

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Terapeutický poměr nádorů hlavy a krku

Habilitační práce

(soubor uveřejněných vědeckých prací doplněný komentářem)

Jakub Cvek

2017

Poděkování

Chtěl bych poděkovat doc. MUDr. Davidovi Feltlovi, Ph.D., MBA za cenné podněty a zejména za vytvořený prostor k vědecko-výzkumné práci. Mimořádně si také vážím spolupráce z řad nejbližších kolegů, jmenovitě Ing. Lukáše Knybla. Rodinu jsem se snažil i přes jisté vytížení nezanedbávat, pokud se tak ale někdy stalo, velmi si cením trpělivosti a shovívavosti.

Obsah

Úvod.	5
Radioterapie nádorů hlavy a krku začátkem 21. století	6
Kubeš, J., & Cvek, J. (2008). Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. Onkologie, 2(2), 79–81.	7
Halámka, M., Feltl, D., Cvek, J., & Dušek, L. (2012). Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii. Klinická Onkologie, 25(4), 274–281.	10
Moderní frakcionační režimy	18
Feltl D., Cvek J., Klinická radiobiologie , Tobiáš 2008.	20
Kubes, J., Cvek, J., Vondracek, V., Pala, M., & Feltl, D. (2011). Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks). Strahlentherapie und Onkologie, 187(10), 651–655.	70
Cvek, J., Kubes, J., Skacelikova, E., Otahal, B., Komínek, P., Halamka, M., & Feltl, D. (2012). Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer. Strahlentherapie und Onkologie, 188(8), 666–670.	75
Lipina R., Matoušek P. et al. Transnasal Endoscopic Skull Base Surgery , Tobiáš 2015	82
Molenda L., Cvek J. Atlas cílových objemů v radioterapii , E-scripta LF OU 2014	91
Kombinace radioterapie se systémovou léčbou	104
Cvek, J., Kubeš, J., Otáhal, B., Komínek, P., Skácelíková, E., Halamka, M., & Feltl, D. (2011). Hyperfractionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku–studie fáze I. Onkologie, 5(6), 359–362.	105
Halamka, M., Cvek, J., Kubes, J., Zavadova, E., Komínek, P., Horacek, J., ... & Feltl, D. (2011). Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer. Oral oncology, 47(8), 763–767.	109

Salvage terapie a vedlejší účinky léčby	114
Cvek, J., Knybel, L., Skacelikova, E., Stransky, J., Matousek, P., Zelenik, K., ... & Feltl, D. (2016). Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer. Strahlentherapie und Onkologie, 192(1), 40–46.	115
Hodan, R., Mendreková, M., Gruna, J., & Cvek, J. (2009). Prevence osteonekrózy čelistí před onkologickou léčbou. Onkologie, 3(1), 62–65.. . . .	122
Prevence, diagnostika a dispenzarizace	126
Komínek, P., Vítek, P., Urban, O., Zeleník, K., Halamka, M., Feltl, D., ... & Matoušek, P. (2013). Chromoendoscopy to detect early synchronous second primary esophageal carcinoma in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck?. Gastroenterology research and practice, 2013.	127
Zeleník K., Čáp P., Chlumský J., Vítek P. et al. Mimojícnové projevy refluxní choroby, Tobiáš 2013	132
Smilek P., Plzák J., Klozar J. et al. Karcinomy dutiny ústní a hltanu. Tobiáš 2016	142
Závěr	153
Další publikace autora	154

Úvod

Radioterapie zaujímá v léčbě nádorů hlavy a krku zásadní roli, ale i přes značný pokrok jsou léčebné výsledky pokročilých stádií stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití o 8% je možno očekávat od přidání konkomitantní chemoterapie¹, kterou lze považovat za léčebný standard. Výrazné navýšení toxicity, ale způsobuje nízký terapeutický poměr a je tedy potřeba hledat další možnosti zlepšení². Perspektivně se jevila kombinace s cílenou biologickou léčbou³, ale v současné době lze pozorovat jistý ústup entuziasmu⁴. Nižší vedlejší účinky radioterapie lze očekávat na základě využití moderní ozařovací techniky a nové radiobiologické poznatky ukazují, že je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy, zejména hyperfrakcionaci a/nebo akceleraci⁵. Tento komentář publikovaných prací popisuje různé aspekty péče o pacienty s nádorů hlavy a krku a shrnuje více než 10 let úsilí o lepší léčebné výsledky, tedy vyšší terapeutický poměr.

1 PIGNON, J. P., et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet*, 2000, 355.9208: 949–955.

2 CORVO, Renzo. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2007, 85.1: 156-170.

3 BONNER, James A., et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The lancet oncology*, 2010, 11.1: 21–28.

4 Huang, J., Baschnagel, A. M., Chen, P., Gustafson, G., Jaiyesmi, I., Folbe, M., ... & Krauss, D. (2014). A matched-pair comparison of intensity-modulated radiation therapy with cetuximab versus intensity-modulated radiation therapy with platinum-based chemotherapy for locally advanced head neck cancer. *International journal of clinical oncology*, 19(2), 240–246.

5 BOURHIS, Jean, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet*, 2006, 368.9538: 843–854.

Radioterapie nádorů hlavy a krku začátkem 21. století

Přehledový článek „Konformní radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku“ se věnuje obecným aspektům léčby zářením. Radioterapie je léčebná metoda extrémně náchylná na kvalitu provedení, proto precizní provedení všech kroků (plánovací CT, zakreslení cílového objemu a kritických orgánů pro vhodné uspořádání tvarovaných polí vícelistovým kolimátorem, simulace ozařovací techniky, verifikace přímo v ozařovací místnosti) je nezbytným předpokladem k dosažení dobrých výsledků. Příspěvek správně předpokládá nahrazení 3D konformní radioterapie technikami založenými na modulované intenzitě svazku.

Těžištěm příspěvku „Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii“ je retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků Kliniky onkologické FN Ostrava. Referenční skupinu tvoří pacienti léčených v období 2004–2005. Na začátku roku 2006 došlo k zásadní změně organizace našeho pracoviště, která umožnila zavedení moderních frakcionačních režimů a důslednou kontrolu kvality prováděné léčby. Druhou skupinu proto tvoří pacienti léčení v letech 2006–2010. Z uvedené práce vyplývá, že dodržení principů kvalitně provedené radioterapie umožňuje lepší lokální kontrolu pokročilých stádií s trendem k lepšímu celkovému přežití. Intenzivnější frakcionační režimy navíc nezhoršují toleranci léčby a jen mírně, resp. klinicky nevýznamně, navyšují pozdní vedlejší účinky.

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 vícelistovým 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 akcelerovaných 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 obsolent 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 glotis 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

podzdních 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:

- poddávkování nádoru v důsledku obav z toxicity či nesprávně provedené radioterapie;
- 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 (kontroly v průběhu radioterapie a follow-up).

Za nezbytné **technické vybavení** se považuje lineární urychlovač s vícemelovým 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.

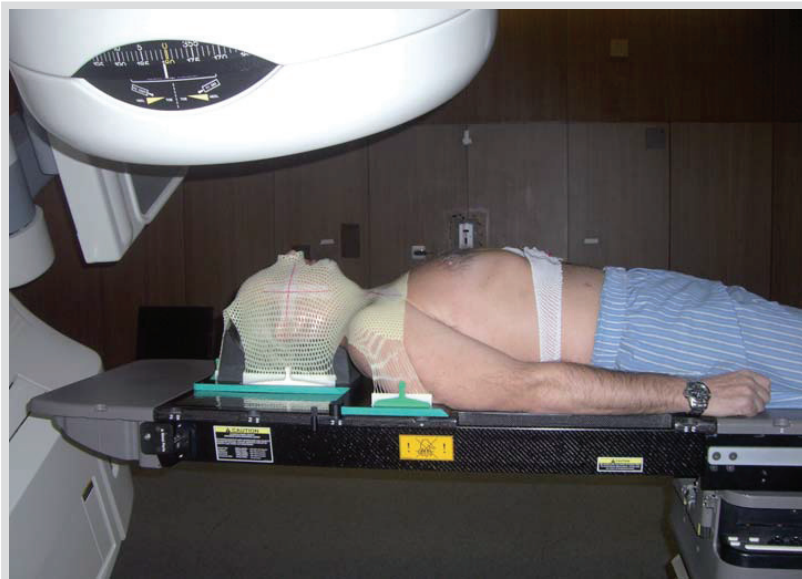
Fixace pacientů: Pro dobrou reprodukovatelnost polohy při těsné blízkosti cílového objemu a kri-

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 dávkou 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 postižení hodnocení rizikovitosti postižení 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 hrntanu 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 poddávkováním 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 redukcí dávky na míchu za dosažení dávky 50 Gy v PTV 1. Tyto techniky redukcí 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 laterality 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 poddávkovat 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 dávky 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).

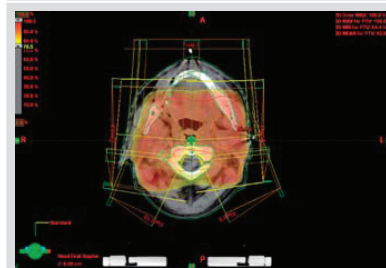
Frakcionace a dávkování

Otázka frakcionace je považována za jednu z nejzájímavějších v radiační onkologii. Problematiku ovlivňují faktory jako kinetika růstu nádorových buněk, akcelerovaná 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 rámci

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.

Akcelerovaná radioterapie

Tato frakcionace radioterapie brání (díky zkrácení celkové doby léčby) akcelerované repopulaci nádorových buněk, což je její radiobiologickou předností. K akcelerované 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 akcelerované repopulace znamená ztrátu v dávce přibližně 0,6–0,9 Gy/frakci. Benefit akcelerované 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 akcelerované repopulace) bere v úvahu také změny v kinetice růstu nádoru během radioterapie (zkracování Tpot – potenciálního zdvojnásobovacího času nádorových buněk během radioterapie). Kombinuje tedy výhody akcelerované 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 známk 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 používánou. 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
Budinova 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.

Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii

HARDROCK Project: Parametric Data Collection and Analysis of Patients with Head and Neck Cancer in the Comprehensive Cancer Centre of Ostrava – Role of Fractionation and Target Volume Definition in Radiotherapy

Halámka M.¹, Feltl D.¹, Cvek J.¹, Dušek L.²

¹Klinika onkologická, FN Ostrava

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita Brno

Souhrn

Východiska: Projekt HARDROCK je koncipován jako retrospektivní sběr klinických dat v lokálně provozovaném databázovém systému, který splňuje požadavky na základní verzi elektronické zdravotnické dokumentace onkologického pacienta. Diagnostická skupina nádorů ORL byla vybrána cíleně, neboť představuje velkou zátěž pro Onkologické centrum v Ostravě a její sledování je také aktuální s ohledem na poměrně vysokou incidenci a mortalitu v Moravskoslezském kraji. Cílovými parametry hodnocení jsou krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby pacientů s nádory hlavy a krku hodnocené standardními ukazateli dosažené léčebné odpovědi a přežití. Zvláštní důraz je kladen na hlavní léčebné modalitě, tedy chirurgii a radioterapii, a na komplikace, které jsou s nimi spojeny. **Soubor pacientů a metody:** V tomto článku prezentujeme malou část výsledků získaných z dat z registru HARDROCK. Data byla rozdělena do dvou skupin podle doby léčby pacientů: data získána od pacientů léčených v letech 2004–2005 a data z let 2006–2010. Toto rozdělení bylo dáno změnou organizace pracoviště a protokolů léčby. V roce 2006 bylo do standardních postupů zavedeno ozáření v akceleračním režimu s využitím konformantního boostu a dále byly do ozářovacího pole zahrnuty další oblasti lymfatických uzlin (zadní krční uzliny, nadklíčky). Oproti tomu před rokem 2006 byli pacienti ozářováni téměř výhradně v režimu normofrakcionace a hyperfrakcionace. **Výsledky:** Prezentujeme zde, že nové ozářovací techniky nezvyšují podíl časné toxicity, mírně zvyšují počet pacientů s pozdní toxicitou nízkého stupně. Důležitým zjištěním bylo, že u pacientů s onemocněním ve IV. stadiu léčených v letech 2006–2010 došlo ke snížení výskytu relapsů onemocnění a zlepšení celkového přežití. **Závěr:** Výsledky projektu metodicky přispějí k exaktnímu hodnocení diagnostiky a léčby pacientů s touto chorobou a napomohou optimalizaci léčebné péče.

Klíčová slova

nádory hlavy a krku – radioterapie – populační registr

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Ing. MUDr. Jakub Cvek, Ph.D.
Klinika onkologická
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jakub.cvek@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 1. 2012
Přijato/Accepted: 10. 4. 2012

Summary

Background: The HARDROCK project has been designed as a retrospective data collection study in a locally run database system, which fulfils the requirements on the basic version of electronic medical records of cancer patients. The diagnostic category of head and neck tumors has been selected on purpose, as it presents a major problem in the Comprehensive Cancer Centre of Ostrava, and it is relevant given the high incidence and mortality in the Moravian-Silesian Region. The target parameters of the assessment include short-term as well as long-term treatment results in patients with head and neck tumors, evaluated with standard indicators of treatment response and survival. A special emphasis is put on major treatment modalities, i.e. surgery and radiation therapy, and on related complications. **Patients and Methods:** In this article, we present a sample of collected data. The data from patients has been separated into two groups based on the time of their acquisition: data from patients treated in 2004–2005 versus patients treated in 2006–2010. This division was given by the change of treatment protocols in 2006 introducing accelerated radiotherapy with concomitant boost and expanded lymph node irradiation field compared to normofractionation and hyperfractionation regimes used before 2006. **Results:** Introduction of new irradiation techniques did not increase the rate of acute toxicity but slightly increased late toxicity. Further, we found a decrease of number of relapse and improved overall survival in patients with stage IV disease treated in 2006–2010. **Conclusion:** The project results will contribute methodically to the exact evaluation of diagnostics and treatment of patients with head and neck cancer and will help to optimize their medical care.

Key words

head and neck cancer – radiotherapy – population register

Úvod

Zhoubné nádory otorinolaryngologické a stomatologické oblasti zahrnují malignity dutiny nosní, nazofaryngu, rtů, dutiny ústní, slinných žláz, nádory hltanu a hrtanu. V radioterapeutické terminologii se označují jako tzv. HaN nádory („nádory hlavy a krku“).

Vznik dlaždicobuněčných nádorů HaN je tzv. multifaktoriální. V Evropě a Severní Americe je často nacházena souvislost s chronickým drážděním sliznic při abúzu alkoholu a s kouřením tabákových výrobků. Riziko se zvyšuje při současné kombinaci těchto dvou faktorů – předpokladem je snížená detoxikační schopnost jater a lepší vstřebávání karcinogenů tabákových derivátů v alkoholu [1,2].

Asi u 25–50 % tumorů HaN (nejčastěji těch, které zahrnují postižení tonzil, orofaryngu a dutiny ústní) se při vyšetření bioptických vzorků nacházejí onkogenní varianty HPV (human papilloma virus), které se integrují do buněčného genetického materiálu a spouštějí mutace v buněčném genomu. Jedná se o papilomaviry HPV 2, HPV 11 a nejvýznamněji HPV 16 [2–4]. Výskyt dlaždicobuněčných karcinomů v souvislosti s infekcí HPV je častější u mladších skupin pacientů (v průměru o 3–4 roky oproti pacientům bez pozitivivity HPV), dále u bělošské populace – u této skupiny pacientů jsou pozorovány pokročilejší lokoregionální nálezy [5].

Dalšími faktory přispívajícími k výskytu tumorů jsou chronické mechanické dráždění v dutině ústní například špatně nasedajícími zubními náhradami, poškozenými zuby či iritace chronickými infekcemi [2]. Nespecificky se na vzniku nádorů podílí imunodeficience, avitaminózy a malnutrice, které jsou vzhledem ke stravovacím návykům a abúzu u této skupiny pacientů časté [1].

Data zaznamenávající výskyt nádorů v České republice jsou velmi dobře dokumentována díky Národnímu onkologickému registru a dále zveřejňována v publikacích Ústavu zdravotnických informací a statistiky [6]. Systematický sběr dat dovoluje mít přehled o incidenci a mortalitě nádorů. Incidence (výskyt) všech novotvarů v České republice meziročně mírně stoupá, naopak mortalita (úmrtnost) meziročně klesá. Příčiny stoupající incidence v ČR nejsou zcela objasněny. Jednou z příčin je genofond populace a neoptimální životní styl zahrnující nevhodné dietní, pohybové či jiné návyky, dále profesionální expozice rizikům. Dalším faktorem, který sice nezvyšuje incidenci nádorů sensu stricto, nicméně projevuje se takto statisticky, je výrazně zlepšená diagnostika, která detekuje větší množství nádorových onemocnění, která by v minulosti vůbec diagnostikována nebyla. Klesající mortalita je dána několika faktory. Jedním z hlavních faktorů je časná detekce nepokročilých stadií onemocnění (tzv. časných) především díky osvětě a screeningovým

programům. Právě díky zlepšujícímu se odhalování nádorů je možné nasazení účinné onkologické terapie již v léčbě časných stadií onemocnění. Dalším faktorem příznivě ovlivňujícím mortalitu je výrazně se zlepšující onkologická terapie díky výraznému rozvoji všech jejích modalit a zlepšující se podpůrné léčbě.

Léčba nádorů hlavy a krku se odvíjí od stadia pokročilosti onemocnění v době stanovení diagnózy. Právě stadium onemocnění, resekabilita či neresekabilita tumoru, uzlinové postižení a celkový stav pacienta předurčují léčebnou strategii. Často se jedná o multimodální terapii, s individuálním načasováním jednotlivých léčebných modalit. Každého pacienta je nutno posuzovat individuálně v rámci mezioborové spolupráce a doporučit individuální postup, který vychází nejen z určení stadia onemocnění dle TNM (tumour-node-metastasis) klasifikace, z celkového stavu pacienta (KI, WHO PS), z národních či mezinárodních doporučených postupů, ale v neposlední řadě i z preference pacienta.

Onemocnění ve stadiu I a II jsou lokalizovaná a ohraničená daným orgánem či anatomickou oblastí (tzv. časná stadia). Velmi obecně lze říci, že terapií 1. volby v těchto případech bývá léčba chirurgická, která je u těchto stadií onemocnění řešením radikálním. V některých případech operace zajišťující dostatečnou radikálnost může působit zbytečnou mutilaci či ztrátu funkce orgánu/funkční oblasti. Často lze volit i radioterapii ja-

kožto léčbu 1. volby a v těchto stadiích onemocnění mohou obě tyto modality terapie zajistit rovnocenné výsledky léčby [2,7].

U pokročilých stadií onemocnění, stadia III nebo IV, je situace složitější. Zde stomatologové a otorinolaryngologové musejí rozhodnout, zda a za jakých okolností je u daného pacienta možná resekce tumoru, spádových lymfatických uzlin a bezpečnostních lemů okolních tkání. Kritéria resekability nejsou arbitrárně stanovena a jsou závislá nejen na rozsahu onemocnění u daného pacienta, jeho perioperačních zdravotních rizicích, ale také na zkušenostech daného centra, schopnostech operátorů a technickém zázemí pracoviště [7]. Koncept, kdy u resekabilních onemocnění byla vždy prováděna chirurgická resekce s následným pooperačním ozářením, je postupně opouštěn. Čím dále častěji je i u pokročilých stadií onemocnění zařazována předoperační radioterapie či primárně kurativní radioterapie s ponecháním operace jako záchranného výkonu při selhání léčby (tzv. salvage). V různých anatomických lokalizacích je zkoumán přínos toho či onoho přístupu a jsou identifikovány rizikové a prognostické faktory, které by mohly posloužit jako vodítko při rozhodování o strategii léčby [2]. Tam, kde je onemocnění primárně hodnoceno jako neresekabilní, je základem léčby radioterapie. Ke zlepšení výsledků terapie je při kurativním záměru léčby zařazována potenciační chemoterapie, recentně na základě studia nitrobenzofuranových drah také tzv. biologická terapie [8,9] nebo alternativní (optimalizovaná) schémata radioterapie – akcelerace, hyperfrakcionace [10–12].

Využití hyperfrakcionované radioterapie při ozařování nádorů HaN je založeno na radiobiologických propočtech dle lineárně kvadratického modelu (LQ). Hyperfrakcionace dovoluje ozáření cílového objemu vysokou dávkou záření bez navýšení pozdní toxicity okolních zdravých tkání. Např. 6týdenní režim konkomitantní radioterapie využívá faktoru navýšení dávky na den a časového faktoru akcelerace. Parametry výpočtu jsou: celková dávka 72 Gy v 6 týdnech, jednotlivé frakce $30 \times 1,8$ Gy a současně $12 \times 1,5$ Gy v posledních 2,5 týdnech ra-

dioterapie, tj. 54 Gy dopolední dávky, 18 Gy odpolední dávky, α/β poměr pro nádory hlavy a krku = 10, α/β poměr pro pozdní následky na podkoží = 2, faktor zkrácení radioterapie o 1 den ozařování = 0,8 Gy. Po výpočtu dle LQ modelu dojde oproti normofrakcionaci k navýšení dávky na ozařovaný tumor o 4,53 Gy, zatímco pokud se týče pozdních následků radioterapie na zdravé tkáni, je vypočítán pokles dávky o 2 Gy. Podrobné výpočty i tabulky parametrů k výpočtu jsou prezentovány v příručce radiobiologie [13]. Retrospektivní klinická srovnání prokázala, že hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie poskytuje zlepšení lokoregionální kontroly ve srovnání s normofrakcionací [10]. Obdobné výsledky přinesla i meta-analýza zaměřená na celkové přežití zahrnující různá hyperfrakcionační a akcelerační schémata [11].

Nádory HaN mají v Moravskoslezském kraji oproti jiným regionům ČR vysokou incidenci i mortalitu. Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava byl proveden parametrický sběr dat k identifikaci prognostických faktorů, rizik, léčebných postupů a léčebných výsledků (registr HARDROCK – HEAD AND NECK CANCER: ASSESSMENT OF RISK FACTORS, STAGE DISTRIBUTION, RADIOTHERAPY OPTIMIZATION, CAUSES OF RELAPSE – KEYPOINTS). Cílovými parametry hodnocení byly krátkodobé i dlouhodobé výsledky léčby pacientů s nádory HaN hodnocené standardními ukazateli dosažené léčebné odpovědi a přežití. Zvláštní důraz v hodnocení sebraných dat byl kladen na hlavní léčebné modality, chirurgii a radioterapii, na techniky iradiace a dále na komplikace, které jsou s nimi spojeny. Prezentace projektu je veřejně přístupná na stránkách <http://hardrock.registry.cz> [14].

Soubor pacientů registru HARDROCK

Sběr dat byl proveden retrospektivně z období od 10/2004–06/2010, celkem bylo hodnoceno 774 pacientů. U 4 pacientů nebylo možno zpětně dohledat základní údaje, a tito 4 pacienti nebyli tedy do prezentovaných analýz zahrnuti. Ročně bylo ve spádovém regionu FN Os-

trava 148 až 167 pacientů s nádory hlavy a krku. V roce 2006 došlo ke změně organizace pracoviště Kliniky onkologické Fakultní nemocnice v Ostravě, byly zavedeny nové metodiky léčby a sledování pacientů, a proto veškeré analýzy a srovnávání byly rozděleny do dvou skupin:

- období 10/2004–12/2005 (163 pacientů),
- období 01/2006–06/2010 (611 pacientů).

Výsledky analýz parametrických dat byly tedy prováděny v rámci těchto 2 skupin a následně byly výstupy srovnávány.

