

## PROBLEM OPTIMALNEGA OBSEVANJA KOŽNEGA RAKA

## THE PROBLEM OF OPTIMAL IRRADIATION IN SKIN CANCER

Kuhelj J.

**Abstract** — The author has established that from a retrospective study it is not possible to find out the optimal time-dose relationship. He suggests a prospective study in which the patients would be irradiated with different randomly chosen level of doses and number of fractions. After that it would be possible to determine the optimal number of fractions and level of doses which would provide the best treatment results.

**UDC:** 616.5-006.04:615.849.5

**Key words:** skin neoplasms-radiotherapy, radiotherapy dosage

**Orig. sc. paper**

**Radiol. Jugosl.** 19(1) 113—116, 1985

**Uvod** — Pravilen odnos med dozo in časom je pomemben dejavnik pri obsevanju karcinomov. Že pred Strandquistovo objavo študije optimalnega odnosa med dozo in časom so opazovali pri različno frakcioniranem obsevanju različne spremembe na tkivu (2). Strandquist je na podlagi študije velikega števila bolnikov, obsevanih zaradi kožnega raka, poskušal najti v retrospektivni študiji optimalen, to je takšen odnos med višino doze in številom frakcij, s katerim bi ozdravil največje število bolnikov in pri tem najmanj poškodoval zdravo tkivo (7). Za njim poročajo o rezultatih podobnih študij vrste avtorjev (1, 3). Rezultati vseh študij so med seboj primerljivi.

Leta 1974 smo v retrospektivni študiji (4) pri naših bolnikih ugotovili, da je odnos med dozo in časom bolj zapleten, kot smo predvidevali. Poleg višine doze in števila frakcij se je nakazala vrsta dejavnikov, ki so vplivali na uspeh in estetske posledice obsevanja. Zato smo se leta 1977 (5) v obsežnejši retrospektivni študiji ponovno posvetili problematiki odnosa med dozo in časom. Na podlagi te študije rezultatov obsevanja bolnikov s kožnim rakom smo

poskušali poiskati optimalno in izoeffektno premico, ki bi med seboj povezovala različne režime obsevanja.

**Material in metode** — V retrospektivno študijo smo zajeli 758 bolnikov, ki so bili obsevani zaradi kožnega raka na Onkološkem inštitutu ali na Dermatološki kliniki v Ljubljani od leta 1963 do vključno leta 1973. Izbrali smo bolnike, pri katerih so bili izpolnjeni naslednji pogoji:

— Kožni rak je moral biti histološko verificiran, morali so biti znani podatki o velikosti obsevanega polja, energiji žarkov, številu frakcij, višini dnevne in skupne doze; vsi bolniki so morali biti redno periodično kontrolirani in imeti pri kontroli tri leta po končanem obsevanju opis kanceroidnega učinka obsevanja.

Od tako izbranih bolnikov je imelo samo 362 opisane estetske rezultate obsevanja.

Podatke o tako zbranih bolnikih smo prenesli v računalnik.

Uporabili smo programski paket SPSS.

697 ozdravljenih primerov in 62 z nekrozo po obsevanju smo prostorsko razvrstili v korelacijske grafikone po višini aplicira-

ne doze in številu frakcij. Povezanost med višino doze in številom frakcij pri ozdravljenih primerih in pri tistih z nekrozo po obsevanju smo prikazali z regresijskimi premicami. Medsebojno odvisnost med spremenljivkami doze in števila frakcij smo testirali s Pearsonovim korelacijskim koeficientom. Regresijsko premico za ozdravljene primere in za tiste z nekrozo smo izračunali po formuli:

$$Y = A + B \times X,$$

pri čemer je predstavljalo A sečišče regresijske premice z ordinatno osjo, B pa naklon regresijske premice.

Ker je Strandquist dobil boljšo linearno zvezo med logaritmom doze in logaritmom števila frakcij, smo tudi mi poiskali regresijsko premico še tako:

$$\log Y = A^- + B^- \times \log X,$$

pri čemer pomeni  $A^-$  sečišče regresijske premice z ordinatno osjo,  $B^-$  pa naklon regresijske premice.

**Rezultati** — Pri ozdravljenih bolnikih je v linearni razvrstitvi znašal Pearsonov korelacijski koeficient R 0,41, stopnja značilnosti 0,00001, pri regresijski premici Y je vrednost A znašala 51,6, naklon B pa je znašal 1,37 (diagram 1).

