Adaptivní radioterapie u nádorů hlavy a krku

Martin Doležel[1, 2, 3, 4], Marek Pavlíček[1], Karel Odrážka[1, 4, 5, 6], Jaroslav Vaňásek[1]
[1]KOC Multiscan a Nemocnice Pardubického kraje
[2]Onkologická klinika FN Olomouc
[3]LF UP Olomouc
[4]1. LF UK Praha
[5]3. LF UK Praha
[6]IPVZ

Radioterapie je jedna ze základních léčebných modalit používaných v léčbě nádorů hlavy a krku. Nicméně v důsledku chyb při nastavení a anatomických změn v průběhu kurzu radioterapie se může skutečně aplikovaná dávka od dávky původně plánované lišit. U 20 pacientů s nádorem hlavy a krku podstupujících obrazem řízenou radikální radioterapii technikou RapidArc dávkou LD 70 Gy ve 33 frakcích jsme transportovali, zkontrolovali, případně dle potřeby upravili kontury cílových objemů a rizikových orgánů z jednotlivých plánovacích CT do všech 660 CBCT za využití deformabilní registrace. Následně byla spočtena reálná dávková distribuce pro všechny frakce ozáření a proveden součet dávky ze všech 33 frakcí. Těchto 20 reálných plánů jsme srovnali s dávkovou distribucí z původních plánovacích CT. Hodnotili jsme medián pro obě parotidy (D mean), medián pro plánovací cílový objem s předepsanou dávkou 70 Gy (PTV 70 D mean) a maximální dávku pro oblast míchy s lemem 7 mm (D max Margin 0,7). Změna střední dávky činila – 3,56 Gy až + 7,38 Gy pro levou parotidu, – 2,32 Gy až + 3,98 Gy pro pravou parotidu a – 0,8 % až + 0,6 % for PTV 70 D mean. Změna maximální dávky na oblast míchy s lemem činila – 2,55 Gy až + 8,78 Gy. Adaptivní radioterapie je slibná technologie, která může vést k dalšímu zlepšení léčebných výsledků přesnějším ozářením cílových objemů při současném šetření zdravých tkání.

Klíčová slova: adaptivní radioterapie, nádory hlavy a krku, deformabilní registrace.

Adaptive radiotherapy for head and neck cancer

Radiotherapy is a commonly applied treatment modality in head and neck cancer patients. However, because of set-up errors and anatomic changes during the course of radiotherapy, the dose actually given to the patient can deviate from the planned dose. We transferred, checked and modified individual contours of target volumes and organs at risk from the planning CTs to each of 660 CBCTs using deformable registration in 20 consecutive patients with head and neck cancer undergoing image-guided radical radiotherapy with RapidArc using the LD 70 Gy dose in 33 fractions. The real dose distribution was calculated and the dose was summed from all 33 fractions. We compared these resulting plans with the dose distribution from the original plan. We evaluated the median dose for both parotids (D mean), the planning target volume treated with the 70 Gy dose (PTV 70 D mean), and the maximum dose for spinal cord with a 7 mm margin (D max Margin 0.7). The median dose difference was – 3.56 Gy to + 7.38 Gy for the left parotid, – 2.32 Gy to + 3.98 Gy for the right parotid and – 0.8 % to + 0.6 % for PTV 70 D mean. The maximum dose difference for D max Margin 0.7 ranged from – 2.55 Gy to + 8.78 Gy. Adaptive radiotherapy is a promising technology that can further improve treatment outcomes by more accurate irradiation of target volumes while sparing the healthy tissues.

Key words: adaptive radiotherapy, head and neck cancers, deformable registration.

Úvod

Radioterapie je u pacientů s nádory hlavy a krku jednou ze zásadních léčebných modalit. Za současný standard se považuje použití radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), která díky relativně strmému poklesu dávky umožňuje šetřit rizikové orgány v těsné blízkosti cílového objemu. Současně je však díky této schopnosti náchylná na nepřesnosti nasta-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Martin Doležel, Ph.D., dolezelm@email.cz
KOC Multiscan a Nemocnice Pardubického kraje, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 250–254
Článek přijat redakcí: 5. 9. 2019
Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2019

Tab. 1a. *Plánovaná a reálně aplikovaná střední dávka (D mean) pro pravou parotidu*