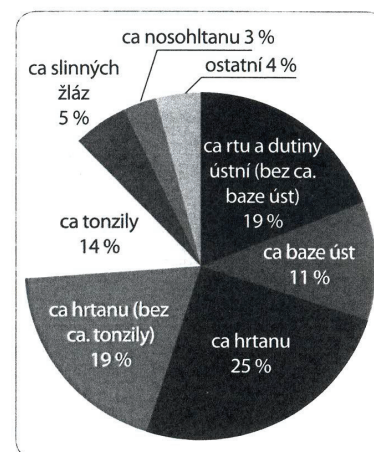
Demografie pacientů

Mezi pacienty je výrazně vyšší zastoupení mužů (80,6 %) než žen (19,4 %). Střední věk mužů při diagnóze je 58 let, žen 62 let.

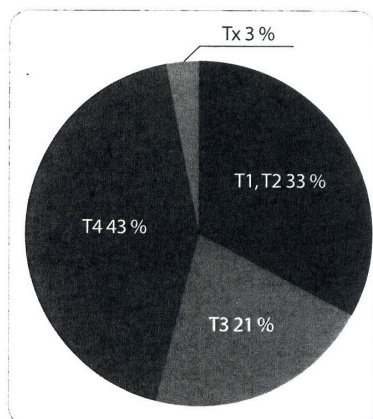
Anatomická distribuce malignit

K nejčetnějším diagnózám patřily novotvary rtu a dutiny ústní – 30 % (z toho ústní spodiny – 10,9 %, hrtanu – 24,5 %, hltanu – 33,5 % (z toho tonzily 14,1 %). K minoritním nádorům patřily nádory slinných žláz – 4,7 %, nádory nosohltanu – 2,8 %, nádory dutiny nosní a paranazálních dutin – 2,1 %. U 2,5 % se jednalo o sekundární či neurčené zhoubné nádory (graf 1).

Zastoupení žen u nádorů rtu a dutiny ústní bylo 25 %, u nádorů hltanu 18 %



Graf 1. Procentuální rozložení anatomické lokalizace tumoru HaN.

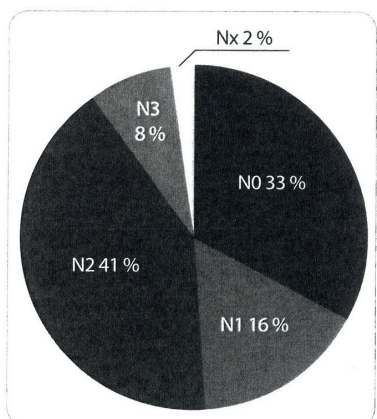


Graf 2. Procentuální rozložení výskytu stadia lokální pokročilosti nádoru (T).

a u nádorů hrtanu 8 %. Podíl žen u nádorů hrtanu je ve srovnání s oběma dalšími početnými skupinami statisticky významně nižší (Fisher exact test, $p < 0,05$).

TNM, stadium

V době zjištění malignity byla většina tumorů v lokálně pokročilém stadiu, 43 % tumorů bylo ve stadiu hodnoceném jako T4, 21 % jako T3, pouze 33 % nádorů bylo lokálně nepokročilých – T1 či T2 (graf 2) (u 4 % nálezů nebyl rozsah tumoru definován). Podíl pokročilých a nepokročilých stadií lokálního nálezu tumoru u jednotlivých anatomických lokalit se samozřejmě lišil, např. u nádorů dásní, spodiny ústní, orofaryngu či hypofaryngu přesáhl počet T4 onemocnění



Graf 3. Procentuální rozložení výskytu stadia regionálního uzlinového postižení (N).

60 %, u nádorů rtů většina onemocnění byla ve stadiu T1 či T2.

Analýza byla provedena i ve vztahu k postižení regionálních lymfatických uzlin (graf 3). U 33 % nádorů hlavy a krku nebyly zaznamenány lokální metastázy do mizních uzlin (N0). U některých diagnóz, jako karcinom hrtanu, paranazálních dutin či slinných žláz, byl podíl N0 až 50 i více procent. Celkově v našem souboru pacientů s nádory hlavy a krku 16 % pacientů mělo uzlinové postižení v rozsahu N1, 41 % pacientů v rozsahu N2 a 8 % v rozsahu N3.

Je obecně známo, že nádory hlavy a krku zakládají vzdálené metastázy pozdně. Analýza z registru HARDROCK ukázala, že v celém souboru pacientů je výskyt metastáz v době diagnózy kolem 5 %. Toto platí pro nádory rtů, hltanu, nosohltanu, hrtanu. U nádorů slinných žláz a dutiny nosní a paranazálních dutin bylo toto procento vyšší.

Ve stadiu IV je diagnostikována většina nádorů hlavy a krku (63 %). Podíl prognosticky výrazně příznivějších stadií I a II činil jen 17 %, lokálně pokročilých nádorů ve stadiu III bylo diagnostikováno také 17 %. Rozložení stadií onemocnění v populaci mužů či žen se neliší. Vzhledem k primárnímu účelu registru (srovnávání úspěšnosti různých léčebných postupů) nás zajímalo, zda skladba pacientů před rokem 2005 a po roce 2005 byla jiná. Ukázalo se, že co se týče stadií onemocnění, byly tyto soubory srovnatelné.

Klinický stav pacientů

Klinický stav pacientů a především jejich výživový status je jedním z faktorů ovlivňujících toleranci léčby a tímto i prognózu pacientů. Do parametrického sledování jsme zahrnuli parametr KI (Karnofsky performance status index), BMI (body mass index) a váhový pokles o více než 10 % v posledním půlroce před stanovením diagnózy. Zjistili jsme, že 35 % pacientů s nádorem hlavy a krku mělo před zahájením léčby KI 90 a více procent (jsou tedy samostatně aktivní), ve stavu vyžadujícím cizí pomoc (KI 60–50 %) bylo 8 % pacientů. 26 % pacientů s nádory hlavy a krku zaznamenalo před zahájením léčby významný váhový úbytek. Mezi ženami a muži

nebyl v těchto kategoriích statisticky významný rozdíl. Zajímavým zjištěním však bylo, že mezi pacienty diagnostikovanými v letech 2004–2005 a pacienty z let 2006–2010 byl statisticky významný rozdíl v kategoriích KI i váhového úbytku. Podíl pacientů s hodnotami KI 90 a více procent v letech před 2005 a po tomto roce je 23 % oproti 39 %. Stejně tak podíl pacientů s váhovým úbytkem 10 a více procent při stejném časovém rozložení je 33 % u pacientů z let 2004–2005 oproti 24 % u pacientů z let 2006–2010. Z uvedeného vyplývá, že pacienti z let 2004–2005 byli před léčbou celkově v horším stavu než pacienti z let 2006–2010. Střední hodnota BMI pacientů s nádory hlavy a krku je 23,4 kg/m². Mezi jednotlivými skupinami diagnóz je statisticky významný rozdíl, nejvyšší hodnoty byly zjištěny u pacientů s nádorem nosohltanu a slinných žláz, nejnižší pak u nádorů rtu a dutiny ústní. Mezi ženami a muži opět nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. A stejně tak jako u KI je i u BMI významně vyšší statisticky významný rozdíl u pacientů z let 2006–2010 (Mann-Whitney test, $p = 0,027$).

Rizikové faktory

Samozřejmě že ve sběru dat a jejich analýze jsme se pokusili identifikovat rizikové faktory vzniku onemocnění. Většina pacientů s nádorem hlavy a krku byla aktivními nebo bývalými kuřáky, celkem 85 %. Zastoupení aktivních nebo bývalých kuřáků se statisticky nelišilo mezi obdobími stanovení diagnózy, nicméně podíl aktivních kuřáků byl v období 2006–2010 lehce nižší (64 % proti 67 %). U žen bylo oproti mužům statisticky významně nižší zastoupení aktivních nebo bývalých kuřáků, 66 % u žen oproti 89 % u mužů. U hlavních diagnostických skupin nádorů (nádory rtů, dutiny ústní, hltanu, hrtanu) bylo zastoupení aktivních a bývalých kuřáků 85–89 %. U méně četných diagnóz (nádory nosohltanu, nosních a paranazálních dutin a slinných žláz) byl podíl kuřáků výrazně nižší, 33–56 %.

V projektu HARDROCK byla konzumace alkoholu sledována v relaci na stav v době stanovení diagnózy (současný konzument, dřívější konzumace, abstinence), v případě konzumace alkoholu

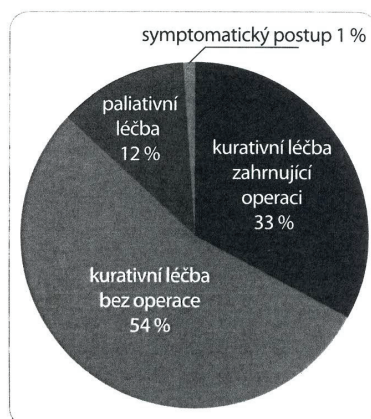
nyní nebo dříve byla dále sledována míra konzumace. Bylo zjištěno, že mezi pacienty s nádorem hlavy a krku bylo 37 % pravidelných nebo závislých konzumentů alkoholu. Zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů bylo významně vyšší u pacientů diagnostikovaných v letech 2004–2005 (52 %) ve srovnání s pacienty z let 2006–2010 (33 %). U mužů bylo zastoupení pravidelných nebo závislých konzumentů významně vyšší než u žen (42 % vs 15 %).

Terapie

Z celkového počtu 774 pacientů bylo indikováno k potenciálně kurativní léčbě 669 z nich (86,4 %), z toho 250 k operativní a 419 k neoperativní – radioterapii či radioterapii s další léčebnou modalitou. 95 pacientů (12,3 %) bylo léčeno paliativně a 10 (1,3 %) symptomaticky (graf 4).

Z pacientů indikovaných ke kurativní léčbě 3 % podstupují pouze operaci, 25 % je operováno s následnou adjuvantní radioterapií a 5 % operováno s další radioterapií s chemoterapií. Samostatnou radioterapii podstupuje 41 % pacientů, 11 % pacientů je léčeno radioterapií a chemoterapií.

Zastoupení klinických stadií onemocnění bylo rozdílné u jednotlivých typů použité léčby. U kurativně léčených pacientů byl zaznamenán největší podíl stadia IV mezi pacienty léčenými pouze radioterapií, radioterapií s chemoterapií či operací v kombinaci s radioterapií a chemoterapií (64–82 %). U pacientů



Graf 4. Procentuální rozložení využití léčebné strategie.

Tab. 1. Strategie radioterapie v letech 2006–2010.

	Kurativní léčba		Paliativní léčba	
	3D	IMRT	3D	IMRT
CB5w	9,80 %	9,00 %		
CB6w	8,10 %	5,90 %		
HF	1,70 %			
NF	40,30 %	12,60 %	12,40 %	0,20 %

CB5w – režim pětítýdenního konkomitantního boostu (67,5 Gray/40 frakcí – fáze 1: 45 Gray/25 frakcí/5 týdnů a fáze 2: 22,5 Gray/15 frakcí/3 týdny)

CB6w – režim šestitýdenního konkomitantního boostu (72 Gray/42 frakcí – fáze 1: 54 Gray/30 frakcí/6 týdnů a fáze 2: 18 Gray/12 frakcí/2,5 týdny)

HF – hyperfrakcionační režimy (různé režimy s více než 1 frakcí denně každý den, redukce dávky na každou frakci)

NF – normofrakcionace (10 Gray/5 frakcí/1 týden)

3D – technika plánování radioterapie s využitím trojrozměrného plánování

IMRT – léčba zářením s modulovanou intenzitou záření

s operací a radioterapií byl podíl IV. stadií 46 %, u pouze operovaných jen 8 %. Zajímavé je, že podíl jednotlivých modalit léčby byl rozdílný v různých časových obdobích. V období 2004–2005 bylo 39 % pacientů léčeno operativně, v období 2006–2010 to bylo jen 32 %. Pouze radioterapii s chemoterapií podstupila v letech 2004–2005 2 % pacientů, v letech 2006–2010 pak 14 %.

Operační léčba

Operativní léčba byla uplatňována především u nádorů rtu a dutiny ústní (ve 43 %) a u nádorů slinných žláz (v 59 %). U nádorů hltanu, hrtanu a nosních a paranazálních dutin bylo operováno 23–50 % pacientů, u nádorů nosohltanu pouze 5 %. Celkově byla u stadií onemocnění I–III aplikována operativní léčba samostatně či v kombinaci s radioterapií a chemoterapií. U nádorů hlavy a krku celkově byl podíl operací nejvyšší u stadia II, a to ve 49 %. Počet operací klesal s rostoucím stadiem onemocnění, u stadia III to bylo 47 %, u stadia IV jen 26 %. Výjimkou jsou nádory hrtanu, kde podíl operací naopak roste s rostoucím stadiem, stadium I – 2 %, stadium II – 5 %, stadium III – 14 % a 22 % u stadia IV.

Ze 774 pacientů v registru HARDROCK bylo 32,3 % primárně operováno. Z této skupiny pacientů u méně než 10 %

z nich byla operace definitivním řešením, více než 90 % pacientů podstupilo dále adjuvantní radioterapii či radioterapii a chemoterapii.

Radioterapie

Celkem je radioterapií léčeno 96 % pacientů, z toho 12 % paliativně (tab. 1).

Režim frakcionace záření: V období 2004–2005 byla používána pouze 3D technika radioterapie. V období 2004–2005 byly u radioterapie využívány pouze strategie normofrakcionace (NF) a hyperfrakcionace (HF). Technika konkomitantního boostu v pěti týdnech (CB5w) a šesti týdnech (CB6w) byla používána až v letech 2006–2010. Technika IMRT byla zavedena až v letech 2006–2010.

Celkem bylo v registru HARDROCK zaznamenáno 559 pacientů léčených radioterapií s kurativním záměrem. V letech 2004–2005 bylo léčeno 138 pacientů a byli léčeni v normofrakcionálním či hyperfrakcionačním režimu. Od roku 2006 do 2010 bylo do registru vloženo 507 pacientů. Zde již 37,5 % pacientů bylo ozařováno v režimu 5- či 6týdenního konkomitantního boostu.

Ozařovací objemy: V období 2004–2005 byly používány téměř výhradně objemy záření před míchu. Zadní krční lymfatické uzliny s ozařením nebo bez ozaření nadklíčkových jamek byly do ozařovacího pole zahrnuty až v letech 2006–2010, a to až v 75 % (NB: z toho v 9 % bez nadklíčků).

Dávka záření: U většiny kurativně léčených pacientů (62 %) byla aplikována celková střední dávka záření 66–75 Gy. Pacienti s nízkou dávkou záření do 65 Gy tvořili 25 % z kurativně léčených radio-terapií a pacienti s vysokou dávkou nad 75 Gy pak 13 %. V období 2004–2005 bylo nejčastěji dosaženo celkovou dávkou záření 76–81 Gy, v období 2006–2010 pak dávka 66–75 Gy.

Dodržení léčebného plánu bylo srovnatelné u obou období (u 75–76 % zcela dodržen).

Výsledky terapie nádorů HaN

Toxicita léčby

Toxicita byla a nadále je na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava hodnocena dle RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) kritérií [15]. Akutní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radio-terapií jsou nejčastěji postiženy kůže, sliznice dutiny ústní a hltanu, slinné žlázy, hltan a jícen. Do registru HARDROCK byla zanesena nejvyšší toxicita bez ohledu na postiženou lokalizaci (tab. 2). Nejčastější byl výskyt akutní toxicity dle RTOG 1. stupně (42 %) či 2. stupně (37 %). Například co se týče dermatitidy a mukositivity, závažná akutní toxicita 3. či 4. stupně se vyskytla u 5 %, resp. 35 % pacientů. Výskyt toxicity 4. stupně byl velmi vzácný a jednalo se výhradně o přechodné neu-

tropenie, které se vyskytovaly u pacientů léčených chemoterapií.

Pozdní toxicitou při léčbě nádorů hlavy a krku radio-terapií byla nejčastěji postižena kůže, podkoží, sliznice, hrtan a slinné žlázy (tab. 3). Většina pacientů měla mírné potíže stupně 1 či 2. 6 % pacientů nemělo vůbec žádné projevy pozdní toxicity, naopak 1 % pacientů mělo známky pozdní toxicity 3. stupně, většinou se jednalo o postižení hrtanu.

Při srovnání toxicity léčby v období 2004–2005 a 2006–2010 signifikantní rozdíl zjištěn nebyl. U pozdní toxicity je situace jiná. Pozdní toxicita léčby radio-terapií byla v období 2004–2005 nižší než v období 2006–2010 (21 % vs 47 %).

Výsledky léčby

V celém souboru všech pacientů kompletní remise dosáhlo celkem 60 % pacientů, parciální remise dalších 23 %. Nejlepších výsledků dosáhli operovaní pacienti, u nichž byl podíl kompletních remisí 88–92 %. Pacienti léčení radio-terapií (případně s konkomitantní nebo adjuvantní chemoterapií) dosáhli 52–57 % kompletních remisí a 32–35 % parciálních remisí.

Pacienti léčení primárně s kurativním záměrem dosáhli po léčbě kompletní remise v 68 % a parciální remise ve 21 %. Samozřejmě počet dosažených kom-

pletních remisí po kurativně míněné léčbě byl závislý na stadiu onemocnění, v I. a II. stadiu onemocnění bylo dosaženo kompletní remise u více než 90 % pacientů, ve stadiu III již jen u 80 % pacientů a ve stadiu IV u 55 % pacientů.

Dosažené odpovědi na léčbu u kurativně léčených pacientů byly srovnatelné v obou sledovaných obdobích, tj. 2004–2005 a 2006–2010, mezi muži a ženami taktéž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Mohlo by se zdát, že zavedení nových postupů v terapii nepřineslo žádný léčebný benefit, nicméně podrobnější analýzy a delší sledování pacientů odhalily důležité informace.

Co se týče počtů relapsů a progresí onemocnění, ukázalo se, že v období 2004–2005 byl podíl progresí a relapsů vyšší o 11 % než v období 2006–2010 (38 % vs 27 %). Tento rozdíl se v terapeutickém efektu projevil především u pacientů léčených pouze radio-terapií (54 % v letech 2004–2005 oproti 31 % v letech 2006–2010). Největší počet relapsů byl zaznamenán u nádorů ve stadiu IV – 26 % u nádorů hltanu, 42 % u nádorů hrtanu a 49 % u nádorů rtů a dutiny ústní. Jak bylo zmíněno výše, právě v období 2006–2010 došlo ke změně v plánování radio-terapeutických objemů a technik, do ozařovacích objemů byly zahrnuty nadklíčkové a zadní krční lymfatické uzliny a množství pacientů bylo léčeno v akcelerovaných režimech s konkomitantním boostem.

Celkové přežití

Podíl zemřelých ve sledovaném souboru všech pacientů byl 42 %. Podíl úmrtí mezi pacienty diagnostikovanými v období 2004–2005 byl 59 %, mezi pacienty z let 2006–2010 pak 38 %. U kurativně léčených pacientů v obou sledovaných obdobích byl největší podíl zemřelých ve skupině pacientů léčených pouze radio-terapií (76 % u pacientů léčených do roku 2006 a 44 % po roce 2006) a ve skupině léčené kombinací radio-terapie a chemoterapie (75 % u pacientů léčených do roku 2006 a 33 % po roce 2006).

Celkové přežití (overall survival) definované jako interval mezi datem stanovení diagnózy a datem posledního známého stavu pacienta bylo provedeno Kaplanovou-Meierovou metodou.

Tab. 2. Nejčastěji se vyskytující případy akutní toxicity v %.

Grade dle RTOG kritérií	G0	G1	G2	G3	G4
kůže	0	51	44	5	0
sliznice	0	24	40	53	0
slinné žlázy	1	57	42	0	0
hltnan, jícen	4	58	29	8	0

G – grade, stupeň závažnosti postižení dle definice RTOG [15]

Tab. 3. Nejčastěji se vyskytující případy pozdní toxicity v %.

Grade dle RTOG kritérií	G0	G1	G2	G3	G4
kůže	11	80	8	1	0
podkoží	1	75	18	0	0
sliznice	7	81	10	0	0
slinné žlázy	1	69	28	1	0
hrtan	7	63	26	4	0

G – grade, stupeň závažnosti postižení dle definice RTOG [15]

V celém netříděném souboru 774 pacientů je 58 % žijících a 42 % zemřelých, medián přežití je 26,5 měsíce.

V celkovém přežití všech pacientů diagnostikovaných v letech 2004–2005 a 2006–2010 nebyl statisticky významný rozdíl (log-rank test, $p = 0,637$). U pacientů z období 2004–2005 byl medián přežití 26,3 měsíce, u pacientů z let 2006–2010 byl medián přežití 27,2 měsíce.

V celkovém přežití kurativně léčených pacientů byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi stadii onemocnění. Samozřejmě stadia I a II dosahují nejlepšího přežití (17 % zemřelých), nejhoršího přežití dosahují pacienti ve stadiu IV.

Je však zajímavé, že u kurativně léčených pacientů ve stadiu IV se rozdíl v přežití liší u pacientů léčených před rokem 2006 a po roce 2006. Co se týče léčby pacientů, operační postupy neznamenaly výraznou změnu, největší rozdíl spočíval v technice záření, jak již bylo zmíněno dříve (graf 5).

Toto bylo potvrzeno i při zhodnocení souborů pacientů, kteří v průběhu své léčby podstoupili radioterapii. U pacientů s onemocněním ve stadiu IV byl opět zjištěn signifikantní profit v celkovém přežití u léčených po roce 2006 oproti pacientům léčeným v letech 2004–2005 (graf 6).

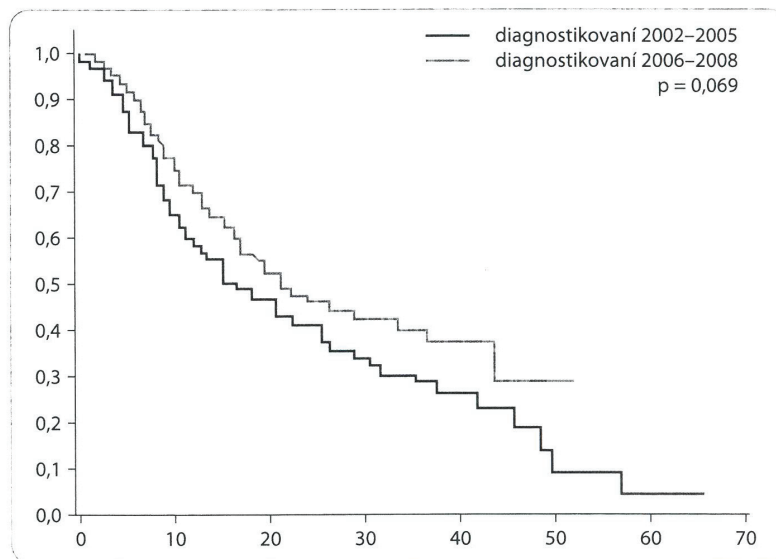
Další zlepšení celkového přežití bylo zaznamenáno u pacientů pod 80 let a bez závislosti na alkoholu (graf 7).

Diskuze

Nádory HaN jsou významnou diagnostickou skupinou v radiační onkologii. Terapie těchto nádorů se v čase mění a upravuje a jsou hledány optimální postupy v jejich léčbě.

