

KONFORMNÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ HLAVY A KRKU

Jiří Kubeš¹, Jakub Cvek²

¹Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK, Praha

²Klinika radiační onkologie FN Ostrava

3D konformní radioterapie při léčbě zhoubných nádorů hlavy a krku je dnes standardním postupem. Lze očekávat, že bude čím dále více nahrazována technikou IMRT, ale z mnoha důvodů si pravděpodobně zachová svůj význam i v budoucnu. 3D konformní radioterapie je založena na komplexním postupu, který obsahuje plánovací CT, zakreslení cílového objemu a kritických orgánů pro vhodné uspořádání tvarovaných polí vícelístovým kolimátorem, následuje simulace ozařovací technikou, kterou doplňuje verifikace přímo v ozařovací místnosti. Radioterapie je léčebná metoda extrémně náchylná na kvalitu provedení, proto precizní provedení všech výše uvedených kroků je nezbytným předpokladem k dosažení dobrých výsledků. Precizně provedená radioterapie umožňuje aplikaci účinných hyperfrakcionovaných a akcelerovalých režimů. Použití 2D radioterapie lze považovat dnes za obsolentní.

Klíčová slova: radioterapie, nádory hlavy a krku, akcelerace, hyperfrakcionace.

CONFORMAL RADIOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER THERAPY

3D conformal radiotherapy is the standart modality for the treatment head and neck cancer today. Next expansion of the IMRT is expectable, but in some cases the 3D conformal radiotherapy will have the importance in the future probably. 3D conformal radiotherapy is based on the complex procedure including planning CT, contouring of treatment planning volume and organs at risk for the optimal constitution of shaped field by multileaf colimator, after that follow the simulation of treatment technique and the verification in the treatment room. Radiotherapy is the treatment modality very sensitive to quality assurance. The effective use of accelerated and hyperfractionated radiotherapy is possible, when precise quality assurance is performed. 2D radiotherapy is supposed to be very obsolete today.

Key words: radiotherapy, head and neck cancer, acceleration, hyperfractionation.

Onkologie 2008; 2(2): 79–81

Radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku zaujímá zásadní roli, ale i přes značný pokrok v přístrojové technice jsou léčebné výsledky stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití o 8 % je možno očekávat od přidání konkomitantní chemoterapie či biologické léčby (1), ale za cenu výrazné toxicity, která způsobuje nízký terapeutický index (2). Kurativní potenciál radioterapie lze zvýšit na základě nových znalostí z radiobiologie a s využitím moderní ozařovací techniky (2). Nové radiobiologické poznatky ukazují, že je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy, zejména hyperfrakcionaci a/nebo akceleraci (3). Tyto frakcionační režimy vykazovaly v éře 2D radioterapie výrazně vyšší akutní toxicitu, která je dnes dobře zvládnutelná, za předpokladu použití moderních technik radioterapie jako 3D-CRT nebo IMRT (3D konformní radioterapie nebo radioterapie s modulovanou intenzitou). IMRT je díky lepší dávkové distribuci na našich pracovištích technikou preferovanou, ale vzhledem ke své personální a časové náročnosti má své místo v léčbě nádorů hlavy a krku i 3D-CRT.

Kurativní radioterapie

Kurativní význam radioterapie je zřejmý z řady publikovaných prací. Pro T1 karcinomy glottis se uvádí pětileté přežití bez známek onemocnění mezi 80–90 % (4). Pro nádory stadií III-IV se udává pětiletá lokálně-regionální kontrola (LRC) v rozmezí mezi 30–50 % (3, 5). Technika IMRT zřejmě zlepší dřívější výsledky, s nižším podílem závažných

pozdních nežádoucích účinků (6). Pro vyjádření kurativního potenciálu v klinické praxi je nezbytné dodržení kvality léčby ve všech krocích provádění radioterapie, zejména s ohledem na eliminaci dvou skupin rizik:

- a) poddávkování nádoru v důsledku obav z toxicity či nesprávně provedené radioterapie;
- b) nežádoucí účinky způsobené ozářením kritických orgánů.

Podmínky pro kurativní radioterapii

Základní podmínkou léčby je **erudovaný tým**, jehož členy jsou radiační onkolog (strategie a taktika léčby), fyzik (příprava plánu a jeho optimalizace), radiodiagnostik (konzultace nálezů zobrazovacích metod), otorinolaryngolog (kontrola v průběhu radioterapie a follow-up).

