

RADIOTERAPIE S MODULOVANOU INTENZITOU V LÉČBĚ KARCINOMŮ HLAVY A KRKU

Milan Vošmik

Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova Praha
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je v léčbě nádorů hlavy a krku novou radioterapeutickou metodou umožňující dokonalejší šetření zdravých tkání a orgánů v této lokalitě. Nová možnost šetření příušních slinných žláz nabízí zlepšení kvality života díky redukci pozdní xerostomie. Výhodou IMRT je i možnost navýšení dávky v určitých podobjemech plánovacího cílového objemu (simultánní integrovaný boost; SIB), například v objemu vlastního nádoru. Nerandomizované studie ukazují slibné výsledky ve smyslu lokální kontroly nádoru. Optimální režim IMRT pro karcinomy hlavy a krku dosud nebyl nalezen.

Klíčová slova: radioterapie s modulovanou intenzitou, karcinomy hlavy a krku.

INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) is a novel radiotherapeutic method in the treatment of head and neck tumors that allows better sparing of healthy tissues and organs in this region. A new possibility of parotid salivary glands sparing offers an improvement of quality of life due to reduction of late xerostomia. The advantage of IMRT is also a possibility of dose escalation in some subvolumes of planning target volume (simultaneous integrated boost; SIB), e. g. in gross tumor volume. Non-randomized clinical series have shown promising results in tumor local control. The IMRT optimal treatment regimen for head and neck cancer has not been found yet.

Key words: intensity-modulated radiotherapy, head and neck cancer.

Onkologie 2008; 2(2): 82–84

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je technikou ozařování, která do běžné klinické praxe vstoupila v posledních 10 letech. Princip metody tkví v modulaci intenzity záření napříč fotonovými svazky jednotlivých polí. IMRT umožňuje proti konvenční a konformní radioterapii dosáhnout optimálnějšího rozložení dávky zejména v oblastech konkavit plánovacího cílového objemu při současném šetření okolních zdravých orgánů a tkání. Právě z tohoto důvodu je IMRT velice výhodná pro ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku. V této oblasti se nachází řada velmi významných rizikových struktur (krční mícha, mozkový kmen, mozek, oční nervy a chiasma opticum, oční čočky, sítnice oka a další), u kterých je možno pomocí konvenčních a konformních technik toleranční dávky obtížně dodržet.

Princip IMRT

Konvenční radioterapie užívá při ozařování konstantní intenzitu v celé ploše svazku (výjimkou jsou standardizované klínové filtry, které zeslabují intenzitu směrem k silnějšímu konci klínového filtru). Naproti tomu IMRT využívá plánované individuální kolísání intenzity v jednotlivých ozařovacích svazcích a rozdílné intenzity v jednotlivých pixelech (podjednotkách svazku) jsou výsledkem naprogramovaného pohybu listů vícelamelového kolimátoru během ozařování.

Výpočet rozložení intenzity záření v poli umožnil vznik metody **inverzního plánování**. Princip je založen na tom, že uživatel specifikuje počet a orientaci svazků a požadované dávky pro plánovací cílový

objem (PTV) a kritické orgány (OARs). Počítačový algoritmus pak opakovaně mění intenzitu v jednotlivých pixelech polí tak, až prostorová distribuce dávky vyhovuje definovaným požadavkům – výsledná distribuce dávky se nejvíce blíží distribuci požadované. Při nalezení optimálního rozložení intenzit v jednotlivých svazcích je umožněno konformní ozaření plánovacího cílového objemu (PTV) včetně zakreslených konkavit při současném šetření okolních zdravých tkání podle zadaných požadavků.

IMRT je aplikována na lineárním urychlovači ve statickém módu („step and shoot“ – v průběhu přeskupování lamel z jednoho směru dochází vypínání fotonového svazku) nebo dynamickém módu („sliding window“ – k přeskupování lamel dochází během aplikace fotonového svazku bez přerušení). Další možností IMRT je tzv. tomoterapie – metoda kombinující diagnostickou počítačovou tomografii se zářením z megavoltážního fotonového zdroje.

Výhody IMRT v oblasti hlavy a krku

IMRT se od preklinických dozimetrických studií dokumentujících její potenciál šetřit zdravé tkáně dostává do klinické praxe, včetně léčby nádorů hlavy a krku, v závěru 90. let minulého století. Hlavním tématem prvních klinických výsledků se stala kvalita života. Práce byly nejdříve zaměřeny na hodnocení rizika xerostomie při snížení dávky v oblasti příušních slinných žláz. V současné době je již dostatek informací o tom, že IMRT technika šetřením příušních slinných žláz významně snižuje riziko pozdní xerostomie, a tím zlepšuje kvalitu života po léčbě (1, 2).