Projekt HARDROCK je založen na retrospektivně-prospektivním sběru dat, která mají za cíl vyhodnotit dopad změny léčebného protokolu na terapeutické výsledky. Hlavním výstupem projektu je tedy zpětná vazba v oblasti indikátorů kvality péče. V radiační onkologii můžeme definovat čtyři základní parametry, které definují jakost v nejšířším smyslu slova. Pro management kvality potřebujeme znát:

- dostupnost (pacient se včas dostane k léčbě zářením),

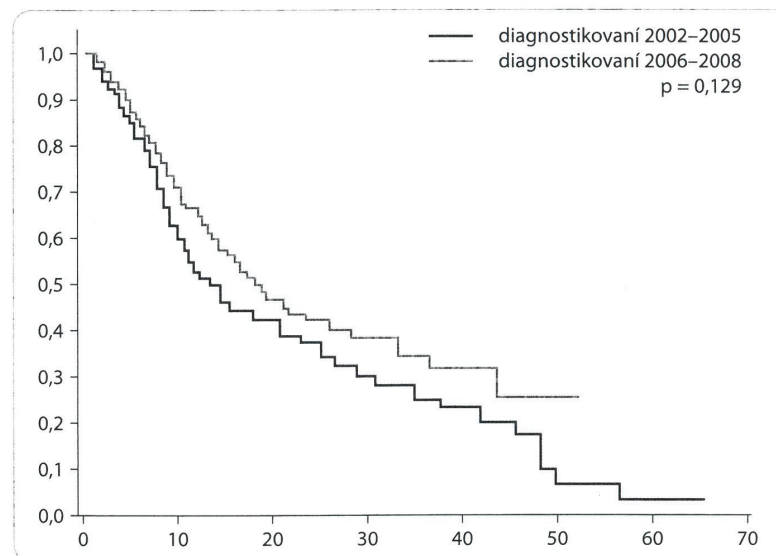


Graf 5. Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s kurativní léčbou ve stadiu IV.

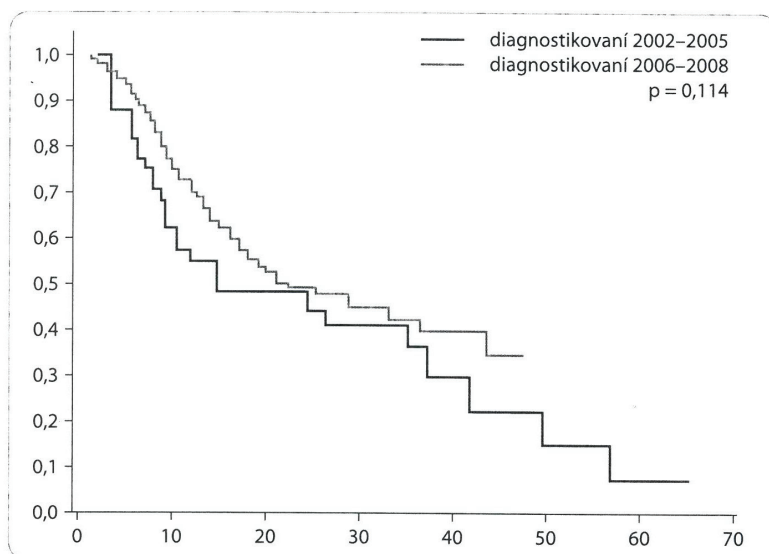
- standardnost (léčba je provedena podle národních či mezinárodních standardů),
- bezpečnost (léčba je bezpečná, jsou monitorovány vedlejší účinky terapie),
- účinnost.

Projekt HARDROCK se při dobré dostupnosti radioterapie na naší klinice

a po změně léčebných standardů zaměřil na parametry bezpečnosti a účinnosti. V první části prezentace dat uvádíme demografický přehled, rozložení tumorů dle anatomických lokalit i rozsah rizikových faktorů. Tato data nepřinášejí průlomové objevy, korespondují s velkými soubory pacientů [10], nic-



Graf 6. Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s radioterapií ve stadiu IV.



Graf 7. Stratifikovaná analýza přežití dle období stanovení diagnózy: pacienti s kura-
 tivní léčbou, pod 80 let, bez závislosti na alkohol ve stadiu IV.

méně jsou důležitá k hodnocení charakteru patientských souborů. Prezentace výsledků léčby by bez kontextu těchto popisných charakteristik neměla smysl.

Samotné výsledky léčby přinesly přehled o léčbě tumorů HaN za několik let, rozdělení do dvou skupin dle časových období dovoluje srovnání léčebných výsledků.

V léčbě radioterapií jsou mezi obdobími 2004–2005 a 2006–2010 zásadní rozdíly. Změnila se taktika provedení radioterapie, a to jak ve smyslu definice cílového objemu, tak i frakcionace. Hyperfrakcionace a v určitých případech i normofrakcionace byly v kurativní léčbě nahrazeny konkomitantním boostem, tj. akcelerovanou radioterapií.

RTOG akutní toxicita léčby byla srovnatelná u obou období. Pozdní toxicita byla v období 2004–2005 nižší než

v období 2006–2010 z důvodu naprosto nedostatečného zaznamenávání pozdní toxicity ve follow-up v období 2004–2005.

Závěr

Vzhledem k tomu, že do databáze byli zahrnuti všichni pacienti, a data tudíž neprošla žádnou selekcí, můžeme konstatovat, že díky tomuto registru přesně víme, jak tuto konkrétní skupinu diagnóz léčíme, a to včetně vývoje v čase. Zjistili jsme, že změna objemu a frakcionace radioterapie vede ke snížení počtu relapsů a zlepšení celkového přežití u pacientů s onemocněním ve stadiu IV.

Výsledky projektu dále dokazují, že jednotlivé parametry kvality spolu velmi úzce souvisejí: změnou standardů se při nezměněné bezpečnosti zvyšuje účinnost terapie.

Podobné projekty doporučujeme jako ideální zdroj indikátorů kvality v onkologii.

Literatura

1. Lingen MW. Head and neck. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N et al (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2010: 740–753.
2. Šlampa P, Petera J. Zhoubné nádory hlavy a krku. In: Vošmik M, Šlampa P, Kubeš J et al (eds). Radiační onkologie. Praha: Galén Karolinum 2007: 67–104.
3. Kreimer AR, Clifford MG, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(2): 467–475.
4. Termine N, Panzarella V, Falaschini S et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). Ann Oncol 2008; 19(10): 1681–1690.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol 2008; 26(4): 612–619.
6. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary 2005–2007 [online]. Praha: ÚZIS 2005–2007. Dostupné na: <http://www.uzis.cz>.
7. Licitra L, Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 4): 121–122.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354(6): 567–578.
9. Harrington KJ, El-Hariry IA, Holford CS et al. Phase I study of lapatinib in combination with chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2009; 27(7): 1100–1107.
10. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ et al. Hyperfractionation for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(4): 649–658.
11. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006; 368(9538): 843–854.
12. 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; 62(1): 62–69.
13. Feltl D, Cvek J. Klinická radiobiologie. 1st ed. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2008: 57–66.
14. HARDROCK. Head and neck cancer. Assessment of risk factors, stage distribution, radiotherapy optimization, causes of relapse – keypoints [online]. Available from: <http://hardrockregistry.cz>.
15. Radiation Therapy Oncology Group, Cooperative Group Common Toxicity Criteria [online]. Available from: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>.

Moderní frakcionační režimy

V monografii „Klinická radiobiologie“ jsou podrobně rozebrány principy, na kterých stojí návrhy frakcionačních schémat. Jedná se zejména o kapitoly 3–5 (Tkáčová a orgánová radiobiologie; Dávka, čas, frakcionace; Radiobiologické modely). Ve třetí kapitole je kladen důraz na optimalizaci terapeutického indexu. Kapitoly č. 4 a 5. nabízejí teoretický základ, na kterém staví modifikace frakcionace uvedená v dalších odstavcích.

Původní práce „Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks)“ je výsledkem zhodnocení společného léčebného protokolu fakultních nemocnic v Ostravě a Na Bulovce. Technika konkomitantního boostu trvajících 6 týdnů je dlouhou dobu dobře známá, objevila se např. v jednom z ramen studie RTOG 9003. Z radiobiologického pohledu je ale vhodné zařadit konkomitantní boost dříve, aby byla akcelerovaná repopulace klonogenních nádorových buněk eliminována co nejvíce. V letech 2006–2009 bylo léčeno 65 pacientů technikou konkomitantního boostu za 5 týdnů (konkomitantní chemoterapie byla kontraindikována). S ohledem na dostupnou ozařovací techniku v tomto období, nebyli tímto protokolem léčeni pacienti s nepříznivým rozsahem nádorové infiltrace (zejm. bilaterální uzlinové postižení). Compliance byla i přes suboptimální dávkovou distribuci velmi dobrá, léčbu dle plánu dokončilo 94% pacientů. Akutní toxicita stupně 3 a vyšší byla zaznamenána v případě sliznic hltanu/jícnu v 42% a dutiny ústní v 43%. Maximální manifestace vedlejších účinků probíhala 5–6 týdnů od zahájení radioterapie. Celkové přežití ve dvou letech bylo 69%. Dvouleté přežití bez známek nemoci pak činilo 60%. Závěr článku konstatuje, že akcelerovaná radioterapie by měla být nabízena v případech, kdy není schůdné použití konkomitantní chemoterapie.

Studie „Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer“ vychází ze zkušeností i principů prezentovaných v předcházejícím odstavci. S lepší dostupností moderní ozařovací techniky mohla být technika akcelerované a hypofrakcionované radioterapie nabízena i pacientům s méně příznivou distribucí nádorové infiltrace (kontralaterální a bilaterální lymfadenopatie). V letech 2008–2010 bylo do studie zkoumající eskalaci dávky zařazeno 39 pacientů (10 pacientů 70 Gy, 13 pacientů 72,5 Gy a 16 pacientů 75 Gy). Elektivní lymfatická oblast byla vystavena dávce 55 Gy. Vlivem velmi dobré konformity ozařovacích plánů byla zaznamenána výrazně nižší toxicita léčby, než predikovalo radiobiologické modelování. Akutní toxicita stupně 3 byla v případě sliznic zaznamenána u 51% pacientů. Vyšší stupeň vedlejších účinků nalezen nebyl, maximálně tolerované dávky tedy nebylo dosaženo a je tedy předpoklad k další eskalaci dávky vysoce konformními a přesnými technikami radioterapie. Celkové přežití bylo s ohledem na prognosticky nepříznivou skupinu nemocných uspokojivé a činilo v jednom roce 55%. Jednoleté přežití bez známek nemoci pak bylo 50%.

„Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy 70–75 Gy in 5 Weeks for Advanced Head and Neck Cancer: Single-Institution“ je zhodnocením rozšířeného souboru na 122 pacientů léčených výše uvedeným protokolem. Celkové přežití v jednom roce bylo 65%, ale zásadním přínosem je kvantifikace prognostických faktorů. Multifaktoriální analýzou byly nalezeny tři prediktory špatného cel-

kového přežití (Karnofsky performance status horší než 80%, jiný než orofaryngeální či laryngeální karcinom a rozsah nádorové infiltrace).

„Feasibility of CyberKnife 5–10 Gy for Advanced Head and Neck Cancer“ testuje schůdnost navýšení celkové dávky záření pomocí stereotaktické radioterapie. U osmnácti pacientů (4 × karcinom nosohltanu, 5 × karcinom baze úst a 10 × bulky lymfadenopatie) u kterých nebyla očekávána dostatečná lokální kontrola po konvenční dávce frakcionované radioterapie, byla aplikována „extra“ dávka 1–2 × 5 Gy. Stereotaktické podmínky byly dodrženy precizním řízením obrazem a léčba proběhla nejpozději 2 týdny po ukončení frakcionované radioterapie, zpravidla však bezprostředně po ní. Splývající mukositida ustoupila u všech pacientů do 4 týdnů (medián 2,6 týdne). Kompletní remise bylo dosaženo v 66%, parciální léčebná odpověď byla zaznamenána v 22% a stabilizace nemoci v 11%.

Kapitola č.22 v knize „Transnasal Endoscopic Skull Base Surgery“ popisuje podrobněji přínos a úskalí stereotaktického ozařování zmiňovaného v předešlém odstavci.

Skripta „Atlas cílových objemů v radioterapii“ obsahují základy radiologické anatomie a na konkrétních případech ukazují přípravu ozařovacích plánů s moderní frakcionací.

David Feltl, Jakub Cvek

KLINICKÁ RADIOBIOLOGIE

TOBIÁŠ
2008

© David Feltl, Jakub Cvek, 2008
© Obálka: Vladimíra Bičíková, 2008
© Tobiáš, 2008

recenzovali: Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové; předseda Společnosti
radiační onkologie a člen výboru České onkologické společnosti ČLS JEP

MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.

Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK

KNIHA VYŠLA ZA LASKAVÉ PODPORY

Merck Pharma k.s.
Pfizer Czech Republic
Roche s.r.o.

1. vydání, Tobiáš, Havlíčkův Brod, 2008, Česká republika

ISBN 978-80-7311-103-8

3 TKÁŇOVÁ A ORGÁNOVÁ RADIOBIOLOGIE

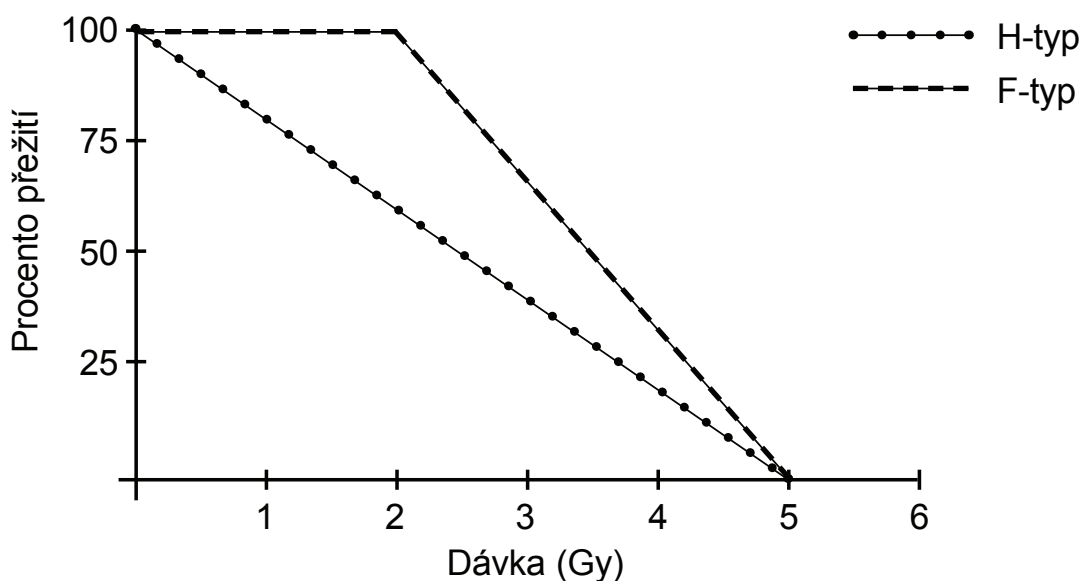
- 3.1 Radiobiologické druhy zdravých tkání
- 3.2 Radiobiologické vlastnosti nádorů
- 3.3 Terapeutický poměr
- 3.4 Mechanismy časně a pozdní radiační morbidity
- 3.5 Kritické orgány

V předchozí kapitole jsme probrali obecné principy poradiačních reakcí v buňkách a tkáních. Je ovšem nezbytné si uvědomit, že různé tkáně reagují na ionizující záření různým způsobem a podle toho se vyvíjí i druh a intenzita poradiačních změn. Tkáňově specifické reakce na ionizující záření jsou klíčem k pochopení orgánové radiobiologie, principu vzniku časně a pozdní radiační morbidity i tolerančních dávek v kritických orgánech.

3.1 RADIOBIOLOGICKÉ DRUHY ZDRAVÝCH TKÁNÍ

S velkou mírou zjednodušení lze v lidském organismu rozlišit dva radiobiologické druhy tkání. Prvním typem jsou tkáně rychle proliferující, kde je nezbytná permanentní a rychlá produkce dceřinných buněk vzhledem k jejich krátkému životnímu cyklu. Typickým příkladem jsou buňky sliznic v dutině ústní či tenkém střevě, krvetvorná tkáň (zejména lymfocyty) apod. Jedná se o tzv. **hierarchický typ tkání (H-typ)**, charakterizovaný vysokou dělicí aktivitou kmenových buněk. Radiobiologicky se jedná o tkáně velmi radiosenzitivní. Poškození hierarchických tkání ionizujícím zářením je rychlé, nastává prakticky bezprostředně po prvních ozářeních. Práh pro poškození ionizujícím zářením je nastaven velmi nízko a tak již malá dávka záření snižuje křivku přežití buněk těchto tkání (obr. 3.2). H-typ tkání je zodpovědný za takzvanou **časnou radiační morbiditu (early efekt)**, která bude podrobně probrána dále v textu.

Druhým typem jsou tkáně s nízkou proliferační aktivitou a pomalou obnovou. Poptávka po dceřinných buňkách je relativně malá, proto je proliferační aktivita kmenových buněk nízká. Tento typ tkáně nazýváme **flexibilní (F-typ)**. Tkáně F-typu jsou nejčastěji pojivové či podpurné tkáně, jejich radiosenzitivita je velmi nízká.



Obr. 3.1 Modelový příklad srovnání křivek přežití radiosenzitivní tkáně (H-typ) a radiorezistentní tkáně (F-typ). Na ose X je dávka v Gy, na ose Y procento přežívajících buněk. Zatímco radiosenzitivní tkáně zaznamenávají prudký spád přežívající frakce buněk, na křivce přežití radiorezistentní tkáně se v oblasti nízké dávky objevuje tzv. „raménko“, tj. pozvolný až nulový spád křivky. Délka raménka na křivce přežití je mírou radiorezistence dané tkáně.

V praxi to znamená, že nízké dávky záření tyto tkáně nepoškodí, nebo poškodí minimálně. Na křivce přežití se tak objevuje tzv. „raménko“, tedy plató v oblasti nízkých dávek (obr. 3.1). S jistou mírou zjednodušení se dá říci, že délka raménka je přímo úměrná radiorezistenci tkáně. Poškození tkání typu F je příčinou **pozdní radiční morbidity (late efektu)**.

3.2 RADIOBIOLOGICKÉ VLASTNOSTI NÁDORŮ

Zatímco zdravé tkáně mají díky svým fyziologicky daným vlastnostem předvídatelné radiobiologické charakteristiky, u nádorů tomu tak není. Určitá chaotičnost a neorganizovanost nádorového růstu a rovněž i rozmanitost populace nádorových buněk jsou příčinou toho, že radiobiologie nádorů je podstatně komplikovanější než radiobiologie zdravých tkání. Základním pravidlem je, že radiosenzitivita nádorové tkáně vychází z radiosenzitivity tkáně, ze které nádor pochází. Z toho by logicky mělo vyplývat, že epitelové nádory (karcinomy) jsou citlivější na záření než nádory mezenchymové (sarkomy) a že nejcitlivějšími nádory jsou nádory z tkání lymfatických (lymfomy) a zárodečných (germinální tumory). To do určité míry platí, ale faktorů ovlivňujících a modifikujících uvedené pravidlo je více. Patří mezi ně:

- *velikost nádorové masy*: větší počet buněk znamená nutnost většího počtu poškození k zajištění dobrého efektu a tedy vyšší dávku záření. Přestože kar-

cinomy jsou obecně méně rezistentní než sarkomy, lze říci, že sarkom o průměru 0,5 cm je radiosenzitivnější než karcinom o průměru 15 cm.

- *stupeň diferenciacie nádoru (histopatologický grading)*: dobře diferencovaný epidermoidní karcinom má charakteristickou senzitivitu k akcelerované radioterapii a je tedy relativně radiosenzitivní oproti nízcce diferencovanému karcinomu – viz dále. Naopak nízcce diferencované sarkomy vyznačující se rychlou proliferací jsou senzitivnější k účinkům záření než sarkomy dobře diferencované, s nízkou proliferační aktivitou.
- *cévní zásobení nádoru (přítomnost či absence hypoxie)*: Pro dokonalou účinnost ionizujícího záření je nezbytná přítomnost kyslíku. Hypoxické tumory jsou proto radiorezistentnější než tumory normálně oxygenované.

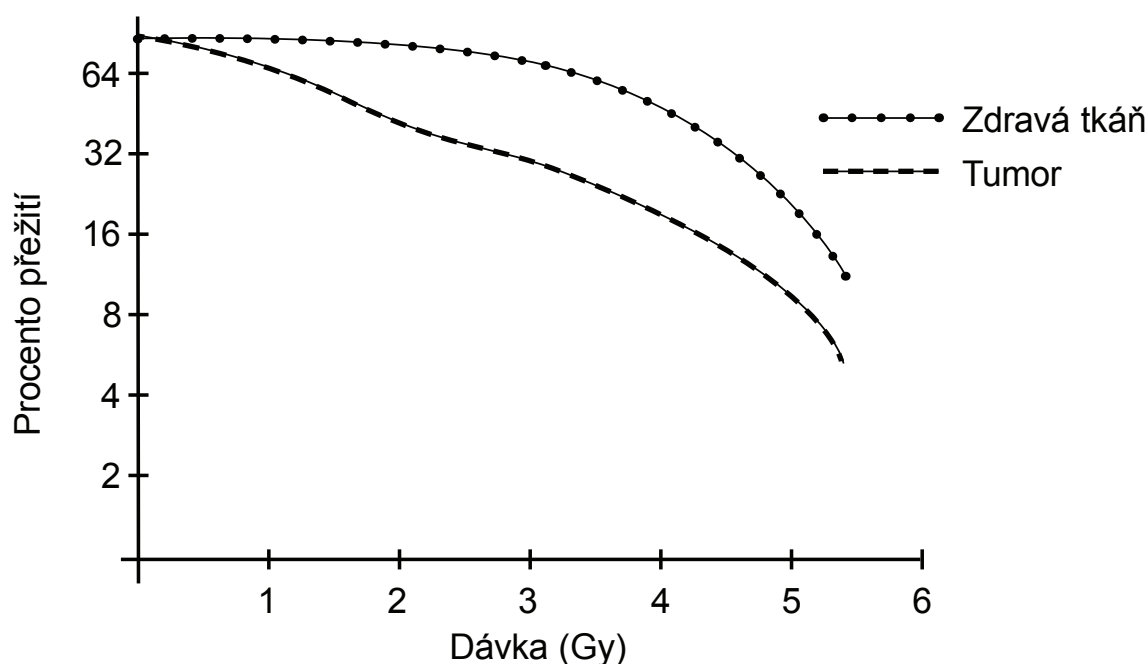
3.2.1 Klonogeničita nádorové populace

Jednou z klíčových charakteristik nádorové tkáně je existence klonogenicity. Původně se předpokládalo, že nádorový růst je absolutně chaotický, neorganizovaný a v samotné nádorové populaci neexistuje žádná organizační struktura a hierarchie. Novější výzkumy přesvědčivě prokázaly opak. Stejně jako u zdravých tkání existují i u nádorů buňky klonogenní a buňky dceřinné, přičemž pouze ty první jsou schopny nekonečné proliferace charakteristické pro zhoubné nádorové bujení. Dceřinné nádorové buňky mají omezený životní cyklus a po určitém počtu dělení spontánně hynou bez ohledu na případnou protinádorovou léčbu. Poměrně překvapivý je i fakt, že podíl klonogenních buněk na celkové nádorové populaci je řádově 10^{-3} , tj. pouze jedna buňka z tisíce je klonogenní! Uvážíme-li však, že nádor o průměru 1 cm obsahuje 10^9 buněk, musíme i u takto časného onemocnění zlikvidovat milion klonogenních buněk.

Cílem onkologické léčby je tedy kompletní eradikace klonogenních nádorových buněk. Některé radioterapeutické frakcionační režimy jsou proto přizpůsobeny kinetice nádorových klonogenů a mají prokazatelně lepší léčebné výsledky (viz kapitola 4).

3.3 TERAPEUTICKÝ POMĚR

K dosažení kýženého efektu léčby zářením, tedy eradikace nádoru při respektování tolerance zdravých tkání je nutno vycházet z takzvaného terapeutického poměru. **Terapeutický poměr** znamená srovnání účinnosti ozařovací série na nádor a na zdravé tkáně. Vychází z křivek přežití zdravých a nádorových buněk; optimální je samozřejmě maximální toxicita směrem k nádoru a minimální směrem ke zdravým tkáním. Pokud je spád křivky přežití prudší pro nádor než pro zdravé tkáně, jedná se o příznivý terapeutický poměr a o vysokou pravděpodobnost eradikace nádoru



Obr. 3. 2 Terapeutický poměr. Separace křivek přežití vyznívá příznivěji pro zdravé tkáně než pro nádor, tj. záření poškozuje více nádor než zdravou tkáň v jeho okolí. Klinicky jde tedy o optimální situaci s vysokou pravděpodobností kurativního efektu záření.