Za nezbytné **technické vybavení** se považuje lineární urychlovač s vícelamelovým kolimátorem (MLC). Kobaltové přístroje z pohledu čistě fyzikálního mohou v určitých případech splňovat podmínky kurativní radioterapie, obvykle však nejsou vybaveny vhodnými verifikačními systémy a rovněž použití olověných bloků se jeví jako méně praktické ve srovnání s MLC. Pracoviště by mělo mít k dispozici nejméně dva ekvivalentně zaměnitelné přístroje k eliminaci nežádoucího prodloužení celkové doby léčby vlivem technických výpadků.

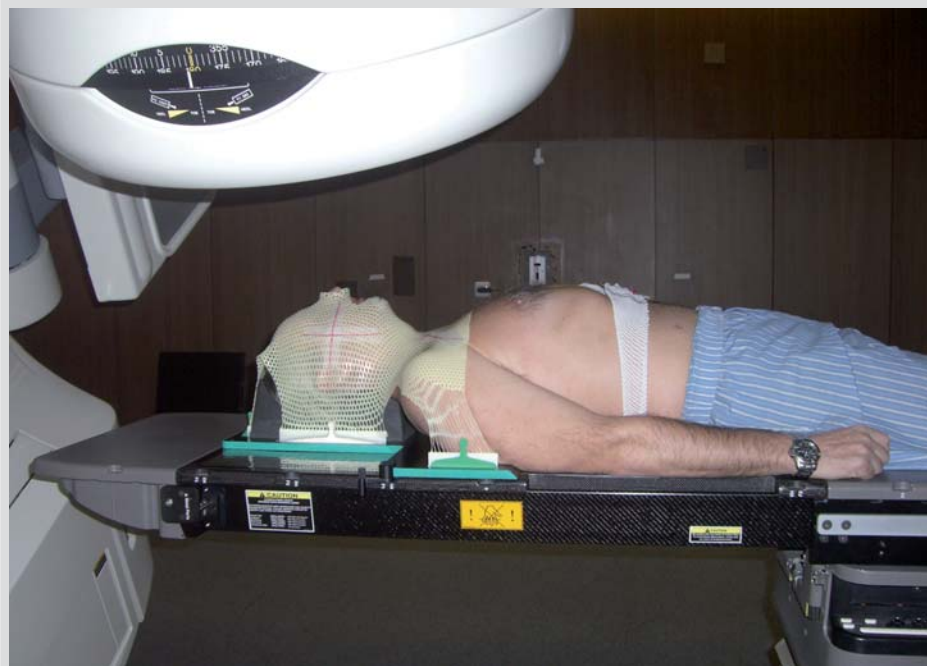
Fixace pacientů: Pro dobrou reprodukovatelnost polohy při těsné blízkosti cílového objemu a kri-

tických struktur je použití fixačních pomůcek nutnou podmínkou pro kurativní léčbu. Na našich pracovištích se preferuje použití pěti bodové fixačních termoplastových masek, případně kombinování tříbodových masek s retraktorem ramen (obrázek 1).

Plánovací CT vyšetření a zakreslování cílových objemů: Provedení plánovacího CT vyšetření s i.v. kontrastem se doporučuje s řezy po 3–5 mm. Způsob kreslení cílových objemů se na každém pracovišti při použití 3D CRT odvíjí od používaných technik. Pokud pracoviště používá jednoduché techniky dvou laterálních polí, případně s jedním přímým polem na nadklíčkovou oblast, pak má praktický význam konturování míchy jako jediného kritického orgánu. Při použití většího počtu polí však lze modifikovat dávkovou distribuci z hlediska šetření kritických orgánů a dávky v cílových objemech, proto se doporučuje konturování i dalších kritických orgánů.

V ÚRO FNB pro 3D CRT se stanovuje klinický cílový objem (CTV) s bezpečnostním lemem 1 cm na zakreslený nádorový objem (GTV) a uzlinové oblasti s významným rizikem poškození hodnocení rizikovitosti poškození uzlinových oblastí postupujeme podle obecně uznávaných kritérií, plánovací cílový objem (PTV) je pak určen CTV + 0,5 cm. Definice uzlinových oblastí je provedena podle RTOG doporučení (www.rtog.org). Z kritických orgánů vždy zakresluje míchu, mozkový kmen, u nádorů nazofaryngu oči, optické nervy, chiasma opticum. Ostatní kritické orgány zakresluje pro 3D CRT fakultativně.