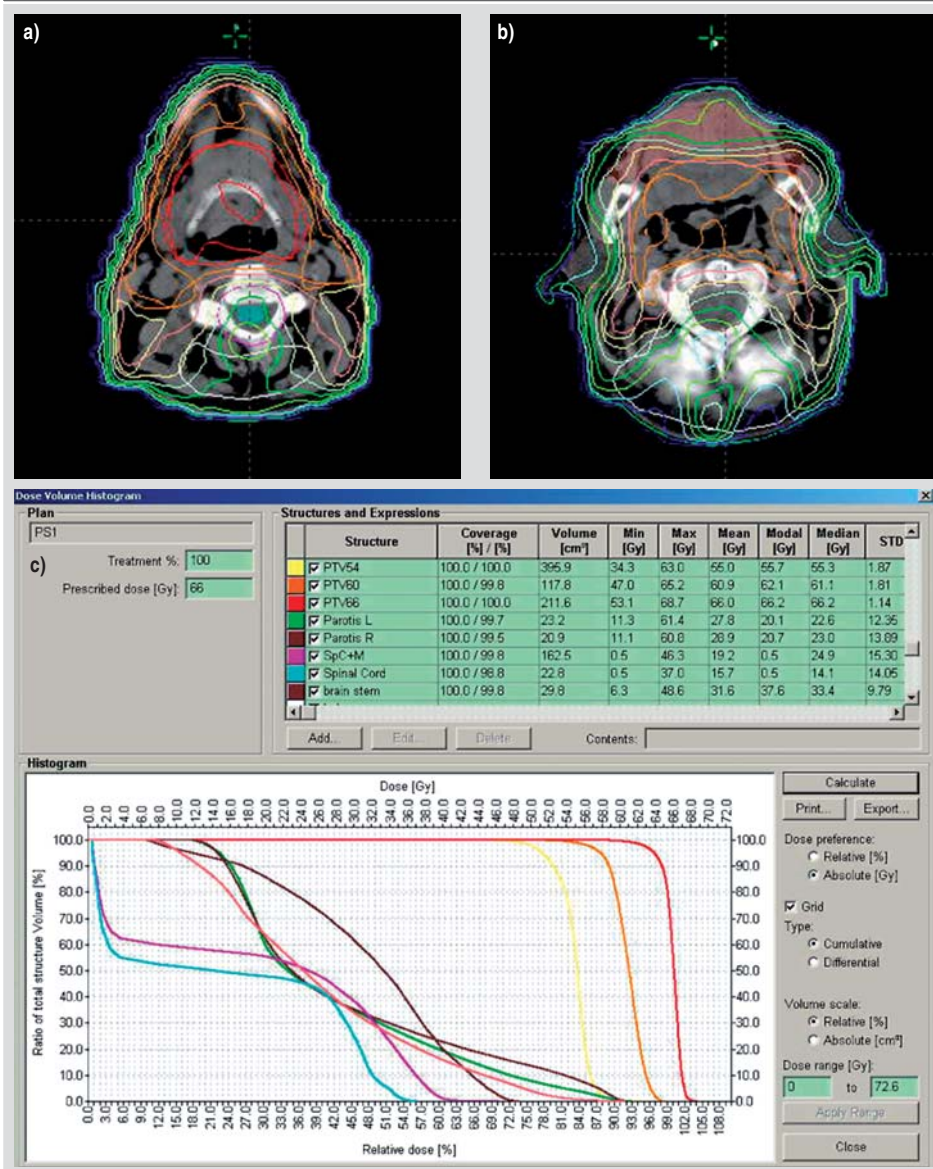
Dozimetrické výhody spolu s nízkým rizikem komplikací při vyšší lokální kontrole ve srovnání s retrospektivními daty favorizují IMRT proti konvenční a konformní radioterapii u nádorů v oblasti báze lební – karcinomů nosohltanu, karcinomů dutiny nosní a vedlejších dutin nosních (snížení rizika syndromu suchého oka) (3, 4). Dozimetricky výhodné je i použití IMRT v případě, kdy je indikováno elektivní ozaření horních mediastinálních uzlin (například laryngeální karcinom se subglotickou propagací). V poslední době se pozornost soustřeďuje i na šetření faryngo-ezofageální oblasti s cílem snížit rizika pozdních následků charakteru dysfagie (5).