	Původní plán	Reálný plán	Rozdíl (Gy)
	D mean (Gy)	D mean (Gy)	
1.	31,39	34,05	2,66
2.	25,84	27,73	1,89
3.	22,43	25,5	3,07
4.	46,12	47,44	1,32
5.	18,22	19,15	0,93
6.	23,04	25,68	2,64
7.	18,2	18,71	0,51
8.	24,5	24,77	0,27
9.	25,43	29,41	3,98
10.	23,35	24,18	0,83
11.	20,01	20,25	0,24
12.	16,93	14,61	-2,32
13.	23,12	23,51	0,39
14.	24,85	25,18	0,33
15.	22,41	23,62	1,21
16.	50,18	49,87	-0,31
17.	20,31	22,36	2,05
18.	7,64	8,05	0,41
19.	24,34	25,96	1,62
20.	22,05	23,76	1,71

Tab. 1b. *Plánovaná a reálně aplikovaná střední dávka (D mean) pro levou parotidu*

	Původní plán	Reálný plán	Rozdíl (Gy)
	D mean (Gy)	D mean (Gy)	
1.	20,43	21,14	0,71
2.	26,71	33,8	7,09
3.	23,88	25,05	1,17
4.	27,92	27,94	0,02
5.	50,05	51,39	1,34
6.	26,92	29,81	2,89
7.	18,69	19,59	0,9
8.	21,87	20,68	-1,19
9.	23,34	25,01	1,67
10.	48,33	49,87	1,54
11.	18,33	19,62	1,29
12.	16,68	13,12	-3,56
13.	23,91	28,06	4,15
14.	23,32	28,52	5,2
15.	21,57	23,5	1,93
16.	20,16	22,34	2,18
17.	21,98	29,36	7,38
18.	26,87	26,85	-0,02
19.	21,17	21,4	0,23
20.	23,54	26,24	2,7

vení pacientů či anatomické změny v průběhu celého procesu radioterapie, které mohou vést k rozdílné reálné dávkové distribuci při srovnání s rozložením dávky plánovaným.

Jednou z možností, jak tato rizika minimalizovat, je implementace procesu adaptivní radioterapie (ART). Základním principem ART je aktivní systematická modifikace původního plánu (tzv. replanning) na základě změn objemu nebo topografie cílového objemu či rizikových orgánů. Klíčovou úlohu hraje v tomto procesu deformabilní registrace, propagace kontur a zhodnocení změn dávkové distribuce (1–6). Díky prudkému rozvoji moderní radioterapie jsou v současnosti již výše zmíněné kroky automatizovány v některých licencovaných aplikacích.

Pacienti a metody

U 20 pacientů s karcinomem hlavy a krku, podstupujících obrazem řízenou radikální radioterapii technikou RapidArc dávkou LD 70 Gy a 2,12 Gy ve 33 frakcích s on-line korekcí polohy, jsme porovnali reálně aplikovanou dávku s dávkou plánovanou.

Pro výpočet byla využita data z kV-Cone Beam CT (CBCT) a program Velocity 4.0 (Varian, Palo Alto). Do každého z 33 provedených CBCT byly pomocí deformabilní registrace přeneseny, zkontrolovány a dle potřeby modifikovány jednotlivé kontury cílových objemů a rizikových orgánů z plánovacího CT. Byla spočítána reálná dávková distribuce a následně proveden součet dávky ze všech 33 frakcích. Bylo tak získáno 660 reálných plánů jednotlivých frakcí a 20 reálných součtových plánů pro všech 20 pacientů. Tyto výsledné plány jsme porovnali s dávkovou distribucí z původního plánu.

Hodnotili jsme střední dávku pro obě parotidy (D mean), střední dávku na plánovací cílový objem léčený dávkou 70 Gy (PTV 70 D mean) a maximální dávku na oblast míchy se 7 mm lemem (D max Margin 0,7).

Výsledky

Změna střední dávky na levou parotidu činila -3,56 Gy až +7,38 Gy. U 5 pacientů došlo k překročení doporučené dávky. Skutečná dávka u těchto nemocných činila 28,06–33,8 Gy, přičemž změna střední dávky u této podskupiny byla +2,89 Gy až +7,38 Gy.

U pravé parotidy byla změna střední dávky v rozmezí -2,32 Gy až +3,98 Gy. K překročení doporučené hodnoty došlo u 2 pacientů. Reálně aplikovaná dávka byla 27,73 Gy resp 29,41 Gy a rozdíl od plánované hodnoty byl 1,89 Gy resp. 3,98 Gy (tabulka 1a, 1b).

Rozdíl střední dávky na oblast plánovacího cílového objemu s vysokým rizikem (PTV 70 D mean) se u žádného pacienta nelišil o více než 1 % a pohyboval se v rozmezí – 0,8 % do + 0,6 % (tabulka 2).