Obrázek 1. Termoplastová fixační maska pro radikální radioterapii nádorů v oblasti hlavy a krku



Plán pro 3D-CRT

Radioterapeutické techniky se liší podle tvaru a lokalizace cílových objemů. U časných nádorů hrtnu je zcela dostačující technika dvou protilehlých nebo konvergentních polí. V případě pokročilejších nádorů různých lokalizací, kdy je nutné elektivně ozařovat uzliny v reg. II, III, V, se však při použití dvou laterolaterálních polí dostáváme prakticky vždy do obtížné situace, ve které volíme mezi poddáváním cílového objemu a dodržením tolerančních dávek na míchu (dávka pro PTV 1 tak obvykle nepřekračuje 44 Gy). Jedním z řešení udávaných v literatuře je použití elektronových polí k dosycení zadních krčních uzlin. Toto řešení však v důsledku obtížného napojování polí a značné nejistotě týkající se dávky se považuje za nevhodné. V ÚRO FNB používáme proto technik umožňujících redukci dávky na míchu za dosažení dávky 50 Gy v PTV 1. Tyto techniky redukují dávky na míchu na 45 Gy (technika 5 polí) nebo 40 Gy (technika 10 polí) (obrázek 2). Pro dosycení primárního tumoru a postižených uzlinových oblastí je obvykle nutné (vzhledem k dávce na míchu) použít dvě laterolaterální pole, která mohou být pod úhlem sklopena podle lateralit postižení. Přípustná dávka na míchu je určena dávkou aplikovanou v první fázi radioterapie. Je třeba si uvědomit, že při 3D CRT se při použití těchto technik velmi často dochází k situacím, kdy je nutno poddávovat část CTV (i GTV) (zejména v případech s bilaterálním uzlinovým postižením). V těchto případech lze jednoznačně doporučit použití IMRT.

Normalizace a předpis dávky: V ÚRO FNB se provádí normalizace dávky do maxima a dávku pak stanovujeme do referenční isodózy (obvykle 93 %). Ve FN Ostrava je dávka stanovena do ICRU

a normalizace je provedena na střední dávku v PTV. V každém případě by se dávky v PTV měly pohybovat -5 % do +7 % od dávky předepsané.

Verifikace: Správnost nastavení pacienta se zpravidla kontroluje 1x týdně pomocí EPID (ÚRO), resp. pomocí tzv. cone beam CT (FN Ostrava). V případě nesouladu referenčních a aktuálních zobrazení musí mít každé pracoviště vypracovaný protokol pro řešení těchto situací (v našem případě záznam odchylky a opakování verifikace následující frakci – řeší radiologický asistent; v případě opakovaného nesouhlasu – konzultace lékaře).

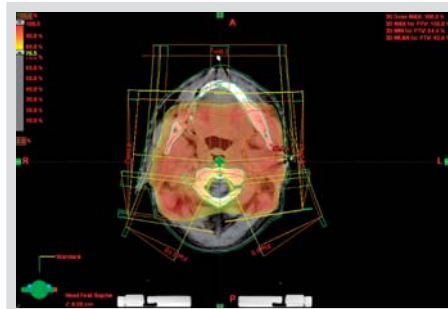
Frakcionace a dávkování

Otázka frakcionace je považována za jednu z nejzajímavějších v radiační onkologii. Problematiku ovlivňují faktory jako kinetika růstu nádorových buněk, akceleroaná repopulace, reoxygenace a vlastní senzitivita buněk. Jak bylo zmíněno v úvodu, zdá se výhodné používat techniky radioterapie na bázi hyperfrakcionace a akcelerace.

Hyperfrakcionovaná radioterapie

Hyperfrakcionace využívá více denních frakcí (menších než 1,8–2,0 Gy) a umožňuje aplikovat vyšší celkovou dávku záření, což zvyšuje pravděpodobnost kontroly nádoru. Děje se tak bez zvýšení pozdních nežádoucích účinků, protože je výsledná dávka složena z malých dílčích dávek během každé frakce. V metaanalýze MARCH bylo prokázáno zlepšení celkového přežití o 8 % (3). Nejčastěji bývají citovány studie EORTC (5) a RTOG (7). RTOG 9003 (7) srovnávala několik alterovaných frakcionačních režimů, mimo jiné i techniku konkomitantního boostu 72 Gy/6týdnů, která je zmíněna dále v textu. V rameni

Obrázek 2. Uspořádání polí a dávková distribuce při použití techniky 10 polí používané pro radioterapii lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku



s hyperfrakcionací bylo zvoleno následující schéma: 81,6 Gy/68 frakcí/7 týdnů, 1,2 Gy/frakci, 2x denně, 5 dnů v týdnu, technikou postupného zmenšování polí po dosažení dávky 45 Gy, 60 Gy a 70 Gy. Akutní a pozdní toxicity st. 3 bylo dosaženo v 54,5 % a 28 % případů, lokální kontroly ve dvou letech bylo dosaženo u 62 % případů. Autoři uzavírají, že hyperfrakcionace dosahuje statisticky signifikantně lepší lokální a regionální kontroly nádoru s trendem ke zlepšení intervalu bez známek nemoci. Signifikantně vyšší byl i výskyt akutní toxicity, která však byla reverzibilní a zvládnutelná, výskyt pozdní toxicity pak hyperfrakcionace nezvyšuje.