(obr. 3.2). Opačná situace je z pochopitelných důvodů vysoce nežádoucí, protože prakticky znemožňuje nádor zářením vyléčit.

Terapeutický poměr tedy není pouhým odrazem radiosenzitivity nádoru, ale srovnáním senzitivity nádoru a zdravých tkání v jeho okolí. Pokud je radiosenzitivní nádor obklopen ještě radiosenzitivnější tkání, je terapeutický poměr špatný i přes vysokou citlivost samotného nádoru k záření. Příkladem může být třeba maligní lymfom oka, který je velmi radiosenzitivní. Dávka potřebná k jeho likvidaci se pohybuje v rozmezí 30–40 Gy. Oční čočka má ovšem toleranční dávku řádově nižší, kolem 3–5 Gy. Pro dostatečný efekt záření je tedy prakticky jisté, že oční čočku trvale poškodíme. Na druhou stranu spinocelulární karcinom kůže, který je spíše radiorezistentní a k jehož eradikaci potřebujeme dávku kolem 70 Gy je poměrně snadno vyléčitelný. Je to proto, že okolní kůže má toleranci ještě vyšší (cca. 80–90 Gy), efektivní léčbě tedy nestojí v cestě žádná překážka.

Nejčastější situací v radiační onkologii je ovšem velmi těsná až nulová separace křivek přežití a tím i těsný terapeutický poměr. Proto jsou snahy o ovlivnění terapeutického poměru buď formou zvýšení radiosenzitivity nádoru (radiosenzibilizace), nebo naopak snížení radiosenzitivity zdravých tkání (radioprotekce). Obojího přístupu se s většími či menšími úspěchy využívá, tomuto tématu se budeme věnovat samostatně.

3.4 MECHANISMY ČASNÉ A POZDNÍ RADIAČNÍ MORBIDITY

Určitý stupeň poškození zdravých tkání ionizujícím zářením je v radiční onkologii běžným jevem. Pochopení mechanismu poškození je klíčové pro správný způsob léčby, umožní nám najít způsoby jak poškození minimalizovat nebo alespoň udržet v rozumných mezích.

Radiační morbidita se dělí na morbiditu časnou a morbiditu pozdní. Přitom neplatí, že morbidita časná přechází v morbiditu pozdní; jedná se o dvě různá poškození, na sobě prakticky nezávislá. I zde však, jako ostatně v celé radiobiologii, existuje výjimka, kterou zmíníme níže.

3.4.1 Časná radiační morbidita

Akutní reakce na ozáření ve zdravých tkáních nastává řádově ve dnech až týdnech po zahájení léčby, tj. během ozařovacího cyklu. Mechanismem zodpovědným za akutní reakci je poškození kmenových buněk tkání typu H (viz kapitola 3.1). Vysoká proliferační aktivita těchto kmenových buněk znamená jejich vysokou radiosenzitivitu již v nízkých dávkách. Během frakcionované radioterapie nastává deplece kmenových buněk, která se sice ještě v postižené tkáni funkčně neprojevuje, sekundárně ovšem vede k úbytku buněk efektorových, což se již odrazí ve zhoršení funkce postižené tkáně. Nejtypičtějším a poměrně jednoduchým příkladem je tenké střevo. Proliferační aktivita v tenkém střevě je soustředěna do krypt, kde sídlí kmenové buňky střevní sliznice. Směrem k lumen tenkého střeva se pak diferencují funkční enterocyty. Enterocyty již ztratily schopnost nekonečné proliferace, jejich dělicí aktivita je poměrně nízká, jsou tedy i méně radiosenzitivní.

Po zahájení ozařování nastává pozvolná deplece kmenových buněk v kryptách. Tkáň nastartuje proces regenerace (podrobně popsán v kapitole 2.3.2), která spočívá ve ztrátě asymetrického buněčného dělení a zvýšené produkci efektorových buněk s cílem zachovat funkčnost tkáně. V druhé fázi, koncem třetího týdne normofrakcionované radioterapie, dochází při kritickém nedostatku kmenových buněk k jejich akcelerované repopulaci za cenu úbytku buněk efektorových. V tomto období začínají klinicky evidentní příznaky insuficience postižené tkáně. Ty jsou samozřejmě specifické podle anatomické lokality, kde se vyskytují. Přehled nejčastějších projevů časných radiačních morbidit shrnuje tabulka 3.1.

Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě tkání typu H je klíčovým faktorem časných morbidit **počet frakcí**, nikoli velikost jednotlivé dávky. Práh pro poškození časně reagujících tkání je nízký, a tak i malá dávka aplikovaná vícekrát způsobí poškození těchto tkání.

Tabulka 3.1 Nejčastější typy časné radiační morbidity a tkáně za ně zodpovědné.

Typ reakce	Poškozená tkáň	Příklady ozařovaných lokalit
Dermatitida	Epidermis	Prs, anus, vulva
Mukositida	Sliznice horního GIT	Hlava/krk, jícn
Průjem (enteritida)	Tenké střevo	Břicho, pánev
Proktitida	Sliznice rektu	Prostata, rektum
Leukopenie	Kostní dřeň	Břicho, pánev

Časná radiační morbidita může sice být i závažná, málokdy však pro pacienta představuje zásadní nebezpečí, na rozdíl od morbidity pozdní. Většinou se spontánně upraví do dvou týdnů po ukončení ozařovacího cyklu. Velmi těžké akutní reakce však mohou perzistovat i v řádu mnoha týdnů a v některých případech přejít přímo v morbiditu pozdní (konsekvenční pozdní morbidita, kapitola 3.4.3).

Jak vidíme, je časná morbidita dána poškozením kmenových buněk rychle proliferujících tkání. Kromě tohoto klasického mechanismu známe ale i jiný mechanismus vzniku časné morbidity, takzvaný **efekt nezávislý na zabíjení buněk**. Spočívá v iritaci určitých tkáňových struktur či receptorů, což vede k projevu akutních nežádoucích účinků. Akutní reakce nezávislá na buněčné smrti nastává typicky hned na začátku ozařovací série, často již po prvním ozáření. Příkladem je nauzea či zvracení při ozařování břicha, edém mozku po ozáření hlavy, nebo celková únava při ozařování velkých objemů (celé břicho apod.). Detailní mechanismus tohoto typu akutní reakce nebyl dosud přesvědčivě objasněn.

3.4.2 Pozdní radiační morbidita

Pozdní morbidita se neprojevuje během ozařovacího cyklu, ale nastává se zpožděním několika týdnů až měsíců, v řadě případů i let. Pozdní morbidita je důsledkem poškození tkání typu F, tkání s pomalou obnovou, nízkým obratem dceřinných buněk a tedy s nízkou proliferací kmenových buněk. Mechanismus pozdní morbidity je stejný jako u morbidity časné, tj. poškození kmenových buněk a následná deplece buněk dceřinných. Rozdíl spočívá v tom, že kmenová buňka tkání typu F se nedělí permanentně, ale pouze podle potřeby, při úbytku dceřinných buněk a potřebě jejich doplnění. Protože dceřinné buňky v tkáních typu F mají dlouhý životní cyklus (týdny až měsíce), dělicí aktivita kmenových buněk má zhruba tutéž frekvenci.

Poškození kmenové buňky zářením ve tkáních typu F sice samozřejmě nastane během ozařování, projeví se však až v momentě, kdy se takto poškozená buňka pokusí projít mitózou, což může být až s odstupem mnoha týdnů až měsíců. V ten moment poškozená kmenová buňka hyne v důsledku poškození zářením a poškoze-

Tabulka 3.2 Příklady tkání typu F a klinické projevy jejich poškození.

Typ reakce	Poškozená tkáň	Příklady ozařovaných lokalit
Fibróza	Podkožní/podslizniční vazivo	Hlava/krk, prs, pánev
Píštěl, nekróza	Podkožní/podslizniční vazivo	Mediastinum, pánev
Osteonekróza	Kost	Hlava/krk, pánev
Stenóza	Podslizniční vazivo	Střevo, jícen, močová trubice
Renální insuficience	Ledvina	Retroperitoneum, dutina břišní
Ischemická choroba srdeční	Myokard	Mediastinum, plíce
Katarakta	Oční čočka	Oko, hlava/krk

ní se klinicky projevuje změnami v tkáních typu F. Přehled tkání typu F a příklady jejich poškození zářením najdeme v tabulce 3.2.

Zásadním faktorem ovlivňujícím pozdní morbiditu je **výše jednotlivé dávky**. Práh pro poškození tkání typu F je relativně vysoký, a tak s rostoucí jednotlivou dávkou prudce roste pravděpodobnost jejich poškození.

3.4.3 Konsekvenční pozdní morbidita

Časná a pozdní morbidita mají ve většině případů odlišnou etiopatogenezi. V poslední době však přibývají zprávy o tom, že intenzita akutní reakce je u některých kritických orgánů signifikantním prediktivním faktorem pro rozvoj pozdní toxicity. Tento fakt nabourává klasický model nezávislosti časně a pozdní morbidity. Nejvyšší stupeň evidence existuje pro gastrointestinální toxicitu při radioterapii prostaty, kde stupeň akutní proktitidy je nezávislým prediktorem pro pozdní rektální toxicitu. Rovněž při ozáření plic je silná akutní pneumonitida predikujícím faktorem pro rozvoj pozdní plicní fibrózy; u ostatních nitrohručních orgánů (jícen, srdce) přitom tato závislost popsána nebyla. Takový druh pozdní morbidity, jenž je vlastně způsoben vysokou morbiditou akutní, se nazývá **konsekvenční pozdní morbidita** (consequential late damage). Konsekvenční pozdní morbidita je důkazem funkčního propojení tkání typu H s tkáněmi typu F uvnitř jednoho orgánu. To vlastně není nijak překvapivé, protože každý orgán funguje za fyziologických podmínek jako celek a při konsekvenční pozdní morbiditě se ozářený orgán chová rovněž jako celek se všemi důsledky z toho vyplývajícími. Je proto pravděpodobné, že klinických či experimentálních dat o tomto specifickém typu toxicity bude přibývat.

Konsekvenční pozdní morbidita má velký význam pro klinickou praxi v radiční onkologii. Připomíná nutnost dodržování tolerančních dávek na zdravé tkáň, zejména u rizikových pacientů (diabetici pro proktitidu, pacienti se sníženou vitální kapacitou plic pro pneumonitidu) a rovněž potřebu volby správného frakcionačního

režimu. Způsobíme-li pacientovi u některých diagnóz velmi vysokou akutní toxicitu, je možné, že tato toxicita přejde v toxicitu pozdní a kvalita života bude zhoršena u jednoho pacienta hned dvakrát. Na druhou stranu je nutné konstatovat, že nejhorší toxicitou je recidiva onemocnění, a proto bezmyšlenkovitě dodržování tolerančních dávek nesmí být na úkor kurativního ozáření nádoru. Je jasné, že tyto dva aspekty jdou hodně proti sobě, a tak umění kompromisu zůstává pravým postupem *lege artis*.

3.5 KRITICKÉ ORGÁNY

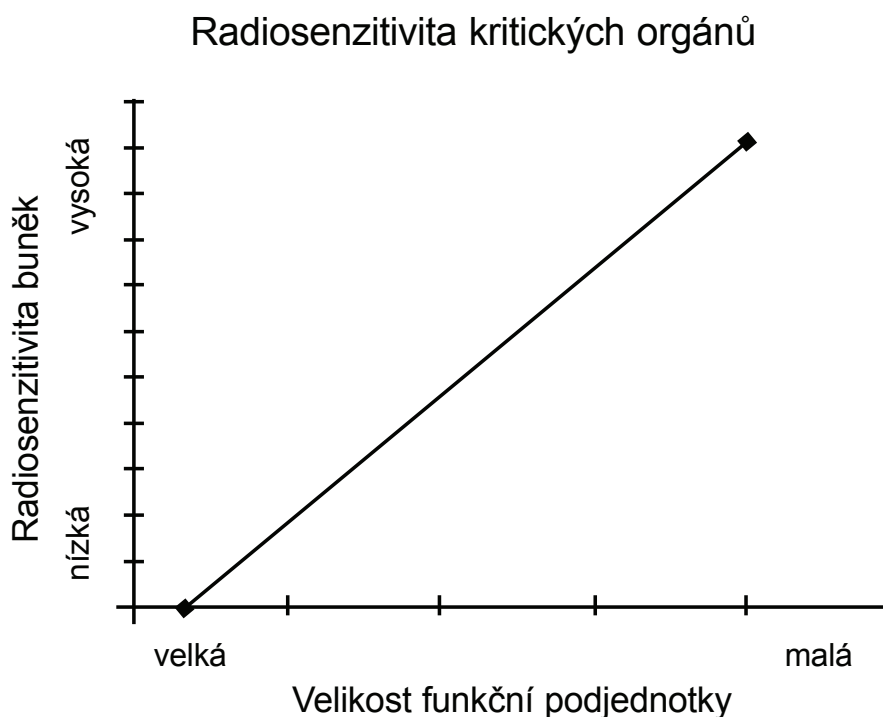
Úspěch radioterapie je dán třemi základními faktory. Za prvé schopností aplikovat dostatečnou dávku záření do cílového objemu. Za druhé radiosenzitivitou nádoru, tj. pravděpodobností adekvátní lokální kontroly pomocí ionizujícího záření. A konečně za třetí, tolerancí okolních zdravých struktur, **kritických orgánů**. Technické možnosti moderní radioterapie jsou v dnešní době již na velmi vysoké úrovni, podmínku číslo jedna jsme tedy schopni splnit prakticky bezesbytku. Radiosenzitivita nádorů je většinou dobře známa, pravděpodobnost lokální kontroly je tak víceméně předvídatelná. Správnou indikací radioterapie proto splníme i podmínku číslo dvě. Zbývá tak podmínka třetí, v současné době nejdůležitější: respektovat toleranci kritických orgánů.

Lidské tělo je složeno z buněk a tkání, funkčním celkem jsou však orgány. Jejich funkčnost je rozhodující pro velikost poškození pacienta zářením. Z hlediska radiobiologie existuje několik typů kritických orgánů, které dělíme jednak podle radiosenzitivity (maximální toleranční dávky) a jednak podle funkčního uspořádání.

3.5.1 Funkční podjednotky

Ozáříme-li zdravou kůži, nastane nejprve epilace (ztráta ochlupení) a až při vyšších dávkách deskvamace epidermis. Není to proto, že vlas je citlivější na ozáření než buňky epidermis, ale proto, že počet buněk tvořících vlas je menší než počet buněk nutných pro regeneraci ozářené vrstvy epidermis. Skupina buněk, která zodpovídá za funkčnost určité části orgánu se nazývá **funkční podjednotka**. Velikost funkčních podjednotek je jedním ze zásadních parametrů radiosenzitivity orgánu, spolu s radiosenzitivitou jednotlivých buněk. Čím vyšší je radiosenzitivita buněk a zároveň čím menší je funkční podjednotka, tím radiosenzitivnější je kritický orgán. Tento fakt zjednodušeně a schématicky ilustruje obr. 3.3.

Některé orgány jsou z hlediska velikosti funkčních podjednotek velmi jednoduše a přehledně organizovány. Příkladem může být ledvina; její funkční podjednotkou je nefron. Pokud je nefron nevratně poškozen zářením, není schopen zregenerovat



Obr. 3.3 Schématické znázornění radiosenzitivity kritického orgánu v závislosti na radiosenzitivitě jeho buněk a velikosti funkčních podjednotek daného orgánu. Křivka demonstruje, že se zvyšováním radiosenzitivity buněk a zároveň zmenšováním funkční podjednotky roste celková radiosenzitivita kritického orgánu.

buňkami z okolních nefronů. Radiosenzitivita ledviny, respektive kritická dávka pro poškození ledviny, je tedy dána především počtem nefronů v ledvině. Čím vyšší počet funkčních podjednotek (nefronů), tím vyšší bude toleranční dávka ledviny. Vycházíme samozřejmě z faktu, že radiosenzitivita a počet buněk v nefronu je přibližně konstantní. Podobně jasná a přehledná situace je však spíše výjimkou než pravidlem. Ostatní kritické orgány takto jednoznačně organizovány nejsou; velikost funkčních podjednotek ostatních kritických orgánů odhadujeme podle znalosti tolerančních dávek. Proto můžeme předpokládat, že funkční podjednotky v plicích jsou malé, v centrálním nervovém systému či játrech středně velké a v kůži nebo na sliznicích velké.

3.5.2 Další parametry radiosenzitivity kritických orgánů

Vedle velikosti funkčních podjednotek hrají v radiobiologii kritických orgánů roli i další významné mechanismy. Nejjednodušším způsobem by se daly shrnout jako vztah dávky záření a velikosti ozářeného objemu. Objemový faktor je natolik zásadní, že rozšiřuje základní aspekty radiobiologie na „šest R“ (Radiated volume). U některých orgánů hraje větší roli velikost maximální dávky, přičemž objem ozáře-

ného orgánu je vedlejší. To jsou takzvané orgány se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek (**sériové orgány**). Za maximální toleranční dávku míchy je všeobecně považována dávka 45 Gy při frakcionované radioterapii. Pokud ozáříme celou míchu dávkou 20 Gy, velmi pravděpodobně nedojde k poškození. Překročíme-li ovšem maximum např. na 70 Gy, byť v jednom centimetru délky míchy, mícha bude v tomto místě poškozena a z funkční organizace míchy vyplývá, že důsledkem bude těžké poškození pacienta (transverzální míšní léze). Dalšími příklady orgánů se silně vyjádřenou sériovou složkou jsou vývodné cesty močové, jícen či střevo.

U druhého typu orgánů nehraje maximální dávka žádnou roli. Pokud ozáříme vrchol pravé plíce dávkou 80 Gy, funkčnost plic jako orgánu to nijak neovlivní, pouze se mírně sníží jejich vitální kapacita. Ozářili-li bychom však obě plíce dávkou 25 Gy, pacienta s největší pravděpodobností usmrtíme. Plíce jsou příkladem orgánu s paralelním uspořádáním funkčních podjednotek (paralelní orgány). U nich nezáleží na maximální dávce v bodě, ale na celkovém objemu ozářeného orgánu. Velikost funkčních podjednotek je malá a jejich radiosenzitivita vysoká. Přehled paralelních a sériových orgánů je uveden v tabulce 3.3.

Tabulka 3.3 Přehled paralelních, sériových a smíšených orgánů. Detaily v textu.

sériové	paralelní	smíšené
mícha mozkový kmen optické nervy	plíce hypofýza dutina ústní slinné žlázy játra ledviny močový měchýř	jícen hltan hrtan tenké střevo rektum mozek

3.5.3 Toleranční dávky kritických orgánů

Velikost celkové dávky je samozřejmě zásadním měřítkem stupně postradiačního poškození. Vyšší celková dávka se rovná vyšší pravděpodobnosti vzniku pozdní postradiační morbidity. Každý orgán má určitou limitní dávku, která v praxi nesmí být překročena, aby nedošlo k jeho vážnému poškození. Pravděpodobnost poškození jednotlivých orgánů ionizujícím zářením je vyšší než nulová při jakékoli aplikované dávce, takže při radioterapii se vždy podstupuje určité riziko. Obecně přijatelnou mírou rizika se míní pětiprocentní pravděpodobnost vzniku závažného pozdního postradiačního poškození do 5 let, udávaná jako **TD 5/5**. Neakceptovatelná toxicita se vyjadřuje parametrem **TD 50/5**, tj. 50% pravděpodobnost vzniku vážných komplikací do 5 let. Hodnoty TD 5/5 i TD 50/5 (tabulka 3.4) jsou však pouze orientační, protože stupeň poškození orgánů nezáleží pouze na celkové aplikované dávce, ale i na objemu ozářeného orgánu a velikosti jednotlivé dávky.

Tabulka 3.4 Hodnoty TD5/5 a TD 50/5 pro celé orgány a frakcionovanou radioterapii (Převzato z Vaeth JM, Meyer JL: Radiation Tolerance of Normal Tissues, Vol. 23. Karger, Basel 1989).

Buňka/Orgán	Komplikace	TD5/5 (Gy)	TD50/5 (Gy)
Lymfocyt	Lymfopenie	2	10
Zárodečné buňky testis	Sterilita	1	2
Oocyty	Sterilita	6	10
Oční čočka	Katarakta	6	12
Kmenová buňka kostní dřeně	Pancytopenie	3	5
Ledvina	Nefroskleróza/fibróza	23	28
Plíce	Pneumonitida/plicní fibróza	20	30
Játra	Radiační hepatopatie	35	40
Srdce	Perikarditida	43	50
Srdce	Kardiomyopatie	55	65
Tenké střevo	Nekróza	50	55
Mícha	Radiační myelopatie	50	60
Mozek	Encefalopatie	54	70
Sliznice horního zažívacího traktu	Vřed	65	75
Rektum	Vřed	65	75
Močový měchýř	Vřed	65	75
Zralá dospělá kost	Osteonekróza, fraktura	65	70

Hodnoty TD5 a TD50 jsou užitečnou a jednoduchou pomůckou pro odhad akceptovatelné pozdní radiační morbidity, jako koncept jsou však již překonané. Z klinických zkušeností vyplývá, že mnohdy je toleranční dávka vyšší, jindy zase překvapivě nižší. Záleží na jednotlivé dávce, kombinaci s jinými léčebnými modalitami (chemoterapie, biologická léčba, hypertermie), přidružené morbidity (je známo, že diabetici mají vyšší akutní i pozdní radiační morbiditu). V poslední době proto vznikly složitější a přesnější radiobiologické modely, které dávají jasnější odpověď na problematiku orgánové toxicity radioterapie. Hlavní překážkou jejich rutinního užívání v klinické praxi je ovšem právě jejich komplikovanost.

3.5.4 Radiobiologické modely tolerance kritických orgánů

3.5.4.1 NTCP

Zkratka **NTCP** znamená „normal tissue complication probability“. Model byl prezentován v 80. letech minulého století. Předpokládá vztah mezi dávkou záření, objemem ozářeného orgánu a pravděpodobností vzniku komplikace – radiační morbidity. Užívá tří základních parametrů:

1. TD50, dávka záření s padesátiprocentní pravděpodobností vzniku komplikace
2. Parametr „ m “, který charakterizuje strmost křivky vztahu dávky a pravděpodobnosti komplikací (hodnoty v rozmezí 0–1). Čím je parametr vyšší, tím vyšší je závislost na dávce záření. Sériové orgány mají vysokou hodnotu m .
3. Parametr „ n “, popisující objemový efekt (hodnoty v rozmezí 0–1). Čím je parametr vyšší, tím vyšší je objemový efekt záření. Paralelní orgány mají vysokou hodnotu n .

Samotný model je velmi komplikovaný; vyjadřuje jej následující rovnice:

$$NTCP(v,D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx$$

Kde v je parametr objemu orgánu (pro celý orgán je $v = 1$), D je celková dávka a d jednotlivá dávka. Parametr t je funkcí dávky, která vyprodukuje 50% pravděpodobnost komplikací (TD50). Je definován následujícím matematickým vztahem:

$$t = (D - TD50^v)/(m \cdot TD50^v) \text{ a zároveň } TD50^v = TD50 \cdot v^n$$

Nejdůležitějším závěrem modelu NTCP je skutečnost, že existuje vztah mezi objemem ozářeného orgánu, celkovou dávkou a pravděpodobností vzniku komplikací. Hodnoty TD50, m a n pro jednotlivé kritické orgány jsou v literatuře k dispozici, ale nad jejich výši zatím neexistuje úplná shoda.