Změna maximální dávky na oblast míchy s lemem 7 mm (D max Margin 0,7) činila – 2,55 Gy až + 8,78 Gy. U 5 pacientů došlo k překro-

Tab. 2. *Plánovaná a reálně aplikovaná střední dávka pro oblast plánovacího cílového objemu s vysokým rizikem (PTV 70 D mean)*

	Původní plán	Reálný plán	Rozdíl (%)
	PTV 70 D mean (%)	PTV 70 D mean (%)	
1.	100	99,7	-0,3
2.	100	100,6	0,6
3.	100	99,5	-0,5
4.	100	100,2	0,2
5.	100	100,4	0,4
6.	100	100,5	0,5
7.	100	99,7	-0,3
8.	100	99,3	-0,7
9.	100	100	0
10.	100	99,5	-0,5
11.	100	100,1	0,1
12.	100	99,2	-0,8
13.	100	99,6	-0,4
14.	100	99,5	-0,5
15.	100	99,3	-0,7
16.	100	100,3	0,3
17.	100	99,9	-0,1
18.	100	99,8	-0,2
19.	100	99,7	-0,3
20.	100	100,3	0,3

Tab. 3. *Plánovaná a reálně aplikovaná maximální dávka pro oblast míchy s lemem 7 mm (D max Margin 0,7)*

	Původní plán	Reálný plán	Rozdíl (Gy)
	D max Margin 0,7 (Gy)	D max Margin 0,7 (Gy)	
1.	42,8	44,63	1,83
2.	42,35	47,02	4,67
3.	39,81	47,38	7,57
4.	42,38	43,13	0,75
5.	44,08	45,74	1,66
6.	40,78	41,5	0,72
7.	41,76	41,36	-0,4
8.	42,14	43,3	1,16
9.	40,61	40,48	-0,13
10.	42,15	43,66	1,51
11.	39,69	41,07	1,38
12.	40,49	40,94	0,45
13.	39,01	41,12	2,11
14.	43,66	45,84	2,18
15.	43,62	41,07	-2,55
16.	40,87	41,74	0,87
17.	42,94	51,72	8,78
18.	42,43	46	3,57
19.	42,76	42,67	-0,09
20.	42,3	41,15	-1,15

čení dávky 45 Gy, což byla hodnota použitá při optimalizaci a schvalování plánu. Skutečná dávka u těchto nemocných činila 47,02–51,72 Gy, přičemž změna střední dávky u této podskupiny byla + 1,66 Gy až + 8,78 Gy. Při hodnocení dávkové distribuce na oblast míchy bez lemu nedošlo u žádného pacienta k překročení dávky 45 Gy (tabulka 3).

Diskuze

V průběhu procesu radioterapie nádorů hlavy a krku se může v důsledku anatomických změn výsledná aplikovaná dávka od dávky původně plánované významně lišit. Naše pozorování potvrdila doloženou skutečnost, že nejčastěji se dozimetrická změna týká oblasti parotid, které jsou často ozářeny dávkou vyšší než je původně plánováno (6, 7, 8, 9). Absolutní rozdíl mezi střední dávkou na parotidy předpokládanou a reálně aplikovanou se pohybuje mezi 0,6 Gy – 4,1 Gy (6, 7, 10). Zdá se, že nejvýznamnějším faktorem souvisejícím s navýšením dávky na oblast slinných žláz je redukce objemu parotid v průběhu radioterapie (11).

Analogicky je prokázáno i navýšení dávky na míchu a mozkový kmen. Zhao doložil neplánované výsledné navýšení maximální dávky v průběhu cyklu radioterapie na oblast míchy o 5,6 Gy a na oblast mozkového kmene o 2,5 Gy (12). Nezbytnost úpravy plánu se však netýká všech pacientů, neboť pouze u 16 % nemocných je překročena doporučená bezpečná dávka na míchu a jen u 11 % na oblast kmene (13). Mezi významné činitele související s neplánovanou eskalací dávky na míchu či mozkový kmen patří změny objemu tumoru a úbytek váhy (11).

V případě změn u klinického cílového objemu či plánovacího cílového objemu je situace komplexnější, neboť způsob hodnocení pokrytí se mezi jednotlivými studiemi liší (10, 14, 15, 16). Autoři při porovnávání dávkových distribucí používají minimální dávku aplikovanou do 95–99 % objemu (D95 %, D98 %, D99 %), případně střední dávku v objemu (D mean). Proto jsou výsledky mezi jednotlivými studiemi obtížněji srovnatelné.