Pri enako razvrščenih bolnikih z nekrozo po obsevanju smo v linearnem sistemu našli korelacijski koeficient R 0,58, signifikanca je znašala 0,00001, vrednost A je znašala 53m57, naklon B pa 2,05.

Pri ozdravljenih bolnikih in tistih z nekrozo, razvrščenih v korelacijske grafikone v logaritmičnem sistemu, pa smo našli pri ozdravljenih bolnikih korelacijski koeficient R 0,26, signifikanco 0,00001, vrednost  $A^-$  je znašala 1,71, naklon  $B^-$  pa je znašal 0,07 (diagram 2).

Pri bolnikih z nekrozo po obsevanju pa je znašal korelacijski koeficient R 0,35, signifikanca 0,003, vrednost  $A^-$  je znašala 1,74, naklon  $B^-$  pa 0,09.

**Diskusija** — Po naši presoji tako dobljene regresijske premice ne pomenijo optimalnega režima obsevalnega zdravljenja kožnega karcinoma. Radioterapevti smo namreč določili število frakcij in višino doze, to je režim obsevanja za posamezne bolni-

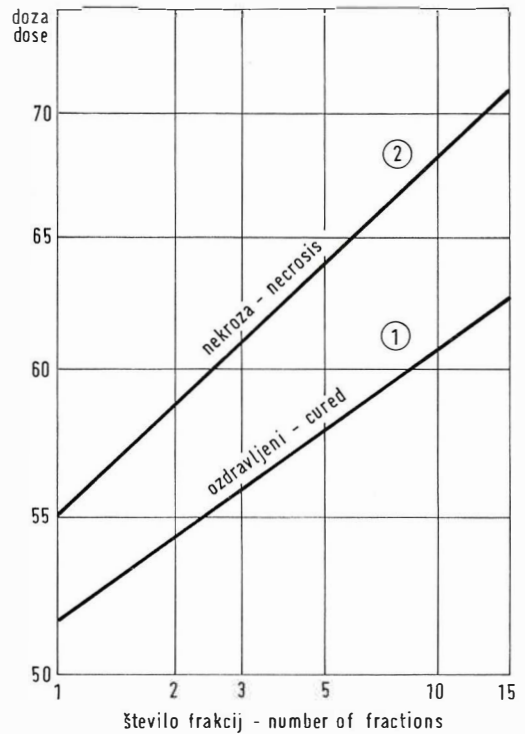


Diagram 1 — Regresijski premici ozdravljenih bolnikov in tistih z nekrozo, obsevanih zaradi kožnega raka in razporejenih v linearnem sistemu. Doza v  $R \times 100$

Diagram 1 — The regression curves in irradiated skin cancer cases that have been cured and those with necrosis, distributed according to the linear system. Dose in  $R \times 100$

ke tako, da bi imel ozdravljen bolnik po našem mnenju največjo možnost ozdravitve z najmanjšo estetsko okvaro.

S tem, da smo bolnike obsevali po vnaprej določenem, po našem mnenju najboljšem režimu obsevanja, smo seveda vnaprej določili tudi lego in naklon regresijske premice pri ozdravljenih bolnikih in tistih z nekrozo. Ker način obsevanja ni bil slučajen, ampak je bil vnaprej določen, regresijske premice pri tako razvrščenih bolnikih verjetno niso optimalne, ampak kažejo samo večjo ali manjšo uspešnost radioterapevta pri izboru režima obsevanja.

Če bi vse bolnike obsevali z enakimi režimi, kot jih je uporabil Strandquist, bi verjetno tudi v naši študiji dobili rezultate, ki bi bili primerljivi rezultatom njegove študi-