3.5.4.2 EUD

Model ekvivalentní uniformní dávky (equivalent uniform dose, **EUD**) je novější než NTCP. Vychází z logického předpokladu, že kritický orgán není ozářen rovnoměrně a přepočítává efekt nerovnoměrného ozáření orgánu na ekvivalentní hodnoty při rovnoměrném (uniformním) ozáření stejného orgánu. Matematické vyjádření EUD je následující:

$$TD(v) = TD(1)/v^n$$

Kde $TD(1)$ znamená toleranční dávku za předpokladu, že je ozářen celý orgán (protože $v = 1$), $TD(v)$ je toleranční dávka pro parciální ozáření orgánu (hodnota v je v rozmezí 0–1) a parametr n znamená stejně jako u NTCP objemový efekt pro určitý orgán. I zde platí že hodnota n je vysoká pro paralelní orgány s velkým objemovým efektem a nízká pro sériové orgány s minimálním objemovým efektem.

Oba matematické modely jsou použitelné pouze pro plánovací konzole s trojrozměrným plánováním a dostupností dat z histogramů dávky a objemu (DVH – dose volume histogram). Speciální software pak umožní kvalifikovaně vypočítat pravděpodobnost poškození kritického orgánu.

3.5.5 Patofyziologie a klinické projevy radiačního poškození kritických orgánů

Tato kapitola popisuje mechanismy poškození kritických orgánů, jejich časový průběh a klinický obraz. Z předchozí kapitoly vyplývá, že uváděné toleranční dávky jednotlivých orgánů jsou velmi orientační, většinou preferujeme udání dávkového rozmezí spíše než jednu pevnou číselnou hodnotu. U paralelních orgánů navíc záleží i na objemu ozářeného orgánu, a tedy více na střední dávce (D_{mean}) než na dávce maximální. Pro seriózní vyhodnocení dávky na kritické orgány je proto třeba vždy používat 3D konformní radioterapii s vyhodnocením dávkově-objemové závislosti z histogramu dávky a objemu. Přehled optimálních parametrů dávky a ozářeného objemu u některých kritických orgánů uvádíme v tabulce 3.5.

Kritické orgány uvádíme v anatomické posloupnosti podle ozařovaných lokalit, hodnoty tolerančních dávek platí vždy pro frakcionovanou radioterapii á 2Gy.

3.5.5.1 Mozek

Proliferační aktivita neuronů je prakticky nulová, nervová tkáň je tkání typu F. Poškození mozku je proto převážně pozdní, nastává s latencí v řádu měsíců až let

Tabulka 3.5 Optimální parametry histogramu dávky a objemu pro vybrané kritické orgány k dosažení menší než pěti-procentní pravděpodobnosti klinické manifestace radiačního poškození.

Orgán	Dávka
Mozek	<ul style="list-style-type: none"> $V_{45\text{Gy}} < 35 \%$ Pomocné: $V_{12\text{Gy}}$ (pro porovnání dvou ozařovacích plánů)
Oči	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 35 \text{ Gy}$, $D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$
Oční čočky	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{max}} < 4 \text{ Gy}$
Opticus	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{max}} < 55 \text{ Gy}$
Mícha	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$
Parotidy	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 26 \text{ Gy}$ Pomocné: $V_{30\text{Gy}} < 50 \%$, $V_{45\text{Gy}} < 25 \%$, $V_{15\text{Gy}} < 66 \%$
Hltan	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 55 \text{ Gy}$
Plíce	<ul style="list-style-type: none"> $V_{20\text{Gy}} < 35 \%$ Pomocné: $D_{\text{mean}} < 15 \text{ Gy}$
Srdce	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 25 \text{ Gy}$ Pomocné: $V_{45\text{Gy}} < 35 \%$, $D_{\text{max}} < 60 \text{ Gy}$
Játra	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 30 \text{ Gy}$ Pomocné: $V_{60\text{Gy}} < 50 \%$, $V_{75\text{Gy}} < 30 \%$
Ledviny	<ul style="list-style-type: none"> $D_{\text{mean}} < 20 \text{ Gy}$, pokud jsou obě ledviny v poli, pak $D_{\text{mean}} < 15 \text{ Gy}$ Pomocné: $V_{52\text{Gy}} < 35 \%$
Rektum	<ul style="list-style-type: none"> $V_{70\text{Gy}} < 25 \%$, ($< 15 \%$ po chir. výkonu), $V_{75\text{Gy}} < 5 \%$ Pomocné: $V_{65\text{Gy}} < 35 \%$, $V_{60\text{Gy}} < 50 \%$, $V_{50\text{Gy}} < 55\text{--}60 \%$, $V_{40\text{Gy}} < 65 \%$
Močový měchýř	<ul style="list-style-type: none"> $V_{70\text{Gy}} < 35 \%$, $V_{65\text{Gy}} < 50 \%$ Pomocné: $V_{45\text{Gy}} < 60 \%$, $V_{55\text{Gy}} < 55\text{--}60 \%$, $V_{70\text{Gy}} < 35 \%$, $V_{75\text{Gy}} < 25 \%$

po radioterapii. Funkční podjednotky jsou organizovány smíšeně paralelně i sériově. Na jednu stranu velmi vysoká dávka v malém okrsku mozku může vyvolat určitou specifickou afunkci některého z mozkových center. Na druhou stranu je ale i nutné nepřekročit určitou střední dávku na celý orgán. Toleranční dávka celého mozku se pohybuje kolem 50 Gy, dávka na jednu hemisféru by neměla překročit 60 Gy. Zkušenosti s léčbou gama nožem, kdy se aplikuje velmi vysoká dávka do minimálního objemu tkáně, svědčí o tom, že maximální toleranční dávka velmi malého objemu tkáně dosahuje kolem 120–150 Gy. Je třeba zdůraznit, že toleranční dávky se týkají dospělého, zralého mozku. Pro dětský mozek jsou toleranční dávky mnohonásobně nižší.

Časná toxicita radioterapie v mozku rovněž existuje, jedná se však o toxicitu nezávislou na zabíjení buněk (viz kapitola 3.4.1). Projevuje se celkovou únavou, ospalostí, letargií, někdy i bolestí hlavy. Vzácně může nastat i edém mozku, což je potenciálně letální komplikace.

Klinickým obrazem pozdního radiačního poškození mozku je radiační encefalopatie. Nastává s několikaměsíční latencí po ukončení radioterapie. Klinický obraz je většinou nenápadný, projevuje se snížením inteligence, poruchami paměti, únavovým syndromem. Poruchy motoriky nebo čítí jsou méně časté. Riziko radiační encefalopatie je vyšší při kombinaci záření s chemoterapií.

Zvláštním druhem toxicity je poškození hypotalamo-hypofyzárního systému, tj. endokrinního řídicího centra. Radiosenzitivita hypofýzy není stejná pro všechny typy hormonálně aktivních buněk. Nejvyšší radiosenzitivitu mají buňky produkující růstový hormon, následují buňky pro gonadotropiny, prolaktin, nejrezistentnější jsou naopak buňky s produkcí adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a thyreotropního hormonu (TSH). Neurohypofýza (zadní lalok) je považována za radiorezistentnější než adenohypofýza.

Endokrinní dysfunkce po radioterapii mozku jsou výrazně častější u dětí a mladistvých. U radioterapie mozku v dospělém věku jsou endokrinní poruchy považovány za vzácné a v klinické praxi se na ně v léčebném sledování příliš nepomýšlí. Nicméně některé práce z poslední doby uvádějí pravděpodobnost endokrinní dysfunkce v rozmezí 20–40 procent (!), což rozhodně nelze považovat za zanedbatelné.

3.5.5.2 Oko a zraková dráha

Oko a navazující struktury (zrakový nerv a chiasma opticum) jsou radiobiologicky různorodé struktury s velmi rozmanitou radiosenzitivitou. Daleko nejvyšší radiosenzitivitu z očních struktur má čočka. Zákal (katarakta) je popisována již následkem dávky 4–6 Gy, přičemž jde o morbiditu pozdní, protože čočka je tkání typu F. Kataraktu považujeme za poškození akceptovatelné, protože nevede k trvalé ztrátě

zraku. Existuje možnost implantace umělé čočky, což je málo invazivní, dobře tolerovaný a vysoce efektivní operační výkon.

Daleko zásadnější kritickou strukturou oka je sítnice. Smyslové buňky sítnice jsou vlastně modifikované neurony, takže i ony se vyznačují velmi nízkou až nulovou proliferační aktivitou a jsou tedy tkáně typu F. Radiační retinopatie je pozdním vedlejším účinkem s maximem vzniku po 1–3 letech po radioterapii, klinicky se projevuje poruchou zraku až oslepnutím. Protože sítnice je bohatě prokrvená, popisují se následkem ozáření především cévní změny, jako krvácení, aneurysmata nebo teleangiektázie. Práh bezpečné dávky na sítnici je popisován na úrovni 50 Gy, podobně jako u nervové tkáně.

Slzné žlázy reagují na radioterapii rovněž s latencí, nástup příznaků – absence slz, citlivost na světlo – nastává typicky do roka po ukončení radioterapie. Dávky pod 50 Gy jsou považovány za bezpečné, naopak nad 60 Gy je poškození slzných žláz prakticky jisté.

3.5.5.3 Mícha

Mícha je jedním z nejdůležitějších kritických orgánů v radiační onkologii vůbec. Situací, kdy „překáží“ v blízkosti či přímo uvnitř cílového objemu je velké množství, počínaje nádory hlavy a krku, přes nádory plic či jícnu, až po malignity v dutině břišní. Dodržení toleranční dávky na míchu tak patří k denní náplni činnosti radiologického fyzika při plánování distribuce dávky v cílovém objemu. Mícha je samozřejmě sériovým orgánem, jehož částečné poškození vede k dysfunkci celku. Poškození míchy je typickou pozdní morbiditou, protože neurony a z větší části i glie jsou tkáněmi typu F.

Poškození míchy se klinicky projevuje jako **radiační myelopatie**. Ta může mít různě silné klinické projevy. Slabším stupněm myelopatie v krční oblasti je tzv. **Lhermittův syndrom**. Projevuje se neuropatickými bolestmi v oblasti horních i dolních končetin při předklonu hlavy. Bolest má charakter elektrických impulsů prudce vystřelujících až do konečků prstů. Syndrom je reverzibilní, léčí se kortikoidy a fyzioterapií, odeznívá ale velmi pomalu. Myelopatie nižšího stupně v hrudní a bederní oblasti takto charakteristický obraz nemá, v klinickém obraze dominují různě silné motorické nebo častěji senzorické deficity (parestezie, dysestezie). Těžší poškození míchy může vést až k transverzální míšní lézi, která vede k ochrnutí pacienta a je ireverzibilní.

Toleranční dávka na míchu je velmi zajímavým tématem. TD 5/5 dle Emamiho je poměrně vysoká, 50–55 Gy. V praxi je ovšem nemyslitelné způsobit pěti procentům pacientů poškození míchy. Proto se dodržuje toleranční limit přísnější, a sice 45 Gy při normofrakcionaci. Dlouhodobá data ukazují, že tento limit je velmi přísný a že

je možné v nezbytných případech ozářit míchu klasickou frakcionací až do dávky 48 Gy. Při akcelerované frakcionaci jsou ovšem limity o něco přísnější, například režim CHARTWEL předepisuje maximální nepřekročitelnou dávku na míchu 46 Gy.

3.5.5.4 Slinné žlázy

V radiační onkologii jsou důležitými slinnými žlázami příušní žláza (glandula parotis) a podčelistní žláza (glandula submandibularis). Jedná se o párové orgány. Parotida je největší slinnou žlázou; je zodpovědná za většinu z produkce slin, zejména za tzv. serosní sekreci, produkci řídkých, vodnatých slin. Je hlavní slinnou žlázou produkující takzvané stimulované sliny, tj. nárazové množství slin na základě zevního podnětu. Podčelistní žláza naproti tomu produkuje sliny nestimulované, čili konstantní množství bez ohledu na zevní podněty. Je tedy jasné, že radiační poškození parotid bude mít nejvyšší vliv na kvalitu života ozářeného pacienta, protože absence vodnatých slin vede k nepříjemnému pocitu sucha v ústech a potížím s polykáním. Slinné žlázy patří k velmi radiosenzitivním orgánům. Poškození parotidy je typickou časnou morbiditou, tkáň parotidy patří k tkáním typu H. Parotida jako orgán je typickým orgánem paralelním, důležitý je celkový objem obou ozářených žláz. Pokud není překročena střední dávka kolem 25 Gy na obě parotidy, je jejich poškození málo pravděpodobné, střední dávky nad 40 Gy vedou v každém případě k nevratné likvidaci parotid a tím i produkce většiny objemu slin.

Podčelistní žlázy reagují na radioterapii pomaleji, morbidita se projevuje až po skončení radioterapie a je méně závažná než u poškození parotid. Podčelistní žlázy jsou rovněž orgánem paralelním. Toleranční dávky jsou mírně vyšší než u parotid, bezpečná střední dávka se uvádí kolem 28–30 Gy.

K poškození parotid docházelo při radioterapii nádorů hlavy a krku standardně. Moderní techniky radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) jsou již schopny dosáhnout ve většině případů šetření alespoň jedné z parotid na požadované toleranční hodnoty, objevují se i sporadické publikace o možnosti ušetření podčelistních žláz.

3.5.5.5 Štítná žláza

Při radioterapii v oblasti krku (ORL nádory, maligní lymfomy) dochází často k radiačnímu poškození štítné žlázy. Thyreoidea je tkání typu F, poškození nastává pozdně, typicky s latencí několika měsíců. Klinickým projevem je hypothyreosa, projevující se klinicky celkovou slabostí, únavou, nevykonností. V laboratorním nálezu nacházíme zvýšenou hladinu thyreotropního stimulačního hormonu (TSH), většinou se současným snížením hladin hormonů štítné žlázy T3 a T4.

Bezpečná dávka na štítnou žlázu je předmětem diskusí. Publikována byla velmi široká rozmezí od 20 Gy po 50 Gy, přičemž negativní vliv na štítnou žlázu má i předchozí nebo současná chemoterapie (zejména u maligních lymfomů). Rozhodně je nutno v klinické praxi kalkulovat s poškozením štítné žlázy u pacientů radikálně ozařovaných pro nádory hlavy a krku a zohlednit tento fakt v poléčebném sledování.

3.5.5.6 Plíce

Plíce patří k vůbec nejvíce radiosenzitivním orgánům lidského organismu. Jedná se o typický paralelní orgán, kdy o stupni poškození nerozhoduje maximální dávka, ale velikost ozářeného objemu. Radiační poškození plíce může nastat časně (**radiační pneumonitida**) i pozdně (**radiační fibróza**). Časná radiační pneumonitida se typicky objevuje po 1–3 měsících po ukončení radioterapie. Projevuje se dušností, kašlem, celkovou únavou, schváceností. Jedná se o potenciálně velmi závažnou až smrtelnou komplikaci, proto musí být striktně respektovány toleranční dávky na plíce dle současných mezinárodních doporučení.

Toleranční dávky se řídí objemem ozářené plicní tkáně. Nejužívanějším parametrem je v současné době parametr **V20**. Jde o objem obou plic, který obdrží dávku 20 Gy a více. Vyjadřuje se v procentech; za bezpečnou se považuje hodnota do 35 %. Dalším užitečným pomocným parametrem je **střední plicní dávka** (mean lung dose, **MLD**), kde za bezpečnou je považována hodnota kolem 15 Gy. V poslední době se prosazují i modely zkoumající efekt velmi nízkých dávek (parametr **V5**, tj. objem plic ozářený dávkou 5 Gy a více), což je významné především u pacientů po pneumonektomii, kdy radiosenzitivita zbylé plíce je extrémně vysoká.

Pozdní plicní toxicita (fibróza) je rovněž závažnou komplikací. Projevuje se zmenšenou kapacitou plic, tzv. restričním poškozením plic. Objem poškozeného plicního parenchymu rozhoduje o intenzitě klinického obrazu; mnohdy jde o pouhé rentgenologické změny u zcela asymptomatického pacienta. Při větších ozařovacích objemech může plicní fibróza vést k přetížení oběhového systému a srdečnímu selhání. Proto i z hlediska pozdní morbidit je nutno velmi důsledně dodržovat dávkově-objemové limity.

3.5.5.7 Srdce

Poškození srdce a jeho obalů je nutno brát v potaz při radioterapii v oblasti hrudníku. Problém může nastat při radioterapii levého prsu či stěny hrudní nebo při ozařování mediastina. Možnosti poškození a jejich časový průběh jsou velmi rozmanité. K časným vedlejším účinkům dochází poměrně vzácně. Během radioterapie se může vyskytnout **radiační perikarditida**. Jde o vzácnou komplikaci; zajímavé je, že

nebyla nalezena jasná souvislost s výší aplikovaní dávky ani s objemem ozářeného perikardu. Projevuje se ostrou bolestí na hrudi, zvýšenou teplotou, dušností. Typické jsou změny na EKG (snížená voltáž QRS, změny v úsecích ST a T).

Častější než časná je pozdní perikarditida. Nastává s odstupem týdnů až měsíců po radioterapii a projevuje se většinou perkardiálním výpotkem. Klinicky pozorujeme u pacienta dušnost, únavu, případně i známky chronického srdečního selhávání. Chronická perikarditida závisí jak na dávce záření, tak i na objemu ozářeného perikardu. Nastává typicky po dávkách přesahujících 45 Gy.

Velmi závažnou komplikací je poškození srdečního svalu – **radiační kardiomyopatie**, která nastává zejména u pacientek s karcinomem prsu léčených současně chemoterapií kardiotoxickými cytostatiky (antracykliny), může však nastat i při samotné radioterapii. Závažnost poškození závisí především na dávce záření a případné chemoterapie a rovněž na samotném stavu srdce před zahájením léčby. U kardiaků je riziko poškození myokardu velmi vysoké, toleranční dávky jsou nízké (do 40 Gy), zatímco zdravý myokard toleruje dávky kolem 55 Gy.

3.5.5.8 Jícen

Při ozařování v oblasti hrudníku je jícen prakticky vždy exponován určité dávce záření. Jedná se o orgán sériový, kdy rozhodujícím faktorem vzniku morbidity, především pozdní, je maximální aplikovaná dávka.

Časná ezofagitida je obligátním průvodním jevem radioterapie nitrohrudních malignit, především karcinomu plic. Nastává typicky koncem třetího týdne frakcionované radioterapie a klinicky se projevuje dysfagií a odynofagií. Je projevem poškození sliznice jícnu a většinou se spontánně upraví po ukončení ozařovací série. Z hlediska časné morbidity se jícen chová spíše jako orgán paralelní; čím větší objem jícnu je ozářen, tím výraznější je časná ezofagitida. Záleží však i na dalších faktorech, jako je simultánní podání chemoterapie či výše jednotlivé dávky.

Mnohem závažnější je pozdní poškození jícnu, které nastává s latencí několika měsíců a je důsledkem poškození podslizničního vaziva, tedy tkáně typu F. Pozdní radiační morbidita se může projevit jako stenóza jícnu, v těžších případech i jako nekróza či píštěl. Následky mohou být i smrtelné, je proto třeba věnovat jícnu jako kritickému orgánu větší pozornost, než je tomu v současnosti.

Toleranční dávky na jícen se pohybují v rozmezí 64–75 Gy, je nutno vždy myslet na to, že u konkomitantní radiochemoterapie je časná i pozdní tolerance jícnu snížena.

3.5.5.9 Žaludek

Pooperační radioterapie karcinomu žaludku se stala standardní léčbou a vzhledem k tomu, že častým typem operace jsou parciální resekce, je třeba žaludek brát v úva-

hu jako kritický orgán. Kromě toho je žaludek často ozářen při radioterapii podjaterní krajiny nebo horní paraaortální oblasti.

Žaludek počítáme k paralelním orgánům. Od dávky 15–20 Gy nastává poškození buněk produkujících kyselinu chlorovodíkovou i pepsin. Pokles produkce těchto dvou klíčových substancí pro fungování žaludku je dlouhodobý, protože regenerace efektorových buněk je velmi pomalá; popisuje se až rok trvající suprese. Dávky nad 50 Gy již většinou vedou k trvalému poškození ochranné vrstvy slizničních buněk tím i významně vyššímu riziku vzniku peptického vředu. Pokud dávka dosáhne 60 či více Gy, dochází k poškození podslizničního vaziva a hrozí perforace žaludku či píštěl.

3.5.5.10 Játra

Játra byla historicky považována za velmi radiosenzitivní orgán. Starší frakcionační režimy připouštěly maximální jednotlivou dávku 1 Gy na jaterní parenchym s tím, že dávky vyšší by vedly k těžkému poškození jater. V posledních letech se však objevují studie, které tento přístup přesvědčivě vyvracejí. Moderní radiobiologie považuje játra za typický paralelní orgán, kdy o stupni poškození jater rozhoduje střední dávka na celý objem jater. Parciální tolerance jater k radioterapii je přitom velmi vysoká. Játra tak svou radiosenzitivitou a uspořádáním funkčních podjednotek nejvíce připomínají plíce.

Bezpečná střední dávka na celé játra leží v rozmezí 28–32 Gy pro konvenční frakcionaci. Toto dávkové rozmezí vykazuje pětiprocentní riziko **radiační hepatitidy**. Ta se klinicky projevuje elevací jaterních enzymů, subikterem až ikterem a ascitem, typicky s latencí několika týdnů po ukončení léčby. Překročení těchto dávek může vést až k jaternímu selhání s fatálními následky.

Parciální tolerance jater je velmi vysoká. Za bezpečné jsou považovány dávky kolem 60 Gy na 50 % objemu jaterního parenchymu a až 75 Gy na 30 % objemu jater. Této nově zjištěné radiorezistence části jater se začalo využívat pro radioterapii hepatocelulárního karcinomu či cholangiokarcinomu s nadějnými předběžnými výsledky. Je ovšem nutno dodat, že zmíněné toleranční dávky platí pouze pro zdravá játra, pacienti s iniciálně zvýšenými jaterními testy mají radiotoleranci jater podstatně nižší.

3.5.5.11 Ledviny

Ledviny jsou klasickým příkladem paralelního orgánu. Nefrony jsou velmi radiosenzitivní a poškozuje je již dávka kolem 15 Gy. Nicméně pro zachování funkce orgánu jako celku je rozhodující objem obou ledvin, který je vystaven účinkům ionizujícího záření. Jsou-li obě ledviny exponovány dávkou kolem 15–20 Gy, hrozí zhruba pětiprocentní riziko **radiační nefropatie**, přičemž ledviny s již existujícím

funkčním poškozením mají toleranční dávky posunuty ještě níže, až k hranici 10 Gy. Nefropatie nastává s latencí několika týdnů až měsíců po ukončení radioterapie a klinicky se manifestuje známkami ledvinného selhávání – otoky, únavou, dušností. Laboratorně nacházíme elevaci sérového kreatininu a proteinurii. Poškození může vyústit až v selhání ledvin s nutností trvalé hemodialýzy.

Parciální tolerance ledvin je pro potřeby radioterapie dutiny břišní poměrně uspokojivá. Jedna ledvina toleruje dávku až 30 Gy, část jedné ledviny pak až 45 Gy. Moderní techniky radioterapie, jako radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) jsou schopny riziko poškození ledvin z větší části eliminovat.

3.5.5.12 Tenké střevo

Tenké střevo je jedním z nejdůležitějších kritických orgánů v radioterapii vůbec. Ne snad z hlediska rizika úmrtí pacienta, ale spíše pro jeho univerzální přítomnost v dutině břišní. Toleranci tenkého střeva musíme proto brát v úvahu při ozařování prakticky všech objemů od bránice až po pánev.

Tenké střevo sice vykazuje sériové uspořádání funkčních podjednotek, ale z hlediska pozdní morbidity není čistým sériovým orgánem. Velmi vysoká dávka na krátký úsek tenkého střeva může vést k nekróze, píštěli či perforaci (morbidita sériového orgánu), velký objem tenkého střeva ozářený středně vysokou dávkou vede zase k malabsorpci, sklonu k infekcím či iontovým dysbalancím (morbidita paralelního orgánu). Také v časně morbiditě hraje významnou roli celkový objem ozářeného tenkého střeva. Časná morbidita je způsobena poškozením slizniční vrstvy enterocytů a projevuje se obligátně průjmem nastupujícím koncem třetího týdne frakcionované radioterapie a s maximem ve čtvrtém týdnu. Pro průběh léčby nepředstavuje až na výjimky zásadní problém.

