



Phase III randomised trial

## Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: An analysis from the PARSPORT Phase III trial

Sarah L. Gulliford<sup>a,\*</sup>, Aisha B. Miah<sup>b</sup>, Sinead Brennan<sup>c</sup>, Dualta McQuaid<sup>a,b</sup>, Catharine H. Clark<sup>d,e</sup>, Mike Partridge<sup>a</sup>, Kevin J. Harrington<sup>a,b</sup>, James P. Morden<sup>a</sup>, Emma Hall<sup>a</sup>, Christopher M. Nutting<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Institute of Cancer Research, UK; <sup>b</sup>Royal Marsden NHS Foundation Trust, UK; <sup>c</sup>St. Luke's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>d</sup>Royal Surrey County Hospital, Guildford; and <sup>e</sup>National Physical Laboratory, Teddington

### A B S T R A C T

**Background:** An unexpected finding from the phase III parotid sparing radiotherapy trial, PARSPORT (ISRCTN48243537, CRUK/03/005), was a statistically significant increase in acute fatigue for those patients who were treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) compared to standard conventional radiotherapy (CRT). One possible explanation was the difference in dose to central nervous system (CNS) structures due to differing beam portals. Using data from the trial, a dosimetric analysis of individual CNS structures was performed.

**Method:** Dosimetric and toxicity data were available for 67 patients (27 CRT, 40 IMRT). Retrospective delineation of the posterior fossa, brainstem, cerebellum, pituitary gland, pineal gland, hypothalamus, hippocampus and basal ganglia was performed. Dosimetry was reviewed using summary statistics and dose-volume atlases.

**Results:** A statistically significant increase in maximum and mean doses to each structure was observed for patients who received IMRT compared to those who received CRT. Both maximum and mean doses were significantly higher for the posterior fossa, brainstem and cerebellum for the 42 patients who reported acute fatigue of Grade 2 or higher ( $p \leq 0.01$ ) compared to the 25 who did not. Dose-volume atlases of the same structures indicated that regions representing larger volumes and higher doses to each structure were consistent with a higher incidence of acute fatigue. There was no association between the dose distribution and acute fatigue for the other structures tested.

**Conclusions:** The excess fatigue reported in the IMRT arm of the trial may, at least in part, be attributed to the dose distribution to the posterior fossa, cerebellum and brainstem. Future studies that modify dose delivery to these structures may allow us to test the hypothesis that radiation-induced fatigue is avoidable.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 104 (2012) 205–212

### Commento

Il trial PARSPORT è uno studio multicentrico randomizzato di fase 3, pubblicato nel 2011, che confronta il trattamento radioterapico esclusivo mediante tecnica ad intensità modulata (IMRT) con la tecnica convenzionale (CRT) per il trattamento delle neoplasie dell'orofaringe ed ipofaringe. Nei 94 pazienti (47 pazienti nel gruppo IMRT e 47 pazienti nel gruppo CRT), sui quali è stata condotta l'analisi, è stata dimostrata una riduzione significativa della xerostomia dopo IMRT (74% vs 38%;  $p = 0.0027$ ). Tuttavia, è emerso un aspetto inatteso: la differenza statisticamente significativa dell'incidenza di "fatigue" acuta di grado G3 tra i pazienti trattati con CRT e IMRT (41% vs 74, rispettivamente,  $p = 0.0015$ ), confermatasi significativa anche dopo stratificazione/bilanciamento per età, stadio

clinico, chemioterapia neoadiuvante e indice di Karnofsky. Secondo la scala CTCAE v 3.0, per "fatigue" di grado > 2 si intende presenza di astenia generalizzata, che non diminuisce con il riposo e che limita le attività quotidiane; tale sintomatologia è frequentemente riportata come tossicità acuta sia durante sia dopo il trattamento radioterapico e la sua insorgenza è influenzata da diversi fattori, legati alle caratteristiche del paziente, al tipo di neoplasia e alla tipologia di trattamento. Un trial dell'EORTC ha evidenziato come nei pazienti radiotrattati per glioma a basso grado, vi sia una correlazione tra la fatigue acuta e la dose erogata a strutture del SNC. Per tali motivi, gli Autori dello studio PARSPORT hanno effettuato un'ulteriore analisi di tossicità e dosimetrica sui pazienti arruolati nel trial. Dei 94 pazienti, ne sono stati analizzati 67 (27 del gruppo CRT e 40 del gruppo IMRT); per ogni