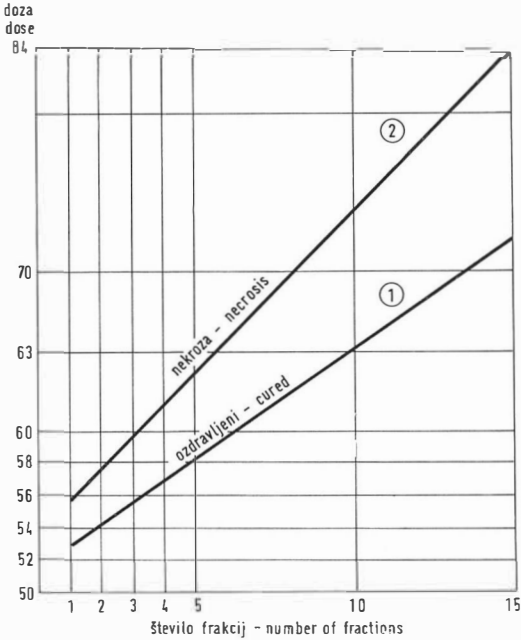


Diagram 2 — Regresijski premici ozdravljenih bolnikov in tistih z nekrozo, obsevanih zaradi kožnega raka in razporejenih v logaritmičnem sistemu. Doza v  $R \times 100$

Diagram 2 — The regression curves in irradiated skin cancer cases that have been cured and those with necrosis, distributed according to the log system. Dose in  $R \times 100$

je. Ker pa tega nismo storili, naši rezultati odstopajo (diagram 3).

Naše regresijske premice niso izoeftne. V predhodni študiji (6) smo s  $\chi^2$  testom ugotovili, da je uspeh zdravljenja pri enkrat oziroma dvakrat obsevanih bolnikih statistično značilno različen. Regresijske premice, ki smo jih našli, torej niso izoeftne.

Pri bolnikih z nekrozo vidimo, da leži premica višje, kar pomeni, da je nastopila nekroza češče pri višji dozi. Le-ta bolj odstopa od premice pri ozdravljenih bolnikih pri večkratnem obsevanju, medtem ko je pri enkratnem obsevanju razlika majhna. Do podobnih zaključkov so prišli tudi drugi avtorji (1, 2, 3, 7).

Naše mnenje glede pomena z retrospektivno študijo dobljenih regresijskih premic torej soglaša z mnenjem Strandquista, ne soglaša pa z mnenjem drugih avtorjev (1, 3), ker smo ugotovili:

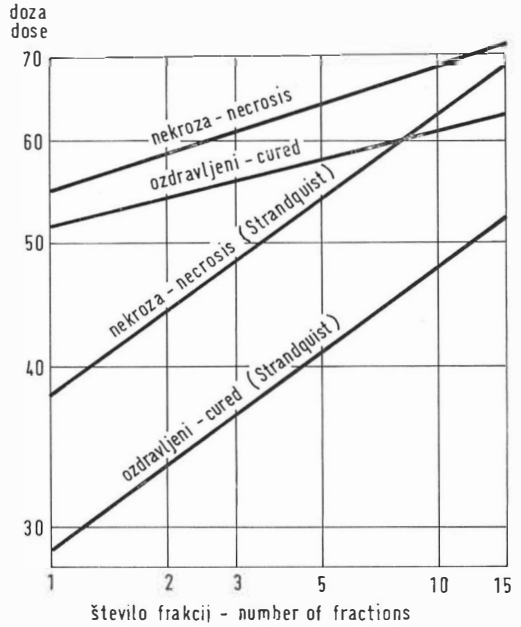


Diagram 3 — Primerjava Strandquistovih in naših regresijskih premic ozdravljenih bolnikov in tistih z nekrozo, obsevanih zaradi kožnega raka in razporejenih v dvojnem logaritmičnem sistemu. Doza v  $R \times 100$

Diagram 3 — Comparison of Strandquist's and our regression curves in irradiated skin cancer cases that have been cured and in those with necrosis, distributed according to the log system. Dose in  $R \times 100$

1. Tako dobljene regresijske premice so posledica izbora obsevalnega režima s strani radioterapevta, ki je sam vnaprej izbral in določil mesto posameznim bolnikom v korelacijskem grafikonu, in s tem tudi določil lego regresijske premice.

Tako dobljene premice torej ne kažejo regresijskih premic nekega optimalnega režima, ampak kažejo uspešnost (posameznih) radioterapevtov pri izbiranju pravilne višine doze in števila frakcij.

2. Naši rezultati kažejo, da dobljena regresijska premica ni izoeftna, saj smo našli statistično signifikantno razliko v uspešnosti enkratnega oziroma dvakratnega obsevanja.