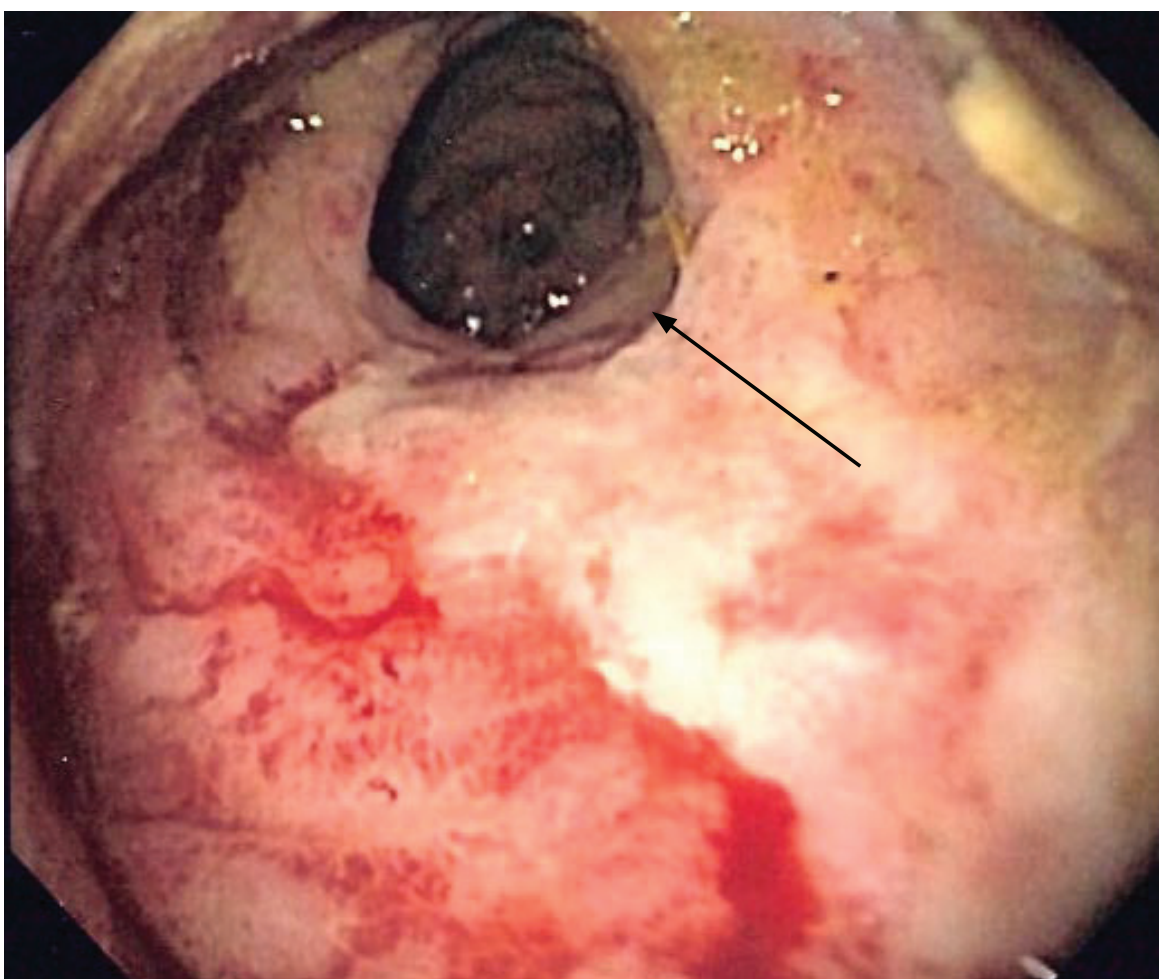
Pozdní morbidita nastává se značnou latencí; minimálně několika měsíců, často i let. V patogenezi pozdní morbidity hraje významnou roli anamnéza předchozího chirurgického výkonu v oblasti dutiny břišní. Jeho následkem se mohou v břiše vytvořit jizevnaté srůsty s fixací části kliček tenkého střeva. Fixované tenké střevo je pak vystaveno ionizujícímu záření a vzhledem k jeho omezené pohyblivosti se ozáří vždy stejný úsek střeva. Tím výrazně roste pravděpodobnost pozdního poškození. Ostatní faktory pozdní morbidity jsou společné všem tkáním typu F, tj. výše jednotlivé a celkové dávky.

Bezpečná dávka z hlediska pozdní morbidity je kolem 40 Gy. Dávky nad 60 Gy vedou často k perforaci tenkého střeva a je třeba se jim dle možnosti vyhnout.

3.5.5.13 Kolon a rektum

Tlusté střevo (kolon) je ozařováno spíše výjimečně – indikace k radioterapii nádorů kolon prakticky nejsou a při ozařování jiných cílových objemů v dutině břišní představuje kolon málokdy problém. Naopak rektum patří k nejčastěji exponovaným orgánům v radioterapii a to jak při ozařování karcinomu rekta, tak při radioterapii karcinomu prostaty, močového měchýře nebo děložního hrdla.

Pozdní morbidita v oblasti rekta je největším problémem při radioterapii karcinomu prostaty, kdy výše terapeutické dávky přesahuje 70 Gy. Rektum vykazuje silnou objemovou závislost, přestože je trubicovým orgánem a předpokládalo by se spíše sériové uspořádání funkčních podjednotek. Jedním z důležitých cílů kvalitní radioterapie karcinomu prostaty by mělo být, aby objem rekta ozářený terapeutickou dávkou byl co nejmenší. Ozáření prostaty plnou dávkou a zároveň maximální šetření rekta se stalo jednou z hlavních výzev moderní radiační onkologie.



Obr. 3.4 Endoskopický obraz sliznice rekta po ozáření pro karcinom prostaty. Vidíme překrvenou sliznici s radiačním vředem (šipka).

Důsledkem pozdní poškození rekta je radiační proktitida. Je typická tím, že nastává velmi pozdě, s maximem ve třetím roce po ukončení radioterapie. Poškozením všech vrstev orgánu vzniká radiační vřed (obr. 3.4) s velmi komplikovaným hojením a velkým rizikem krvácení či perforace. Velkou roli v radiačním poškození rekta hraje i stav mikrocirkulace; je známo, že podstatně vyšší riziko pozdní morbidit mají diabetici. Příčinou je poškození drobných cév, které je typicky přítomno u diabetu. Vlivem ionizujícího záření je pak u orgánu s poškozenými drobnými cévami kvůli horšímu cévnímu zásobení poškozené tkáně větší riziko nekrózy s rozvojem vředu či perforace.

3.5.5.14 Močový měchýř

Močový měchýř je ozařován velmi často, jednak pro samotný karcinom měchýře, a jednak (a častěji) při radioterapii ostatních malignit v malé pánvi. Měchýř počítáme k paralelním orgánům a snažíme se proto, je-li to možné, vyhnout se při radioterapii alespoň jeho části. Při radikální radioterapii karcinomu močového měchýře to však možné není.

Akutní radiační cystitida nastupuje jako typická časná reakce koncem třetího týdne frakcionované radioterapie a má velký objemový efekt. Projevuje se častým nucením na moč (polakisurie) a častějším močením (polyurie). **Pozdní cystitida** nastupuje většinou do dvou let po ukončení radioterapie. Vlivem poradiační fibrózy se snižuje kapacita močového měchýře a jeho vyprazdňovací schopnost. Pacienti jsou tak obtěžováni velmi častým, v těžších případech až permanentním nucením k močení. Po vymočení však v měchýři vlivem špatné evakuace zůstává velké reziduum moči, které je zdrojem infekcí močových cest. Extrémním případem poradiačního poškození je takzvaný **svrašťelý měchýř**, který pacienta prakticky zcela invalidizuje.

Bezpečná dávka na celý měchýř je do 64 Gy, parciální tolerance měchýře je podstatně vyšší; nejsou ale pro ni stanoveny přesné dávkové limity tak, jak je tomu například u plic.

3.5.5.15 Ovaria

Poškození ovarií není letální komplikací, proto nejsou ovaria kritickým orgánem v pravém slova smyslu. Vždy je nutno preferovat maximální účinnost léčby zářením před ovariální protekcí. Pokud ovšem existuje možnost ovaria chránit, aniž bychom kompromitovali léčebný efekt záření, je to třeba provést, protože funkční ovaria mají obrovský vliv na kvalitu života pacientky. Zachování fertility u mladých pacientek

s dobrou prognózou základního onemocnění je důležitým vedlejším cílem onkologické léčby.

Ovaria patří mezi paralelní orgány, po zahájení menarché patří tkáň ovarií mezi tkáně typu H. U dětí neprobíhá v ovariích prakticky žádná proliferace, proto klasické dělení na tkáně H a F nemá smysl.

Radiosenzitivita ovarií je rozdílná pro zárodečné buňky a pro buňky produkující ovariální hormony. Jinou dávkou záření tedy vyvoláme sterilitu a jinou dávkou dosáhneme radiační kastrace. Navíc je v případě ovarií důležitý i věk ozařované pacientky. Děti a mladé dívky před zahájením menarché mají dosud neproliferující zárodečné buňky (oocyty), vzhledem k absenci proliferace jsou pak tyto oocyty radiorezistentnější než u žen, které již mají ovulaci. Dávka působící sterilitu u 5 % žen během 5 let (TD 5/5) je v rozmezí 2–6 Gy, 50% pravděpodobnost sterility za 5 let (TD 50/5) je u dávek 10–20 Gy v závislosti na věku pacientky – čím vyšší věk, tím nižší dávka.

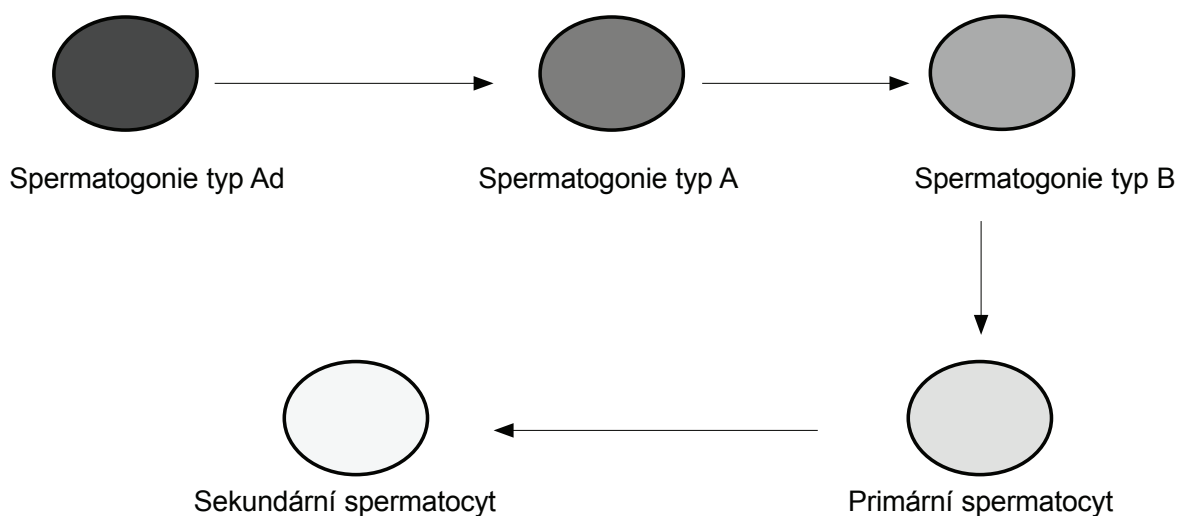
Buňky produkující ovariální hormony mají nižší radiosenzitivitu než zárodečné buňky, radiační kastrace dosahujeme při dávkách kolem 20 Gy. Opět platí, že vyšší věk pacientky znamená nižší dávku potřebnou k poškození ovariální tkáně.

3.5.5.16 Testes

Radioterapie varlat se v onkologii neprovádí, varlata ovšem mohou být exponována malým dávkám rozptýleného záření při ozařování v oblasti pánve či třísel. Velkou pozornost je nutno věnovat ozařování těchto oblastí u mladých mužů s maligními lymfomy nebo germinálními nádory, protože radiosenzitivita některých struktur varlat je mimořádně vysoká.

U varlat, stejně jako u ovarií, musíme rozlišovat mezi zárodečnými buňkami (spermatocyty) a buňkami produkujícími hormony (Leydigovy buňky). Nicméně radiosenzitivita obou populací buněk se liší mnohem výrazněji, než je tomu v případě ovarií.

Poškození tvorby spermií, a tedy neplodnost může nastat po extrémně malých dávkách záření. Radiosenzitivita zárodečných buněk je tím vyšší, čím časnější je stádium vývoje spermatické buňky (obr. 3.5). Spermatogonie hynou již po dávce 0,15 Gy, letální dávka pro primární spermatocyty je 2 Gy a pro sekundární spermatocyty 6 Gy. V klinické praxi vidíme nejčastěji částečné poškození spermatogeneze, projevující se sníženým počtem spermií, tzv. oligospermie. Je důležité vědět, že rekonvalescence a návrat k původní produkci je dlouhodobá záležitost, která může trvat mnoho měsíců i let, v závislosti na výši obdržené dávky. Dávky nad 8 Gy působí prakticky vždy trvalou sterilitu.



Obr. 3.5 Schématické zobrazení spermatogeneze. Čím tmavší barva, tím vyšší radiosenzitivita buňky.

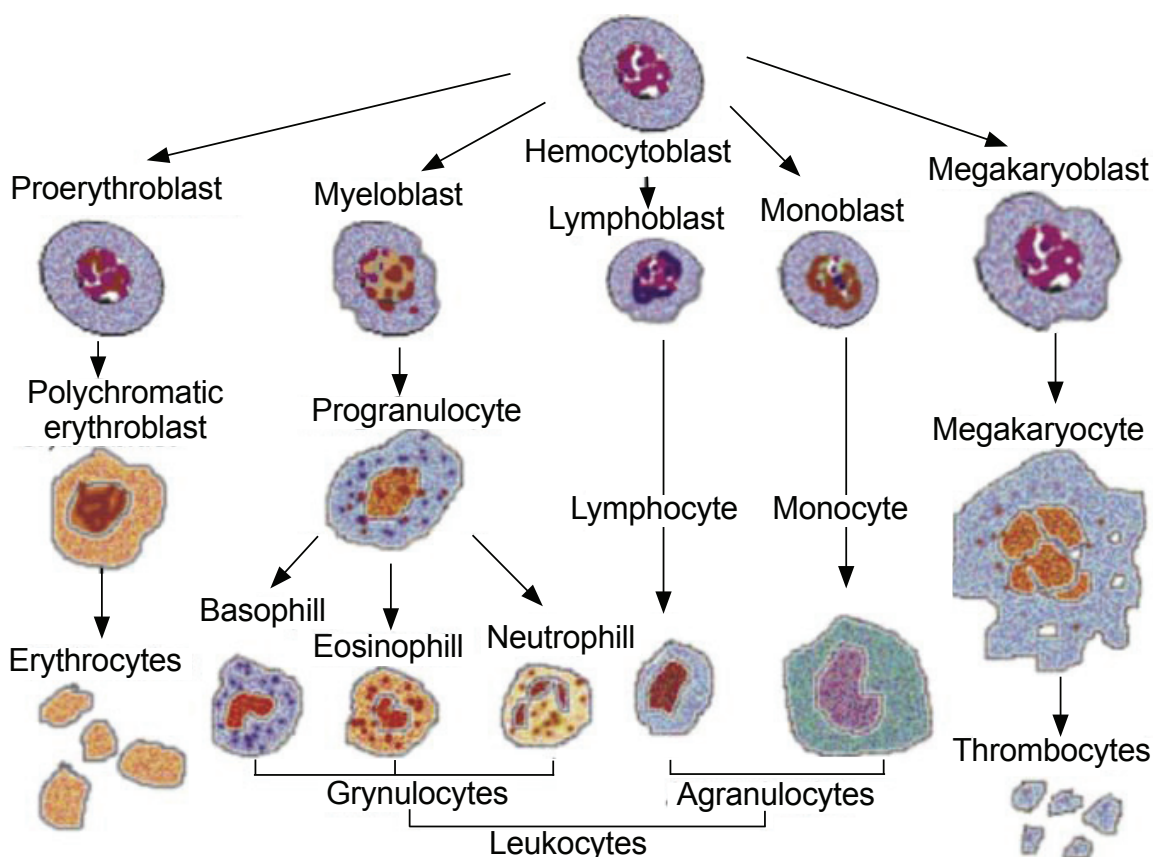
Hormonální produkci testes zajišťují Leydigovy buňky. Jejich radiosenzitivita je nižší než senzitivita spermatických buněk, ale literární data jsou poměrně rozporuplná. V některých studiích byl pokles produkce testosteronu zaznamenán již po dávce 5 Gy, zatímco jiní autoři uvádějí jako bezpečnou dávku až 15 Gy. Každopádně je třeba mít na paměti, že následkem radioterapie pánve může dojít k poklesu produkce testosteronu a lékař je povinen zejména mladší muže o této skutečnosti informovat.

3.5.5.17 Kostní dřeň

Ozáření určité části kostní dřeně se prakticky nelze v radioterapii vyhnout. U dospělého člověka je krvetvorba soustředěna do páteře, pánve a dlouhých kostí (humerus, femur). Kostní dřeň má výraznou charakteristiku paralelního orgánu, logicky tedy musíme počítat s určitým stupněm myelosuprese především při ozařování velkých cílových objemů (celé břicho, větší úseky páteře, velkoobjemové ozáření maligních lymfomů apod.). Zároveň musíme mít na paměti, že toxický efekt radioterapie na kostní dřeň výrazně umocňuje předchozí i současně podávaná chemoterapie.

Buňky kostní dřeně mají charakter tkáně typu H, jsou uspořádány ve výrazné hierarchii (obr. 3.6) a jejich radiosenzitivita klesá od buňky mateřské k buňce dceřinné, tak jak je obvyklé. Nicméně i buňky dceřinné patří mezi velmi radiosenzitivní, jak uvidíme dále v textu. Radiosenzitivita se liší i mezi jednotlivými řadami buněk – nejcitlivější k účinkům záření je bílá krevní řada, speciálně lymfocyty, o něco méně senzitivní je červená řada a nejrezistentnější jsou trombocyty.

Toleranční dávky kostní dřeně jako orgánu závisí na ozářeném objemu. Ozáření méně než 10 % objemu dřeně se považuje za bezpečné bez ohledu na aplikovanou dávku.



Obr. 3.6 Zjednodušené schéma lidské krvetvorby. Univerzální kmenová buňka se diferencuje na kmenovou buňku pro erythrocyty (proerythroblast), granulocyty (myeloblast), lymfocyty (lymfoblast), monocyty (monoblast) a trombocyty (megakaryoblast). Tyto specializované kmenové buňky se pak dále diferencují ve zralé formy krevních elementů.

Ozáření 10–25 % dřeně se většinou v krevním obraze projeví u dávek nad 30 Gy, nejčastěji leukopenií, méně často anémií či trombocytopenií. Neozářená kostní dřeň je však schopna poškození bez problémů kompenzovat.

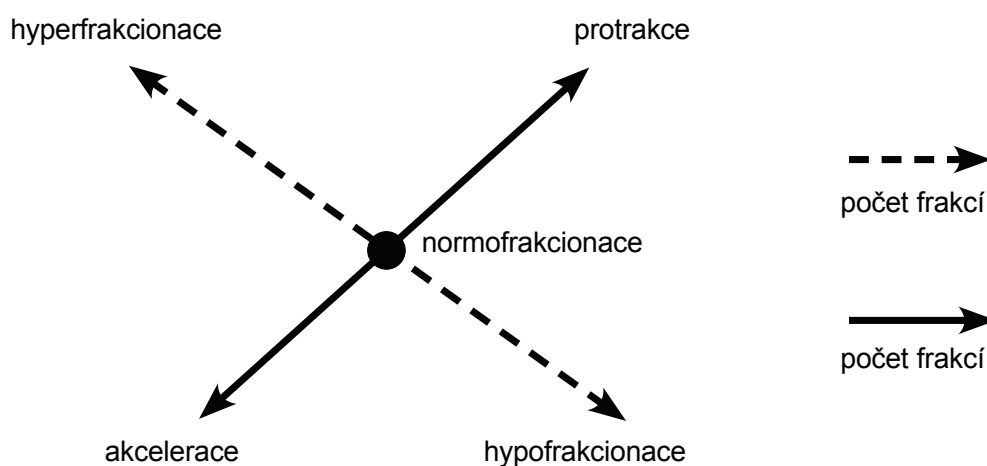
Ozáříme-li 25–50 % kostní dřeně dávkami kolem 30 Gy, bude sice útlum výraznější, ale i v tomto případě bude krvetvorba dobře kompenzována z neozářených oblastí dřeně. Ozářená kostní dřeň ve většině případů neregeneruje. Naproti tomu při ozáření 50–75 % objemu kostní dřeně obdobnými dávkami nastává paradoxní jev, kdy kromě zvýšené aktivity neozářených oblastí dřeně dochází i regeneraci v částech ozářených. Tento paradox se vysvětluje tak, že podpurná tkáň kostní dřeně je v případě nutnosti schopna znovuosídlení kmenovými buňkami z oblastí neozářených, protože samotná neozářená oblast již není dostatečně schopna zvýšenou aktivitou kompenzovat rozsáhlý stupeň poškození orgánu. Dávky nad 40 Gy pak již ovšem vedou většinou k nevratnému poškození ozářeného okrsku dřeně; velké objemy kostní dřeně exponované dávkám nad 40 Gy mohou mít již letální následky.

4. DÁVKA, ČAS, FRAKCIONACE

- 4.1 Normofrakcionace (klasická frakcionace)
- 4.2 Hypofrakcionace
- 4.3 Hyperfrakcionace
- 4.4 Protrakce
- 4.5 Akcelerované frakcionační režimy

Biologický účinek ionizujícího záření v tkáních závisí na dvou základních parametrech. Za prvé na vlastnostech ozařované tkáně, což bylo podrobně popsáno v předchozí kapitole, a za druhé na parametrech ozařovací série. Ty jsou dány především velikostí jednotlivé dávky, výší celkové dávky, časem ozařovací série, a počtem frakcí radioterapie. Nelze samozřejmě opomenout ani ozařovací techniku, druh záření a jeho energii. Parametry ozařovací série a jejich biologickým účinkům se bude věnovat tato kapitola.

Popsat odděleně vliv jednotlivé dávky, celkové dávky, počtu frakcí a času ozařovací série na biologický účinek je prakticky nemožné. Jednotlivé parametry ozařovací série jsou totiž na sobě závislé – nelze například ozařovat vysokou jednotlivou dáv-



Obr. 4.1 Rozdělení frakcionačních režimů podle výše jednotlivé dávky, počtu frakcí a délky ozařovací série. Plná šipka znázorňuje celkovou dobu ozařovací série, přerušovaná šipka počet frakcí týdně. Směr šipky nahoru znamená vyšší počet frakcí nebo delší dobu trvání série. Průsečík obou šipek znamená 5 frakcí týdně a standardní dobu ozařovací série. Tento frakcionační režim se nazývá normofrakcionace. Režim s více než 5 frakcemi týdně (obvykle dvěmi denně) se jmenuje hyperfrakcionace, naopak ozařovací sérii s menším počtem frakcí než 5 týdně nazýváme hypofrakcionací. Urychlení ozařovací série označujeme jako akceleraci, kdežto prodloužení se nazývá protrakce (protrahovaná frakcionace). Bližší vysvětlení významu jednotlivých režimů je uvedeno v textu.

kou a zároveň vysokým počtem frakcí, jak bude vysvětleno dále v textu. Je proto účelné probrat postupně jednotlivé frakcionační režimy a na nich vysvětlit vliv parametrů ozařovací série na biologický účinek ionizujícího záření. Základní schéma rozdělení a nomenklatury frakcionačních režimů je uvedeno na obr. 4.1.

