
  - 4.4. Jei į 4.1. klausimą atsakymas teigiamas – ar nebuvo įvykio (-ių), kada ligoniui nepavyko sulaikyti šlapimo?
5. Šlapinimosi skausmas:
- 5.1. Ar ligonis jaučia skausmą prieš šlapinimąsi, šlapinantis ar po šlapinimosi, kurio nebuvo prieš spindulinį gydymą?
  - 5.2. Jei atsakymas į 5.1. klausimą teigiamas – ar šis skausmas stipresnis, nei praėjusio vizito pas klinikinio tyrimo tyrėją metu?
  - 5.3. Jei atsakymas į 5.1. klausimą teigiamas – ar šis skausmas atsitiktinis ir minimalus, praeinantis ir toleruotinas, nepastovus bet intensyvus, ar pastovus ir intensyvus?
  - 5.4. Ar ligonis vartoja vaistus nuo skausmo?



- 5.5. Ar ligonis mano, kad vaistai nuo skausmo jam reikalingi?
- 5.6. Jei 5.4. klausimą atsakymas teigiamas – ar ligonis mano, kad vaistai nuo skausmo jam padeda?