Simultánní integrovaný boost

Možnost vyhnout se komplikovanému postupnému zmenšování cílového objemu, které je standardem u mnoha technik konvenční a konformní radioterapie, představuje využití tzv. simultánního integrovaného boostu (SIB). Principem je navýšení jednotlivé, případně i celkové dávky v menším objemu (podobjemu) s nejvyšším rizikem recidivy (oblast makroskopického tumoru nebo lůžka tumoru) (obrázek 1a–c). Tento princip byl popsán právě u karcinomů v oblasti hlavy a krku (6, 7).

Ve srovnání s technikami postupného zmenšování objemu je u SIB vyzdvihována vyšší konformita dávkové distribuce a snížení celkové integrační dávky (6, 7). Při použití stejné celkové fyzikální dávky se stává radiobiologickou výhodou i zkrácení celkové doby ozařování (prevence akcelerace repopulace

Obrázek 1. Příklad isodózního plánu (a, b) a dávkově-objemového histogramu (c) radioterapie s modulovanou intenzitou s využitím simultánního integrovaného boostu u pacienta se supraglottickým karcinomem laryngu z plánovacího systému Eclipse (Varian)



klonogenních nádorových buněk v pozdější fázi radioterapie, zlepšení lokální kontroly).

Řada pracovišť nyní využívá techniky výše uvedeného simultánního integrovaného boostu. Ten kombinují se zkrácením celkové doby ozařování a/nebo současnou aplikací chemoterapie platinovými deriváty. Některé práce se zabývají zkrácením celkové doby ozařování na 6 týdnů při aplikaci dávky 70 Gy, event. vyšší (8, 9). Dochází tak k navýšení jednotlivé dávky na frakci v oblasti nejvyššího rizika recidivy. Ukazuje se, že další navýšení dávky je riskantní zejména z důvodů neakceptovatelné akutní toxicity. Lauve et al. ve studii s dávkovou eskalací (primární nádor většinou v orofaryngu) uvádí jako „maximální tolerovatelnou dávku“ dávku 70,8 Gy (dávka na frakci 2,36 Gy). Akutní toxicita u dvou pacientů ozařovaných do dávky 73,8 Gy (dávka na frakci 2,46 Gy) byla natolik významná, že si vyžádala přerušení léčby a následně snížení celkové dávky (8).

V roce 2001 byla zahájena multicentrická studie fáze I-II RTOG H-0022, která má zhodnotit IMRT s využitím simultánního integrovaného boostu u časných stadií karcinomu orofaryngu (T1–T2 N0–N1). Aplikovaná dávka na oblast makroskopického postižení je 66 Gy (odpovídá 70 Gy normofrakcionací), na oblast vyššího rizika mikroskopického postižení 60 Gy a nižšího rizika mikroskopického postižení 54 Gy, vše v 30 frakcích (dávka na frakci 2,2 Gy, 2,0 Gy a 1,8 Gy). Časné výsledky studie RTOG H-0022 byly zveřejněny na výročním zasedání American Society for Therapeutic Radiology and Oncology v roce 2006 (10).

Konkomitantní chemoterapie je většinou samozřejmou součástí IMRT protokolů pro karcinom nazofaryngu. Kam et al. publikoval soubor 63 pacientů s nazofaryngálním karcinomem ozařovaných IMRT technikou se simultánním integrovaným boostem dávkou 66 Gy v 33 frakcích (11). Celkem 19

pacientů s lokálně a/nebo regionálně pokročilým onemocněním absolvovalo neoadjuvantní nebo konkomitantní chemoterapii (cisplatina), 35 pacientů obdrželo následně jako boost intrakavitární brachyterapii. Práce University of California vyhodnotila 67 pacientů s nazofaryngálním karcinomem léčených IMRT s použitím SIB kombinovaně s brachyterapeutickým boostem (předepsaná dávka 65–70 Gy na oblast GTV a 50–60 Gy na oblast klinicky negativních uzlin, dávka na frakci byla 2,12–2,25 Gy na oblast GTV a 1,8–2,0 Gy na oblast klinicky negativních lymfatických uzlin, brachyterapeutický boost v dávce 5–7 Gy, 50 pacientům (75%) byla podána konkomitantní chemoterapie) (4). Obě práce prezentují excelentní výsledky z hlediska lokální kontroly a slibné výsledky z hlediska pozdní toxicity.