4.1 NORMOFRAKCIONACE (KLASICKÁ FRAKCIONACE)

V první polovině 20. století, po přechodu z jednorázové aplikace záření k frakcionovanému podání, se jako standardní a referenční ustálil režim ozáření 5x týdně dávkou 2 Gray (Gy). Tento frakcionační režim se i v současnosti indikuje u naprosté většiny pacientů. Výhodou normofrakcionace je vyváženost efektu a nežádoucích účinků a kromě toho i ohleduplnost vůči personálu vzhledem k volným víkendům. Nevýhodou je fakt, že u některých typů nádorů se normofrakcionace ukazuje být nedostatečně účinnou, u paliativní léčby je mnohdy naopak zbytečně intenzivní a časově náročná. Z tohoto důvodu existují takzvané alternativní frakcionační režimy, které budou zmíněny dále v textu.

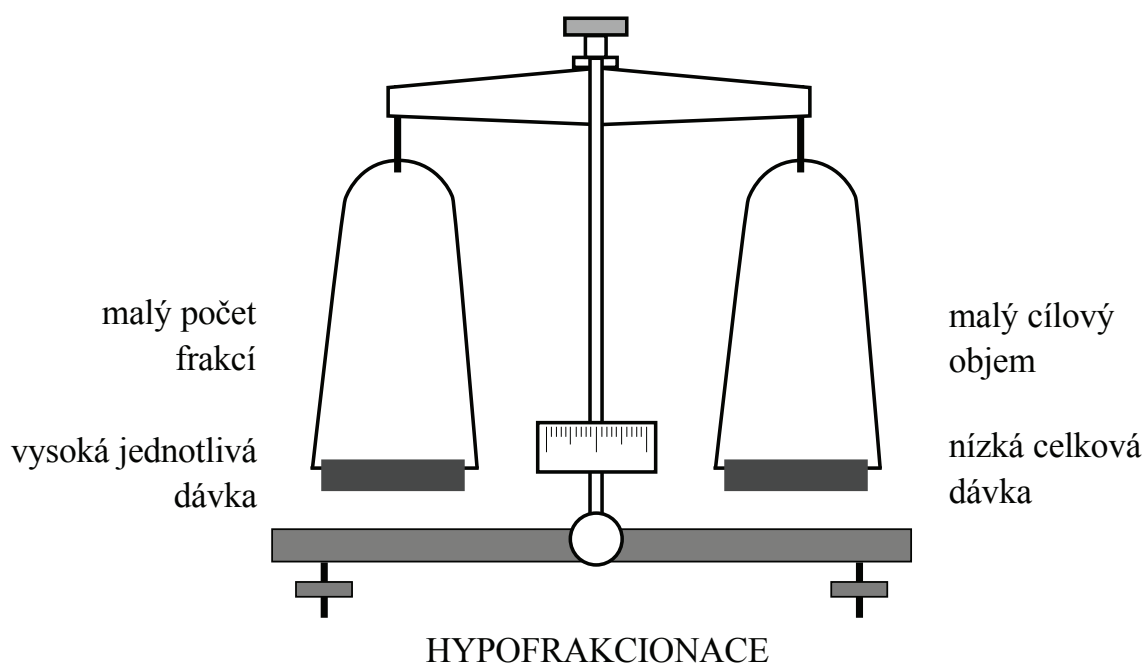
V určitých případech lze za normofrakcionaci považovat i ozařování denní dávkou 1,8 Gy. Mírně nižší denní dávka snižuje akutní morbiditu a v některých indikacích je možné ji považovat za rovnocennou dávce 2 Gy na frakci (adjuvantní radioterapie tumorů v oblasti pánve, předoperační radioterapie karcinomu rekta). Zaměnitelnost obou režimů však zdaleka není stoprocentní a v naprosté většině případů je třeba preferovat jednotlivou dávku 2 Gy.

Normofrakcionace je v radiobiologii důležitá především proto, že slouží jako referenční režim pro různé radiobiologické děje a mechanismy, ať už jde o vyčíslování orgánových tolerančních dávek, popisování proliferační kinetiky tkání během frakcionované radioterapie, nebo třeba kyslíkového efektu.

4.2 HYPOFRAKCIONACE

Pod pojmem hypofrakcionace se rozumí ozařování nižším počtem frakcí než 5 týdně. Obvykle se jedná o režim, kdy se ozařuje obden, 2x týdně, nebo dokonce jen 1x týdně. Pokud zmenšíme týdenní počet frakcí, je k dosažení léčebného efektu nutné zvýšit jednotlivou dávku. Vyšší jednotlivá dávka s sebou nese vysoké riziko pozdní morbidity, proto je u hypofrakcionace nutné navíc buď snížit celkovou dávku, nebo minimalizovat ozařovaný objem (obr. 4.2). Celkový čas ozařovací série bývá kratší, ale není to pravidlem.

Hypofrakcionace se v radiační onkologii používá ve dvou základních indikačních skupinách, a sice v paliativní léčbě a v brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR).



Obr. 4.2 Faktory ovlivňující hypofrakcionaci. Vlevo na miskách vah jsou charakteristiky hypofrakcionace, vpravo pak vyvažující faktory k zachování akceptovatelné toxicity.

4.2.1 Paliativní hypofrakcionace

Hypofrakcionace je ideálním frakcionačním schématem pro paliativní radioterapii. Vysoká jednotlivá dávka umožní relativně rychlý nástup účinku (zástava krvácení, úleva od bolesti apod.), nižší týdenní i celkový počet frakcí je ohleduplný vůči pacientovi, protože ho neobtěžuje denním ozařováním po dobu několika týdnů. Nízká celková dávka není na překážku, protože smyslem paliativní radioterapie není pacienta vyléčit, ale ulevit mu od potíží, což se většinou velmi dobře daří i při nižší celkové dávce. Tím pádem odpadá i nutnost redukce cílového objemu a vysoké riziko pozdní morbidity.

Příklady hypofrakcionace:

- paliativní radioterapie lokálně pokročilého karcinomu plic, dávka 8 Gy 1x týdně, celkem 2 frakce, celková dávka 16 Gy / 2 týdny
- paliativní radioterapie exulcerovaného karcinomu prsu, dávka 5 Gy 3x týdně, celkem 6 frakcí, celková dávka 30 Gy / 2 týdny

Vysoká jednotlivá dávka u hypofrakcionace svádí k myšlence, zda by se nedal tento frakcionační režim využít v kurativní radioterapii radiorezistentních nádorů (sarkomy, karcinom prostaty, maligní melanom). Nejdále je klinický výzkum u karcinomu prostaty, ale i zde se jedná zatím pouze o experimentální data. Aktuálně je možné uzavřít, že hypofrakcionace není v kurativní zevní radioterapii standardním postupem u žádné diagnózy.

4.2.2 Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR)

Základním principem brachyterapie je ozáření malých cílových objemů z bezprostřední vzdálenosti. Klíčový faktor malé velikosti cílového objemu v brachyterapii nahrává hypofrakcionačním léčebným schématům bez rizika rozsáhlých pozdních změn. Jelikož HDR brachyterapie pracuje s dávkovými příkony nad 12 Gy za hodinu, není možná jednorázová aplikace velké dávky, jako je tomu u brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem (LDR), bylo proto nutné léčbu frakcionovat. Optimálním frakcionačním schématem se ukázala být právě hypofrakcionace.

HDR brachyterapie se užívá ve všech brachyterapeutických indikacích, kurativně, paliativně i adjuvantně. Jedná se o dokonalou ukázkou užitečnosti hypofrakcionace v klinické praxi.

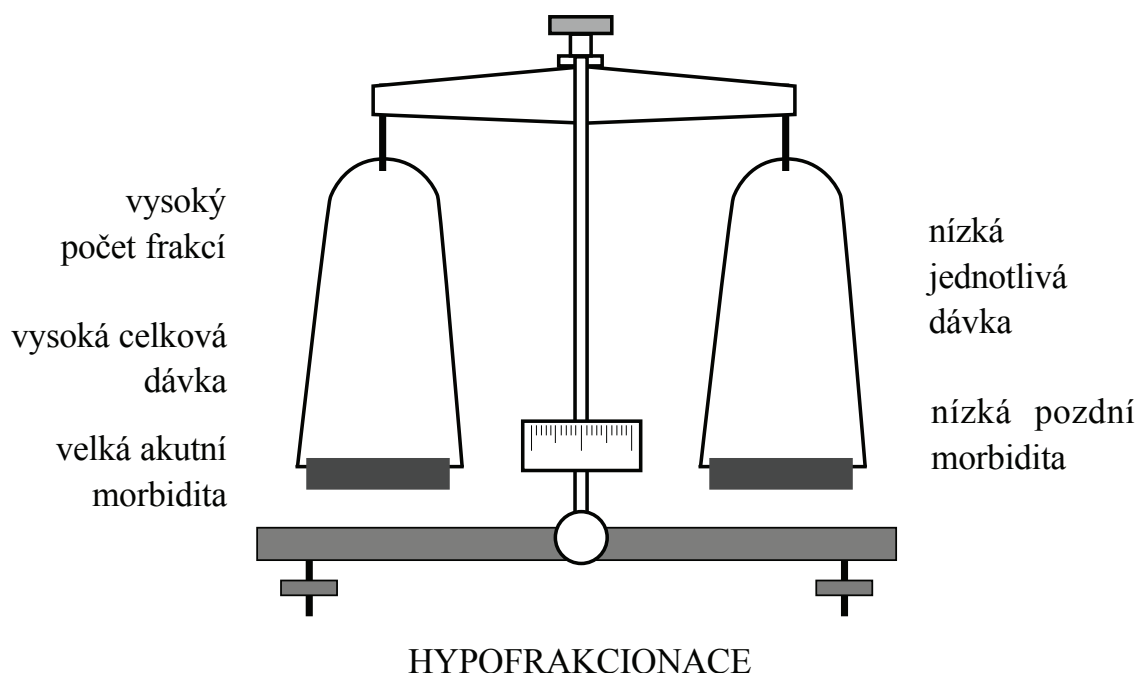
Příklady hypofrakcionace:

- lokálně pokročilý karcinom děložního čípku, kombinovaná radioterapie, zevní RT malé pánve 40 Gy / 20 frakcích / 4 týdny, HDR brachyterapie 4x 6,5 Gy 1x týdně, zevní RT s centrálním vykrytím 14 Gy / 7 frakcích / 1,5 týdne
- časný karcinom děložního těla, stádium IB, low risk, pooperační samostatná brachyterapie 5x6 Gy 3x týdně

V zájmu sjednocení terminologie je nutné zmínit i to, že v anglicky psané literatuře se pojem hypofrakcionace („hypofractionated radiotherapy“) objevuje i u převážně paliativních léčebných schémat, které mají vyšší dávku na frakci, ale počítají s pěti frakcemi týdně. Nejběžnějším příkladem je ozáření 30 Gy v 10 frakcích za 2 týdny, populární schéma nazývané českými radiačními onkology „desetkrát tři“. Jde ovšem o terminologickou nečistotu, protože základní charakteristikou hypofrakcionace je právě nižší týdenní počet frakcí.

4.3 HYPERFRAKCIONACE

Obecnou definicí hyperfrakcionace je aplikace více než pěti frakcí týdně, tedy nejčastěji dvou frakcí denně. Celková doba ozařovací série přitom zůstává stejná, na rozdíl od akcelerovaných frakcionačních schémat tedy hyperfrakcionace nepracuje s časovým faktorem. Pokud aplikujeme dvě frakce denně, musíme pochopitelně redukovat jednotlivou dávku. V experimentální radiobiologii bylo prokázáno, že pokud chceme denní dávku 2 Gy rozdělit na dvě frakce se stejnou účinností, je třeba mírného navýšení. Nemůžeme proto napsat jednoduchou matematickou rovnici $2 \text{ Gy} = 2 \times 1 \text{ Gy}$, ale musíme vycházet z radiobiologických poznatků, které říkají, že $2 \text{ Gy} = 2 \times 1,15 \text{ Gy}$. Ekvivalentní denní dávka pro hyperfrakcionaci, tj. dávka mající stejný efekt jako 2 Gy, je tedy mírně vyšší, cca. 2,3 Gy.



Obr. 4.3 Faktory ovlivňující hyperfrakcionaci. Vlevo na miskách vah jsou faktory přispívající k toxicitě hyperfrakcionace, vpravo pak vyvažující faktory.

Základní výhodou hyperfrakcionace je vysoký počet frakcí. To je velká výhoda především u rychle proliferujících, vysoce radiosenzitivních tumorů, u kterých vyšší počet „zásahů“ vyvolá větší stupeň poškození. Stejně ale reagují i rychle proliferující zdravé tkáně, a tak hlavním průvodním jevem hyperfrakcionace je vysoká akutní morbidita. Podobně jako u hypofrakcionace lze i u hyperfrakcionace morbiditu příznivě ovlivnit redukcí velikosti cílového objemu, pokud je to možné.

Druhou výhodou hyperfrakcionace je možnost aplikace vysoké celkové dávky a přitom nízká pozdní morbidita. Při hyperfrakcionaci aplikujeme denní dávku 2,3 Gy, ale dělíme ji na dvě menší. To znamená, že celková dávka bude vyšší, ale pozdní morbidita, která je vysoce citlivá na velikost jednotlivé dávky, se nezvýší.

V klinické praxi je klasická hyperfrakcionace užívána spíše zřídka. Idea více frakcí denně je však nesmírně aktuální a užívá se běžně u akcelerovaných režimů, které pracují s časovým faktorem a nelze je proto označit za klasickou hyperfrakcionaci. Nicméně i klasická hyperfrakcionace má své místo v léčbě zhoubných nádorů; je nutno především zmínit tzv. Horiotovu studii, která patří dnes již do zlatého fondu radiační onkologie. Tato studie z 80. let minulého století srovnávala účinnost normofrakcionace a hyperfrakcionace u středně pokročilých neoperovaných spinocelulárních karcinomů orofaryngu. Výsledek byl z hlediska lokální kontroly vysoce pozitivní ve prospěch hyperfrakcionace, tento režim zde uvádíme jako příklad.

Příklad hyperfrakcionace:

- 2x denně 1,15 Gy, 70 frakcí, celková dávka 80,5 Gy / 7 týdnů

U hyperfrakcionace nelze opomenout jeden nesmírně důležitý aspekt, a sice časový odstup mezi frakcemi. Bylo jednoznačně prokázáno, že minimální odstup mezi ranní a odpolední frakcí musí být alespoň 6 hodin. Důvodem je fakt, že pozdně reagující tkáně potřebují čas k regeneraci svého poškození, kratší interval způsobuje akumulaci subletálního poškození tkání typu F a výrazně zvyšuje pozdní morbiditu.

4.4 PROTRAKCE

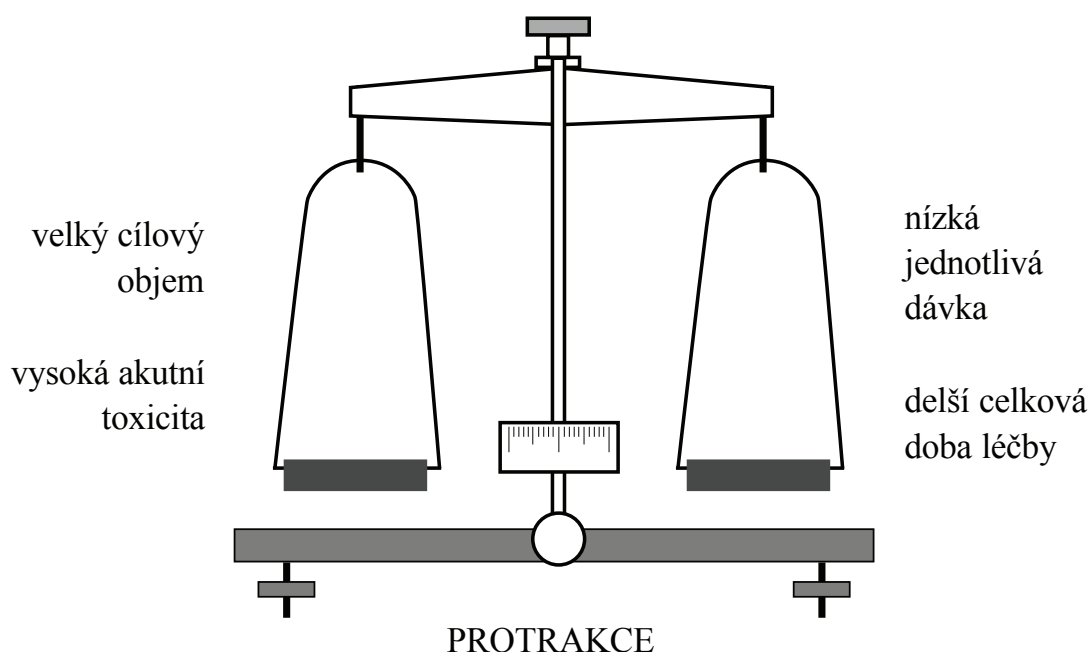
Protrahované režimy pracují s časovým faktorem, a sice ve smyslu minus. To znamená, že celková doba léčby se oproti normofrakcionaci prodlužuje, většinou užitím nízké jednotlivé dávky. Je jasné, že neexistuje zhoubný nádor, u něhož by protrahovaná frakcionace byla výhodná; primárním cílem protrakce je proto šetrnost ke zdravým tkáním, zejména ve smyslu redukce akutní toxicity.

Protrahovaná frakcionace slouží především k ozáření rozsáhlých cílových objemů nebo extrémně radiosenzitivních orgánů. V kurativní radioterapii je známá zejména radioterapie celého břicha u karcinomu ovaríí. Ozařovaný objem sahá od bránice až po malou pánev, ozářeny jsou všechny vnitřní orgány a protrakce je jedinou možností jak nezpůsobit excesivní akutní morbiditu.

V paliativní léčbě se protrahovaná frakcionace typicky používá u ozáření zvětšené sleziny u hematologických malignit. Ozáření sleziny působí velmi rychlý a hluboký pokles hodnot leukocytů a trombocytů, normofrakcionace může v některých případech vést k fatálním infekčním či krvácivým komplikacím.

Příklady protrakce:

- radikální ozáření celého břicha, Martinezova technika dvou otevřených protilehlých polí
 - 1. fáze: celé břicho 20 x 1,5 Gy, celková dávka 30 Gy / 4 týdny, vykrytí ledvin zezadu od 8. frakce, vykrytí jater z obou polí od 11. frakce
 - 2. fáze: úpon bránice, paraaortální uzliny a malá pánev, 8 x 1,5 Gy, celková dávka (dohromady s fází 1) 42 Gy / 5,5 týdne
 - 3. fáze: malá pánev, 5 x 1,8 Gy, celková dávka (dohromady s fází 1 a 2) 51 Gy / 6,5 týdne
- paliativní ozáření sleziny, 10 x 1 Gy, celková dávka 10 Gy / 2 týdny, možnost přidání dalších frakcí dle efektu a vedlejších účinků



Obr. 4.4 Faktory ovlivňující protražovanou frakcionaci. Vlevo faktory přispívající k toxicitě protrakce, vpravo kompenzující faktory.

4.5 AKCELEROVANÉ FRAKCIONAČNÍ REŽIMY

Časový faktor je jedním z klíčových radiobiologických parametrů. Stejná dávka aplikovaná za kratší čas má samozřejmě vyšší biologický účinek. Proto má celková doba trvání ozařovací série obrovský význam, a to jak pro průběh a stupeň akutní a pozdní morbidit zdravých tkání, tak pro lokální kontrolu některých typů nádorů (tabulka 4.1).

Nádory s vysokou závislostí na čase vykazují během frakcionované radioterapie kinetiku popsanou v kapitole 2.3.2 (Repopulace) u zdravých tkání. Klíčovým rysem této specifické kinetiky je **akcelerovaná repopulace klonogenních nádorových buněk** koncem třetího týdne při standardní frakcionaci. Tato akcelerovaná repopulace vede ke zvýšení počtu klonogenních nádorových buněk, které se pak nepodaří radioterapií zlikvidovat. Akcelerovaná radioterapie má za cíl zabránit akcelerované repopulaci nebo ji alespoň podstatně omezit a zlepšit tím lokální kontrolu.

Existuje několik různých způsobů, jak ozařovací režim urychlit. Je ale třeba si uvědomit, že akcelerace zvyšuje radiační morbiditu, a je tudíž pro pacienta podstatně náročnější, proto se hodí výhradně pro kurativní léčbu a je neetické užívat ji s paliativním záměrem. U některých diagnóz by byla morbidita spojená s akcelerací natolik závažná, že je nutné redukovat cílový objem (karcinom plic). Následující kapitoly de-finují základní způsoby akcelerace radioterapie, jejich výhody, nevýhody a užití v praxi.

Tabulka 4.1 Rozdělení základních typů zhoubných nádorů podle časového faktoru. Pro nádory s vysokým časovým faktorem jsou vhodné akcelerované frakcionační režimy.

Časový faktor	Typ nádoru	Příklad lokalizace
VYSOKÝ	Epidermoidní karcinom	Hlava/krk
		Plíce
		Hrdlo děložní
	Malobuněčný karcinom	Plíce
		Vzácné lokality (hrdlo děložní, prostata)
Nediferencovaný karcinom	Nasofarynx	
NÍZKÝ	Adenokarcinom	Prs
		Plíce
		Prostata
		Kolon a rektum
	Sarkomy	libovolná
Gliomy	Mozek	
ZANEDBATELNÝ	Maligní lymfomy	libovolná
	Germinální nádory	Testes

4.5.1 Normofrakcionovaná akcelerace

Normofrakcionovaná akcelerace znamená prosté zvýšení jednotlivé dávky při zachování frakcionace 1x denně, 5x týdně. Místo denní dávky 2 Gy se aplikuje dávka mírně vyšší, čímž se za stejnou dobu léčby aplikuje vyšší fyzikální dávka. Výhodou normofrakcionované akcelerace je komfort pro pacienta i personál, protože kromě nepatrně delšího ozařovacího času nevyžaduje žádná další speciální opatření; pacient je ozařován jedenkrát denně jako u klasické frakcionace. Zásadním omezením normofrakcionované akcelerace je ovšem pozdní toxicita, která zvýšením jednotlivé dávky nastává (viz kapitola 3.4). Proto je u normofrakcionované akcelerace nutné redukovat cílový objem. Redukce cílového objemu ovšem snižuje možnosti užití normofrakcionované akcelerace v praxi, protože například u nádorů hlavy a krku vede zmenšování cílového objemu k vyšší pravděpodobnosti lokální recidivy. Klinického využití se normofrakcionovaná akcelerace dočkala ve dvou indikacích: především u nemalobuněčného karcinomu plic, kde je možné bez větších obav redukovat cílový objem a ozařovat pouze makroskopickou chorobu (tumor a zvětšené uzliny). Další indikací je pooperační radioterapie u karcinomu prsu. Zde není primární důvod radiobiologický, ale provozní. Při správném provedení radioterapie prsu nehrozí vážnější poškození žádného kritického orgánu, a je tak pacientce i personálu možné ušetřit dva týdny ozařovacího cyklu. Normofrakcionovaná akcelerace u karcinomu

prsu je vhodná výhradně pro ozáření prsu, nikoli spádových lymfatických uzlin. V takové případě by hrozilo vážné poškození brachiálního plexu s těžkou invaliditou.