---

## Parsport fatigue

### Dott.ssa Monica Rampino

---

paziente sono stati retrospettivamente contornati il cervelletto, la fossa posteriore, il tronco encefalico, l'ipofisi, la ghiandola pineale, l'ipotalamo, l'ippocampo ed i nuclei della base, ottenendo istogrammi dose-volume (DVH) per ciascuna struttura. Il trattamento radioterapico prevedeva l'erogazione di 65 Gy/ 30 frazioni a livello della malattia macroscopica (T ed N), mentre a livello delle stazioni linfonodali a rischio di malattia microscopica la dose di prescrizione prevedeva l'erogazione di 50 Gy/25 frazioni nel braccio CRT e 54 Gy/30 frazioni (corrispondente all'equivalente radiobiologico) nel braccio IMRT. Nello scenario del trattamento adiuvante (4 pazienti nel braccio IMRT ed un solo paziente nel braccio CRT) la prescrizione era di 60 Gy/30 frazioni. La tossicità è stata determinata in tre periodi differenti: durante il trattamento RT (sette 1-6), dopo il trattamento RT (sette 7-10 e sette 14) e durante l'intero periodo di tempo che comprende i due precedenti. Gli Autori si sono posti l'obiettivo di analizzare la relazione tra la dose e l'incidenza di fatigue > G2; inizialmente sono stati analizzati i dati dosimetrici in accordo con le varie tecniche e successivamente sono stati paragonati i dati relativi a ciascuna struttura tra il gruppo di pazienti che hanno riportato fatigue > G2 e il gruppo che non ha riferito tale tossicità. Quando l'analisi preliminare ha evidenziato una forte correlazione tra la dose ricevuta da una delle strutture delineate e la tossicità, è stato generato un atlante dosimetrico secondo Jackson, un grafico che rappresenta in una griglia i DVH cumulativi in funzione della tossicità.

**Risultati** E' emersa una differenza statisticamente significativa tra le dosi medie e massime del gruppo CRT versus il gruppo IMRT per l'ipofisi, la ghiandola pineale, l'ipotalamo, l'ippocampo, i nuclei della base, il cervelletto, la fossa posteriore ed il tronco ( $p > 0.01$ ). Tale differenza non si è poi tradotta in una correlazione tra la dose e l'incidenza di fatigue, tranne che per tre strutture (cervelletto, fossa posteriore e tronco). In questo sottogruppo sia la dose media sia la dose massima sono risultate essere significativamente più elevate nel gruppo di pazienti che hanno riportato fatigue > G2. Per quel che riguarda la dose massima, tale correlazione dose-fatigue si è mantenuta statisticamente significativa per tutto il periodo in esame, mentre per la dose media non è risultata statisticamente significativa nel

periodo post-RT. Considerando il gruppo di pazienti che hanno riportato fatigue > G3, solo la dose massima al cervelletto, fossa posteriore e tronco è risultata essere statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ), sia nella fase post-RT che nell'analisi di tutto il periodo.

La forte correlazione tra la tossicità e la dose massima e media suggerisce una complessa relazione dose-risposta, che può essere ben evidenziata da atlanti dosimetrici, generati per le tre strutture in esame (tronco, fossa posteriore e cervelletto). Tale relazione risulta evidente su tutto il periodo considerato ma appare meno significativa dal punto di vista statistico per la fatigue > G3 e ciò potrebbe essere riferibile alla scarsa numerosità campionaria dello studio.

Dr. Monica Rampino  
Molinette Torino