Akceleroaná radioterapie

Tato frakcionace radioterapie brání (díky zkrácení celkové doby léčby) akceleroané repopulaci nádorových buněk, což je její radiobiologickou předností. K akceleroané repopulaci dochází podle dostupných znalostí mezi 21–28 dnem radioterapie a je jedním z důvodů selhání radioterapie. Předpokládá se, že každý den prodloužení doby radioterapie nad dobu nástupu akceleroané repopulace znamená ztrátu v dávce přibližně 0,6–0,9 Gy/frakci. Benefit akceleroané radioterapie byl potvrzen např. po analýze studie fáze III – DAHANCA (radioterapie 6 týdnů/6 frakcí týdně vs. 7 týdnů/5 frakcí týdně) prokázala zlepšení v lokální kontrole (LCR) a disease-specific survival (DSS) (8) a studie CAIR (radioterapie 5 týdnů/7 frakcí týdně vs. 7 týdnů/5 frakcí týdně) prokázala výrazné zlepšení v pětiletém celkovém přežití (OS) pacientů (75 % vs. 33 %) (9). Nejčastěji používaným způsobem akcelerace radioterapie je v současné době technika „concomitant boost“ (CB) dle protokolu RTOG (7). Tato technika kromě zkrácení celkové doby radioterapie (což omezuje vliv akceleroané repopulace) bere v úvahu také změny v kinetice růstu nádoru během radioterapie (zkracování Tpot – potenciálního zdvojovacího času nádorových buněk během radioterapie). Kombinuje tedy výhody akceleroané a hyperfrakcionované radioterapie. Nejčastějším frakcionačním schématem je 6týdenní CB s celkovou dávkou 72 Gy. Tato technika v randomizované studii zlepšovala LRC a byl prokázán

trend ke zlepšení intervalu bez známek nemoci (7). Tento režim je však z hlediska celkové doby stále vzdálen předpokládané době nástupu akcelerované repopulace. Technika 5týdenního CB (69,5 Gy/5 týdnů/33 dnů) je technikou popsanou v literatuře a autoři popisují přijatelnou toleranci režimu a vynikající léčebné výsledky (10). Je tedy patrná tendence ke zkracování celkové doby léčby na 5 týdnů.

Závěr

Současným trendem v radioterapii nádorů hlavy a krku je použití technik IMRT v kombinaci se zo-

brazovacími metodami, jako je například CT/PET, perfuzní CT či MR vyšetření. Pacientů ozařovaných 3D CRT bude v budoucnu patrně ubývat, nicméně ve vybraných situacích bude technikou dále používána. Radioterapie je obecně velmi účinný způsob léčby solidních nádorů, ale je také zároveň extrémně náchylná na kvalitu provedení. Vzhledem ke kurativnímu potenciálu léčby a komplexnosti celého postupu je tedy nutné, aby i 3D CRT byla prováděna za dodržení kvality všech základních kroků plánování a provádění léčby. Kurativní léčba by proto měla být vyhrazena pro pracoviště splňující personální i tech-

nické předpoklady pro její provádění. Používání 2D techniky radioterapie lze dnes považovat za obsoletní.

MUDr. Jiří Kubeš

Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: jiri.kubes@fnb.cz

Literatura

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 Mar 18; 355(9208): 949–955.
2. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85: 156–170.
3. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a metaanalysis. *The Lancet* 2006; 368: 843–854.
4. Cellai E, Frata P, Magrini SM et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1; 63(5): 1378–1386.
5. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1992 Dec; 25(4): 231–241.
6. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005, 63(2): 410–421.
7. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1; 48(1): 7–16.
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Sep 20; 362(9388): 933–940.
9. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Tarnawski R et al. Continuous accelerated 7 days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1; 66(3): 706–713.
10. Terhaard CH, Kal HB, Hordijk GJ. Why to start the concomitant boost in accelerated radiotherapy for advanced laryngeal cancer in week 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1; 62(1): 62–69.