Vytvořit ideální protokol pro adaptivní radioterapii nádorů hlavy a krku je nesmírně obtížné, neboť zkušenosti s touto technikou jsou limitované, publikovaná data jsou nehomogenní a proces adaptivní radioterapie je časově velice náročný (14, 15, 16, 17). Nejkritičtějším krokem proto je stanovit rovnováhu mezi časově akceptovanou zátěží procesu plánování radioterapie, vhodným okamžikem intervence v průběhu ozařovacího kurz a klinicky významným benefitem pro pacienta. Zdá se, že toto kritérium splňují zejména pacienti léčeni stereotaktickým protokolem, u kterých limitovaný počet frakcí a enormní dávky na jednotlivé frakce mohou vést k významným změnám při limitované délce ozařovací série (18–20). Lze očekávat, že s technologickým rozvojem v oblasti softwaru a zkrácením času vlastního replanningu se brzy přenese adaptivní radioterapie z off-line režimu do režimu on-line, kdy bude celý proces prováděn po provedení zobrazovacího vyšetření pacienta na ozařovacím stole těsně před vlastním ozářením (původním plánem nebo v případě klinického benefitu plánem modifikovaným).

Na našem pracovišti jsme vytvořili protokol, kdy všichni pacienti s nádorem hlavy a krku podstoupí při frakci F1, 6, 11, 16, 21, 26 a 31 rekalkulaci dávkové distribuce při aktuální anatomické topografii za využití CBCT z příslušné frakce. Výsledný plán je

srovnán s původním plánem a při klinicky významné odchylce je provedeno nové plánovací CT (dle potřeby s novou fixační maskou) a proveden replán.

Závěr

Adaptivní radioterapie je slibná technologie, která může vést k dalšímu zlepšení léčebných výsledků přesnějším ozářením cílových objemů při současném šetření zdravých tkání.

LITERATURA

1. Castelli J, Simon A, Lafond C, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. Acta Oncol. 2018; 57(10): 1284–1292.
2. Liu Q, Liang J, Zhou D, et al. Dosimetric Evaluation of Incorporating Patient Geometric Variations Into Adaptive Plan Optimization Through Probabilistic Treatment Planning in Head and Neck Cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 101(4): 985–997.
3. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, et al. Online Adaptive Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99(4): 994–1003.
4. van Kranen S, Hamming-Vrieze O, Wolf A, et al. Head and Neck Margin Reduction With Adaptive Radiation Therapy: Robustness of Treatment Plans Against Anatomy Changes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 96(3): 653–660.
5. Vanasek J, Odrazka K, Dolezel M, et al. Searching for an appropriate image-guided radiotherapy method in prostate cancer-implications for safety margin. Tumori. 2014; 100(5): 518–523.
6. Castelli J, Simon A, Louvel G, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. Radiat Oncol. 2015; 10: 6.
7. Wu Q, Chi Y, Chen PY, et al. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75: 924–932.
8. Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer – dosimetric results from a prospective clinical trial. Radiother Oncol. 2013; 106: 80–84.
9. O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, et al. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69: 1290–1296.
10. Simone CB II, Ly D, Dan TD, et al. Comparison of intensity-modu – lated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol. 2011; 101: 376–382.
11. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Langendijk JA, et al. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? Radiother Oncol. 2015; 115(3): 285–294.
12. Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2011; 98: 23–27.
13. Cheng HCY, Wu VWC, Ngan RKC, et al. A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients. Radiother Oncol 2012; 104: 317–323.
14. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, et al. Adaptive planning in intensity – modulated radiation therapy for head and neck cancers: single – institution experience and clinical implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80: 677–685.
15. Bhide SA, Davies M, Burke K, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76: 1360–1368.
16. Simone CB II, Ly D, Dan TD, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol. 2011; 101: 376–382.
17. Height R, Khoo V, Lawford C, et al. The dosimetric consequences of anatomic changes in head and neck radiotherapy patients. J Med Imaging Radiat Oncol. 2010; 54: 497–504.
18. Lee MH, Kim KH, Cho KR, et al. Volumetric changes of intracranial metastases during the course of fractionated stereotactic radiosurgery and significance of adaptive planning. J Neurosurg. 2019: 1–6.
19. Li Y, Hoisak JD, Li N, et al. Dosimetric benefit of adaptive re-planning in pancreatic cancer stereotactic body radiotherapy. Med Dosim. 2015; (4): 318–324.
20. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018; 4(1): 40–47.