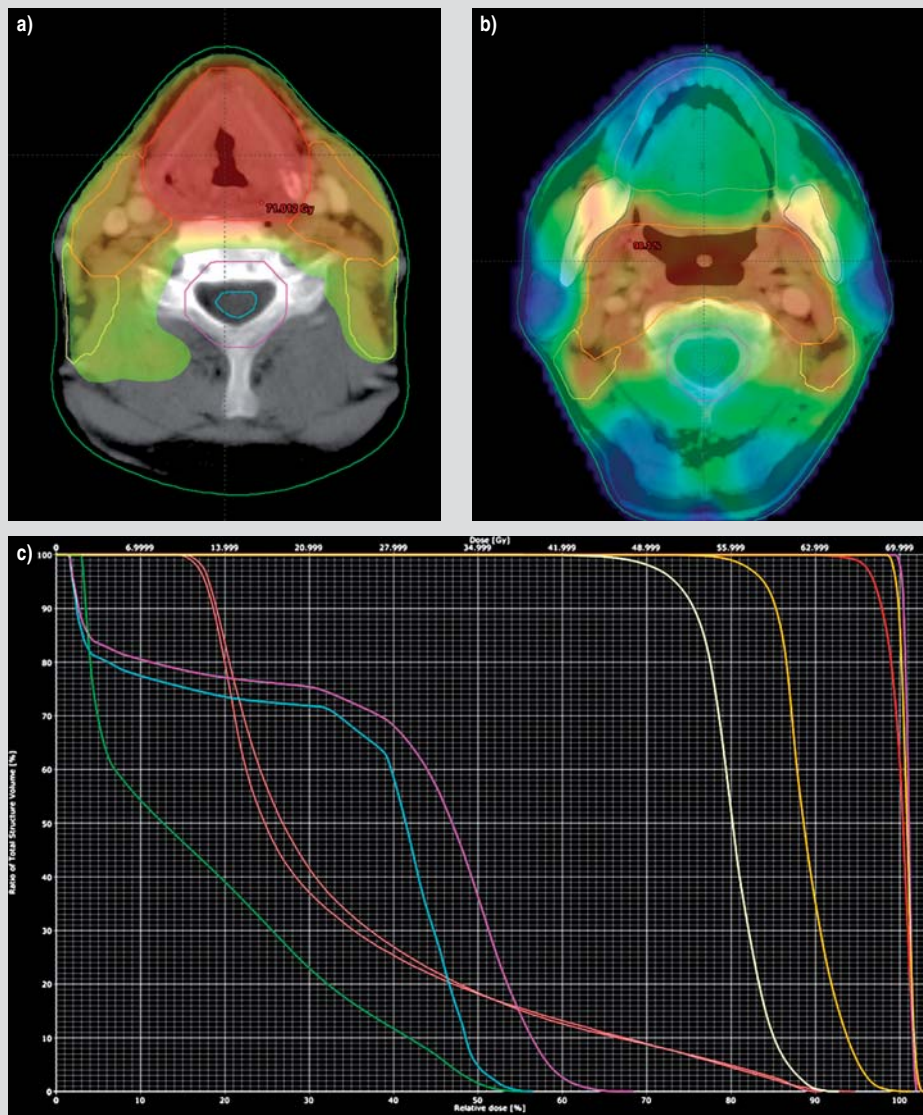
Lee et al. v roce 2006 publikovala výsledky IMRT s použitím SIB v dávkách 70 Gy, 59,4 Gy a 54 Gy v 33 identických frakcích a konkomitantní chemoterapií (většinou dva cykly cisplatin v dávce 100 mg/m², opakování po 3–4 týdnech) u 41 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem orofaryngu (12). Lokální a regionální kontrola onemocnění ve 3 letech sledování byla 92%. Pozdní xerostomie stupně 3 byla pozorována u 5 pacientů (12%). Stejně pracoviště vyhodnotilo soubor pacientů s lokálně pokročilými karcinomy laryngu a hypofaryngu. V souboru 20 pacientů s karcinomem laryngu a 11 pacientů s karcinomem hypofaryngu, léčených obdobnou frakcionací SIB-IMRT (70 Gy, 59,4 Gy a 54 Gy v 33 frakcích) a současnou chemoterapií platinovými deriváty, byla vyhodnocena dvoutletá lokální a regionální kontrola 86% a 94% (13).