Tako dobljene regresijske premice so torej brez splošnega pomena. V kolikor torej želimo najti optimalno razmerje med dozo in časom ter izoeftno premico, moramo, tako kot je opozoril že Strandquist (1944),

obsevati veliko število bolnikov z različnimi, v območju tolerančne širine naključno izbranimi višinami doze in z različnim naključno izbranim številom frakcij.

V kolikor ne bi bilo drugih dejavnikov, ki bi vplivali na ozdravitev oziroma na nekrozo, potem bi po takšnem obsevanju velikega števila bolnikov lahko našli pri posameznem številu frakcij tisto višino doze, ki bi dala največje število ozdravitev in najmanjšo okvaro zdravega tkiva. Če se uspešnost zdravljenja pri takšnem obsevanju pri posameznem številu frakcij med seboj ne bi statistično razlikovala, bi prostor v korelacijskem grafikonu med premico ozdravljenih bolnikov in tistih z nekrozo obsevanega področja predstavljal področje optimalnega obsevanja.

**Zaključek** — V članku avtor ugotavlja, da je iskanje optimalnega režima obsevanja in izoefektnih regresijskih premic na podlagi retrospektivne študije, kot jo je sam izvedel, nepopolno:

1. ker je radioterapevt sam z izborom višine doze in števila frakcij pri posameznem bolniku določil lego regresijske premice;

2. ker le-ta ni nujno izoefektna;

3. ker niso preverjeni in izključeni vsi drugi dejavniki, ki so lahko odgovorni za estetski oziroma kancericidni rezultat obsevanja.

Da bi poiskali tisto regresijsko premico, pri kateri bi bilo največ bolnikov ozdravljenih in našli pri njih najmanj komplikacij, bi bilo potrebno narediti prospektivno študijo.

Potrebno bi bilo obsevati veliko število bolnikov z naključno izbranim številom frakcij in z različnimi v območju tolerančne višine naključno izbranimi višinami doze. Nato bi bilo potrebno za vsako število frakcij poiskati tisto dozo, ki bi dala največje število ozdravitev in najmanj okvar zdravega tkiva. Pred tem bi bilo potrebno izključiti vse ostale faktorje, ki bi lahko vplivali ali na estetski uspeh obsevanja ali na ozdravitev bolezni.

V kolikor bi bila uspešnost zdravljenja pri posameznem številu frakcij statistično enaka, bi bila tako najdena regresijska premica izoefektna. Tako dobljeni izoefektni premici

ozdravljenih bolnikov in tistih z nekrozo pa bi med seboj omejevali področje, ki ga v radioterapiji imenujemo tolerančna širina in predstavlja področje optimalnega obsevalnega zdravljenja.

#### Izvleček

Avtor ugotavlja, da na podlagi retrospektivne študije ni možno poiskati optimalnega odnosa med dozo in časom. Meni, da je nujna prospektivna študija, v kateri bi bolnike obsevali z različno naključno visokimi dozami v območju tolerančne širine in z različnim naključnim številom frakcij. Samo tako bi lahko poiskali višino doze, ki bi dala najboljši rezultat zdravljenja pri določenem številu frakcij.

#### Literatura

1. Allen K. D. A., Freed J. H.: Skin cancer: correlation of field size and cancerocidal dose in roentgen treatment. *Am. J. Roentgenol.* 75: 581—589, 1956.
2. Bergonié J., Tribondeau L.: Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *C. R. Acad. Sci.* 143:983—985, 1966.
3. Hliniak A.: The time-dose relationship in the x-ray treatment of the skin cancer. *Radiobiol. Radiother.* 12: 573—577, 1971.
4. Kuhelj J.: Razmerje med dozo, časom in volumnom pri malignomih kože, ozdravljenih z obsevanjem. Magistrsko delo. Zagreb 1974.
5. Kuhelj J.: Študija optimalnih pogojev obsevanja kožnih karcinomov. Disertacija. Ljubljana 1977.
6. Kuhelj J., Plesničar S., Habič M.: Primerjava rezultatov zdravljenja enkrat in dvakrat obsevanih kožnih karcinomov. *Radiol. Jugosl.* 14: 209—212, 1980.
7. Strandquist M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut- und Lippenkarzinomen. *Acta Radiol. Suppl.* 55, 1944.

Naslov avtorja: Doc. dr. Janez Kuhelj, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.