Přestože byla publikována řada dalších prací s použitím IMRT ukazující slibné výsledky z hlediska lokální kontroly při redukované toxicitě léčby, zůstává hlavním problémem srovnání klinických výsledků IMRT. Příčinou je obrovská nesourodost v léčených souborech z hlediska lokalizace primárního nádoru, stadia onemocnění, kombinace s dalšími modalitami, soubory se liší frakcionačními režimy atd. IMRT je metoda relativně nová, takže dosud publikované zkušenosti většinou vycházejí ze souborů omezené velikosti s krátkou dobou sledování.

Požadavky při plánování IMRT

IMRT ve srovnání s konvenční a konformní radioterapií klade mnohem větší důraz na přesnou definici jednotlivých objemů. Pro definici GTV (gross tumor volume) se vyžaduje provedení plánovací počítačové tomografie s intravenózní aplikací kontrastní látky. U tumorů v oblasti báze lebny je výhodné využití fúze CT obrazu s magnetickou rezonancí. V poslední době se používá i využití fúze s daty z pozitronové emisní tomografie. Přesnost zakreslení klinického cílového objemu (CTV) pro uzlinové oblasti (při riziku mikroskopického postižení v lymfatických uzlinách)

Obrázek 2. Příklad isodózního plánu z plánovacího systému Eclipse, dokumentující využití radioterapie s modulovanou intenzitou a simultánního integrovaného boostu u pacienta s glotickým-supraglotickým karcinomem laryngu – znázorněna dávka vyšší než 50 Gy, oblast laryngu je pokryta dávkou 70 Gy (a) šetření příušních slinných žláz (b). Dávkově-objemový histogram (c) – zprava fialově – oblast gross tumor volume, oranžově klinický cílový objem 70 Gy, červeně – plánovací cílový objem 70 Gy, oranžově – plánovací cílový objem 59,4 Gy (oblast uzlin s vyšším rizikem postižení), žlutě – plánovací cílový objem 54 Gy (oblast uzlin s nižším rizikem postižení), fialově – mícha + lem 1 cm, modře – mícha bez lemu, hnědě – příušní žlázy, zeleně – mozkový kmen



si vyžádala upřesnění anatomické definice jednotlivých uzlinových oblastí podle původní Robbinsovy klasifikace krčních uzlin (14).

Pro IMRT je doporučeno používání dokonalých a kvalitních fixačních pomůcek. Z fyzikálního hlediska je mnohem složitější zajištění kvality (quality assurance) – dozimetrická kontrola rozložení dávky (absolutní i relativní dozimetrie), verifikace nastavení pacienta (portálové zobrazení), nověji využití radioterapie řízené obrazem (IGRT) atd. Při použití IMRT je nutné ve větší míře zvažovat úpravu plánu v závislosti na anatomických změnách v průběhu léčby (zejména z důvodu zmenšování tumoru). V budoucnu se bude stále více uplatňovat tento princip přepřeplování v rámci tzv. adaptivní radioterapie.

Závěr

Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě nádorů hlavy a krku nabízí množství výhod. Klinicky je dosud nejvýznamnějším ziskem šetření příušních slinných žláz se snížením pozdní xerostomie a zlepšením kvality života. Výhodou IMRT je i možnost navýšení dávky v určitých podobjemech plánovacího cílového objemu pomocí simultánního integrovaného boostu například v objemu vlastního nádoru. Zlepšení lokální kontroly ve srovnání s historickými daty konformní radioterapie a snížení rizika komplikací favorizuje použití IMRT u karcinomů nazofaryngu, dutiny nosní a vedlejších dutin nosních.

Podpořeno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR MZO 00179906.

MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK
a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: vosmik@fnhk.cz

Literatura

1. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM et al. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 975–980.
2. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 981–991.
3. Lee N, Xia P, Quivey JM et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12–22.
4. Claus F, Boterberg T, Ost P, De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiation Oncol*. 2002; 64: 205–208.
5. Fua TF, Corry J, Milner AD, Cramb J, Walsham SF, Peters LJ. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: clinical correlation of dose to the pharyngo-esophageal axis and dysphagia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 976–981.
6. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 21–32.
7. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R et al. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 195–205.
8. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II-clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 374–387.
9. Lee N, Xia P, Fischbein NJ et al. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 49–60.
10. Eisbruch A, Harris J, Garden A et al. Phase II multi-institutional study of IMRT for oropharyngeal cancer (RTOG 00-22): Early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(Suppl.): S46–S47.
11. Kam MK, Teo PM, Chau RM et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1440–1450.
12. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 966–974.
13. Lee NY, O'Meara W, Chan K et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 459–468.
14. Grégoire V, Levendag P, Ang KK et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiation Oncol*. 2003; 69: 227–236.