Příklady normofrakcionované akcelerace:

- Nematobuněčný karcinom plic: 28 x 2,68 Gy, 1x denně, celková dávka 75 Gy / 5,5 týdne
- Nematobuněčný karcinom plic: 22 x 3 Gy, 1x denně, celková dávka 66 Gy / 4,5 týdne
- Karcinom prsu: 15 x 2,66 Gy, 1x denně, celková dávka 40 Gy / 3 týdny

4.5.2 Hyperfrakcionovaná akcelerace

Problém s vysokou jednotlivou dávkou u normofrakcionované akcelerace lze obejít tím, že vysokou denní dávku rozdělíme na dvě menší, čili ji hyperfrakcionujeme. Zatímco u klasické hyperfrakcionace (kapitola 4.3) je jednotlivá dávka v rozmezí 1,1–1,2 Gy, hyperfrakcionovaná akcelerace pracuje s dávkami vyššími, a sice 1,5–1,6 Gy. Denní dávka je tedy poměrně vysoká, kolem 3 Gy, ale vzhledem k tomu, že je rozdělena na dvě menší dávky, je nebezpečí excesivní pozdní toxicity nízké.

Hlavní a indikací hyperfrakcionované akcelerace je kurativní léčba limitovaného stádia malobuněčného plicního karcinomu v kombinaci s chemoterapií. Tato léčba se stala zlatým standardem léčby této vysoce maligní choroby. Další v současnosti velmi populární indikací je akcelerovaná parciální radioterapie prsu. Ta se indikuje po prs-záchovné operaci pro karcinom mammy. Akcelerace se provádí pomocí intersticiální brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR), možná je i brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem (LDR), tam jsou ale specifická dávkově-frakcionační schémata, která nesplňují kritéria pro hyperfrakcionovanou akceleraci. Podle předběžných výsledků klinických studií se zdá, že by akcelerovaná parciální radioterapie prsu mohla být rovnocennou alternativou klasického zevního pooperačního ozáření celého prsu.

Příklad hyperfrakcionované akcelerace:

- Malobuněčný karcinom plic: 30 x 1,5 Gy, 2x denně, celková dávka 45 Gy / 3 týdny
- Akcelerovaná parciální radioterapie prsu: 10 x 3,4 Gy, 2x denně, celková dávka 34 Gy / 1 týden

4.5.3 Konkomitantní boost

Koncept konkomitantního boostu je odvozen z hyperfrakcionované akcelerace. Jedná se i zde o dvě ozáření denně s podstatně vyšší denní dávkou než u klasické hyperfrakcionace. Rozdíl oproti hyperfrakcionované akceleraci je ten, že jedna

denní frakce je aplikována na základní cílový objem (makroskopický tumor + mikroskopická choroba) zatímco druhá denní frakce se aplikuje pouze na makroskopickou chorobu (tumor + zvětšené uzliny) s cílem zvýšení dávky v místě nádoru při současné minimalizaci akutní i pozdní toxicity. Cílový objem pro druhou frakci je menší než cílový objem pro frakci první, čímž se toxicita mírně snižuje a stává se akceptovatelnou. Rozdíly mezi hyperfrakcionovanou akcelerací a konkomitantním boostem shrnuje tabulka 4.2.

Tabulka 4.2 Srovnání základních charakteristik hyperfrakcionované akcelerace a konkomitantního boostu.

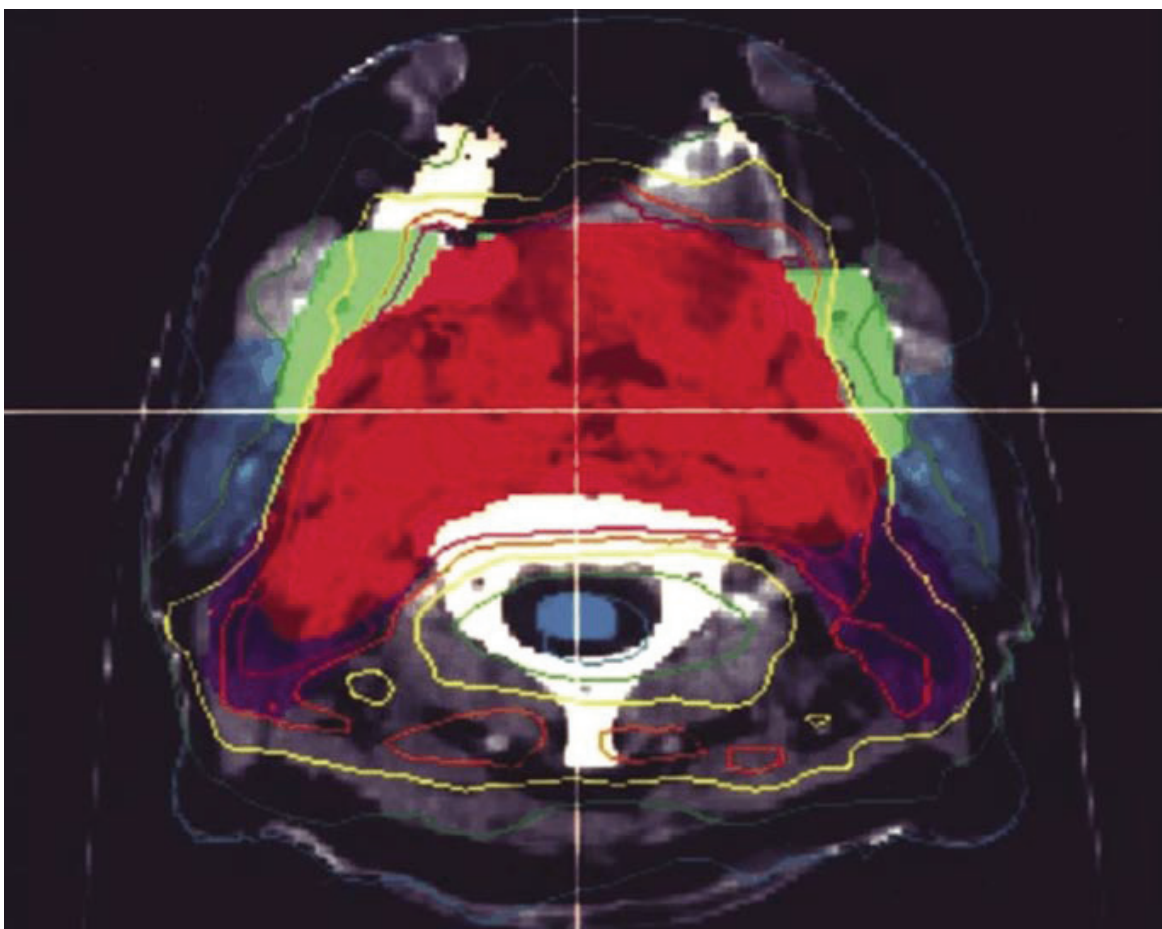
	Hyperfrakcionovaná akcelerace	Konkomitantní boost
Cílový objem	Jeden cílový objem	Dva cílové objemy (malý objem uvnitř velkého objemu)
Frakcionace	2 x denně	2 x denně
Jednotlivá dávka	Stejná pro obě frakce	Menší pro jednu z frakcí
Celková dávka	Proti konkomitantnímu boostu nižší vzhledem k velikosti cílového objemu	Vyšší díky redukcí cílového objemu při jedné z frakcí

Doménou konkomitantního boostu jsou nádory hlavy a krku, kde dosahuje výrazně vyššího procenta lokální kontroly než konvenční frakcionace. Nádory hlavy a krku jsou nádory s nejvyšší klinicky prokázanou závislostí na časovém faktoru. Jejich biologické chování a proliferační kinetika během frakcionované radioterapie se velmi blíží chování zdravých tkání typu H, tak jak bylo popsáno v kapitole 2.3.2, včetně výrazně vyjádřené akcelerované repopulace klonogenních buněk. Proto by akcelerovaná radioterapie měla být u těchto malignit léčebným standardem. Akutní toxicita konkomitantního boostu je samozřejmě vyšší než u normofrakcionace, ale akceptovatelná, pozdní toxicita se zvyšuje zanedbatelně.

Příklady konkomitantního boostu (PTV1 = velký cílový objem, PTV2 = malý cílový objem):

- Hlava/krk: 30 x 1,8 Gy / 6 týdnů na PTV1, posledních 12 frakcí současně 12 x 1,5 Gy / 2,5 týdne na PTV2, celková dávka 72 Gy / 6 týdnů na PTV2, 54 Gy / 6 týdnů na PTV1
- Hlava/krk: 10 x 2 Gy / 2 týdny na PTV1, poté 15 x 1,8 Gy na PTV, současně 15 x 1,5 Gy na PTV2. Celková dávka 69,5 Gy / 5 týdnů na PTV2, 47 Gy / 5 týdnů na PTV1

Specifickým druhem konkomitantního boostu je takzvaný **simultánní integrovaný boost (SIB)**. SIB znamená, že ozáření různých oblastí uvnitř cílového objemu se dosáhne jedinou denní frakcí. To ovšem vyžaduje modulovanou intenzitu svazku, tedy IMRT (radioterapii s modulovanou intenzitou). Pomocí IMRT lze poměrně



Obr. 4.5 Simultánní integrovaný boost pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou. V rámci jediného cílového objemu je možné dosáhnout různé dávky podle lokalizace tumoru, respektive podle nutnosti chránit kritické orgány. Červenou barvou je zobrazena oblast s nejvyšší dávkou (PTV2), fialovou pak oblast s dávkou nižší (PTV1), modře jsou označeny parotidy, světle modře mícha.

snadno docílit nehomogenního ozáření cílového objemu s maximem dávky v tumoru (PTV2), nižší dávkou v oblasti mikroskopické choroby (PTV1) a nejnižší dávkou v oblasti kritických orgánů (obr. 4.5). Jde o metodu velmi elegantní, je ovšem velice náročná na přesné konturování anatomických struktur, nastavení pacienta i dozimetrickou verifikaci. Další nevýhodou je použití vyšší dávky na frakci s potenciálním zvýšením rizika pozdní morbidity.

S rozmachem IMRT se předpokládá, že se simultánní integrovaný boost stane široce užívanou metodou akcelerované radioterapie u nádorů hlavy a krku, potenciálně i u dalších malignit. V současné době však nejsou k dispozici žádné výsledky randomizovaných studií, které by potvrdily rovnocennost SIB s klasickým konkomi-tantním boostem.

4.5.4 Kontinuální hyperfrakcionovaná akcelerace (CHART, CHARTWEL)

Režim CHART (z anglického Continuous Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy) byl vyvinut ve Velké Británii v 80. letech minulého století. Teoretickým předpokladem režimu byla snaha akcelerovanou repopulaci klonogenních buněk nejen omezit, ale úplně jí zabránit maximálním zrychlením ozařovací série. CHART proto užívá tři frakcí denně kontinuálně celkem 12 po sobě jdoucích dnů včetně víkendů. Celková doba trvání ozařovací série je tedy kratší než začátek akcelerované repopulace u klasické frakcionace!

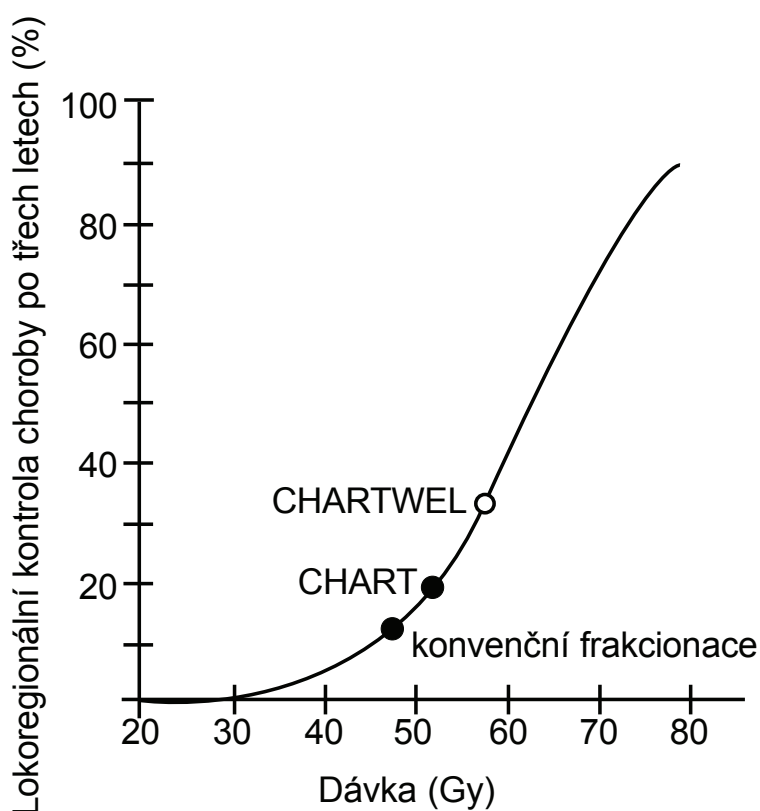
Při takto intenzivním režimu je samozřejmě klíčová otázka výše jednotlivé a celkové dávky pro zachování akceptovatelné časné i pozdní morbidity. Původní studie počítaly s jednotlivou dávkou 1,4 Gy, tj. denní dávkou 4,2 Gy a celkovou dávkou 50,4 Gy. Toxicita režimu byla ale zanedbatelná, a proto byla jednotlivá dávka zvýšena na 1,5 Gy, denní dávka je tudíž 4,5 Gy a celková dávka 54 Gy / 12 dnů.

Pilotní studie režimu CHART proběhla v roce 1989 u 48 pacientů s nádory hlavy a krku. Byla zaznamenána vyšší akutní morbidita, která ale nepřesáhla meze akceptovatelnosti. Lokální kontrola nádoru byla excelentní. Bohužel byly zaznamenány dva případy radiačního poškození krční míchy (radiační myelopatie). Po důkladné revizi režimu bylo přistoupeno k zvětšení pauzy mezi denními frakcemi ze 4 hodin na 6 hodin. Přestože je mícha pozdně reagující tkání, ukázalo se, že i zde je třeba určité minimální doby k reparaci subletálního poškození. Po prodloužení intervalu mezi frakcemi se již případy radiační myelopatie neopakovaly.

Na pilotní studii navazovala randomizovaná studie fáze III, která srovnávala CHART s konvenční frakcionací u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku. Výsledkem studie byla překvapivě stejná lokální kontrola, tedy žádný přínos režimu CHART; zajímavým vedlejším zjištěním byla signifikantně nižší pozdní toxicita CHARTu, nepochybně vzhledem k nízké jednotlivé a celkové dávce. Negativní výsledek studie byl posléze podroben detailní analýze založené na molekulárně-biologických charakteristikách nádorů a tato analýza přinesla další velmi zajímavé poznatky. Zjistilo se totiž, že pacienti s nádory dobře diferencovanými, které mají biologické chování podobné zdravé tkáni, a tedy výrazně vyjádřenou akcelerovanou repopulaci, velmi výrazně profitují z režimu CHART. Naopak pacienti s nádory špatně diferencovanými nemají z takto silně akcelerovaného režimu žádný užitek.

Další studie srovnávající CHART s normofrakcionací proběhla u nemalobuněčného karcinomu plic. Tato studie zaznamenala jednoznačně pozitivní efekt akcelerované frakcionace ve srovnání se standardními 60 Gy / 6 týdnů. Analýza podskupin odhalila, že pozitivní výsledek je omezen na pacienty s epidermoidním karcinomem; pacienti s adenokarcinomem měli léčebné výsledky srovnatelné s normofrakcionací.

- Režim CHART: 3 x 1,5 Gy denně včetně víkendů, celk. dávka 54 Gy / 12 dnů. Hlavní nevýhodou režimu CHART je nutnost ozařovat o víkendech, což je z hlediska provozu radioterapeutických pracovišť velký problém. Proto byl vyvinut režim CHARTWEL (Continuous Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy WeekEnd Less), který vynechává víkendy, ale prodloužení celkové doby ozařovací série kompenzuje zvýšením celkové dávky z 54 Gy na 60 Gy. Doba trvání ozařovací série je 2,5 týdne. Radiobiologickým modelováním vychází režim CHARTWEL výhodněji než CHART (obr. 4.6), ale klinických dat z randomizovaných studií je zatím minimum. Jediná studie fáze III proběhla u nemalobuněčného karcinomu plic, kde srovnání konvenční frakcionace s CHARTWELem dopadlo negativně, tj. CHARTWEL nedosáhl lepších výsledků. Další studie se připravují.
- Režim CHARTWEL: 3 x 1,5 Gy denně v pracovní dny, 15 frakcí týdně, celková dávka 60 Gy / 18 dnů.



Obr. 4.6 Experimentální modelová studie přechodu z režimu CHART na CHARTWEL a předpokládaný vliv na lokální kontrolu epidermoidního karcinomu (převzato z Bentzen et al., Clin Oncol 14: 372-381, 2002). Na ose X je dávka v Gy, na ose Y předpokládaná lokoregionální kontrola choroby po třech letech.

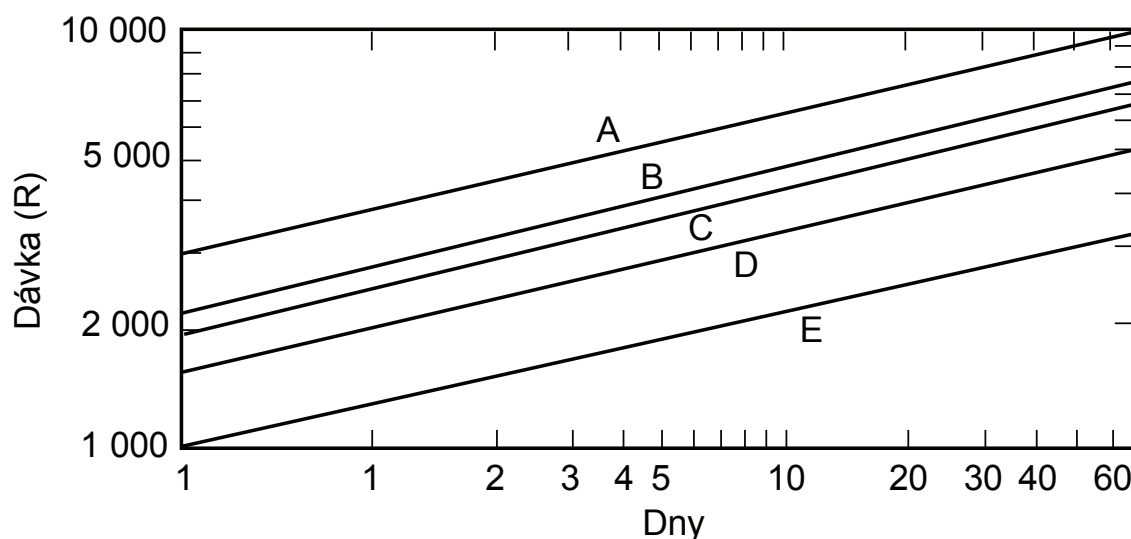
5. RADIOBIOLOGICKÉ MODELY

- 5.1 Historie radiobiologického modelování
- 5.2 Lineárně kvadratický (LQ) model
- 5.3 TCP

Každý, kdo se podílí na léčbě ionizujícím zářením ví, že různá dávka aplikovaná do různého objemu za různou dobu vyvolává různé účinky na nádor i zdravé tkáně. Od počátku oboru vědci vyvíjejí snahy vytvořit určitý matematický model, který by umožnil nějakým přiměřeně jednoduchým způsobem vypočítat pravděpodobnost kontroly nádoru nebo stupeň poškození zdravých tkání.

5.1 HISTORIE RADIOBIOLOGICKÉHO MODELOVÁNÍ

Po prvních pionýrských pokusech francouzských autorů z počátku 20. století (Bergonie a Tribondeau, viz kapitola 1) byly prvním, na svou dobu převratným objevem doktorské teze Magnuse Strandqvista z roku 1944. Strandqvist ozařoval rentgenem spinocelulární karcinomy kůže a pozoroval stupeň akutní morbidity na kůži v závislosti na čase a aplikované dávce. Graficky pak zpracoval pět křivek závislosti dávky a času na stupni akutní morbidity. Tento graf (obr. 5.1) patří do zlatého fondu radiobiologie a radiační onkologie vůbec.



Obr. 5.1 Strandqvistův graf. Na ose X je čas ozařovací série ve dnech, na ose Y dávka v jednotkách R (odpovídá cGy). Křivky A až E vyjadřují různé stupně akutní kožní toxicity při ozařování kůže určitou dávkou za určitý čas. Křivka E je pro nejnižší stupeň toxicity (lehký erytém), křivka A naopak pro nejtěžší změny.

Dalšího pokroku v rozvoji radiobiologických modelů bylo dosaženo až v 60. letech minulého století vytvořením konceptu takzvané **nominální standardní dávky (NSD)**, nazývané podle svého objevitele Ellisova formule. Ellis vycházel ze Stradqvistových dat a vytvořil rovnici, která předpokládá, že tolerance zdravých tkání je závislá na typu tkáně, celkové době trvání ozařovací série a počtu frakcí.

$$\text{Ellisova formule: } D = \text{NSD} \cdot T^{0,11} \cdot N^{0,24},$$

kde D je toleranční dávka, T je doba trvání ozařovací série, N je počet frakcí a NSD je koeficient nazvaný nominální jednotlivá dávka (nominal single dose), který se liší podle typu tkání.

Ellisova formule byla na svou dobu velmi progresivní, nicméně má z dnešního pohledu celou řadu slabých míst. Parametr NSD byl poměrně nepřesný, nebral ohled na charakter kritického orgánu (paralelní nebo sériový), celkově se model ukázal být málo vhodným pro běžnou praxi z hlediska složitosti výpočtu.

Výhrady k NSD vedly v 70. letech k vyvinutí dalšího z modelů, a sice **TDF** (time – dose – fractionation, tj. dávka, čas, frakcionace). Model TDF vycházel z NSD, tedy vlastně ze Strandqvistových dat, čímž se znovu potvrzuje neuvěřitelná progresivita Strandqvistových experimentů. Hlavní snahou tvůrců modelu TDF bylo maximálně zjednodušit radiobiologické kalkulace a zavést je tak do široké klinické praxe. To se skutečně podařilo, takže TDF je možné považovat za první klinicky použitelný radiobiologický model. Jednotlivá dávka a počet frakcí byly uspořádány do jednoduché tabulky, průsečíkem těchto dvou parametrů byla takzvaný TDF parametr (obr. 5.2). Tento parametr mohl pak být srovnáván pro jiný počet frakcí nebo jinou jednotlivou dávku (příklad viz níže). Tabulky byly vypracovány pro frakcionaci 1x až 5x týdně.

Příklad:

Standardní léčebný protokol předepisuje dávku 25 x 2 Gy 5x týdně. Je ale třeba snížit jednotlivou dávku na 1,6 Gy. Kolik frakcí musíme aplikovat k dosažení stejného efektu záření?

Řešení:

25 frakcí à 2 Gy, TDF = 82

X frakcí à 1,6 Gy při TDF 82. Dle tabulky najdeme TDF 82 v řádce pro 1,6 Gy, sloupec nám udá počet frakcí $n = 35$ (obr. 5.2).

35 frakcí à 1,6 Gy, celková dávka 56 Gy.

Time, dose, and fractionation factors for five fractions per week

Dose/ fraction	Number of fractions																					
	4	5	6	8	10	12	14	15	16	18	20	22	24	25	26	28	30	32	34	35	36	40
20	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4
40	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	10	11
60	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10	11	12	13	13	15	16	17	18	18	19	21
80	3	4	5	6	8	10	11	12	13	15	16	18	19	20	21	23	24	26	27	28	29	32
100	5	6	7	9	11	14	16	17	18	20	23	25	27	28	30	32	34	36	39	40	41	45
110	5	7	8	11	13	16	18	20	21	24	26	29	32	33	34	37	39	42	45	46	47	53
120	6	8	9	12	15	18	21	23	24	27	30	33	36	38	39	42	45	48	51	53	54	60
130	7	9	10	14	17	20	24	26	27	31	34	37	41	43	44	48	51	54	58	60	61	68
140	8	10	11	15	19	23	27	29	31	34	38	42	46	48	50	53	57	61	65	67	69	76
150	9	11	13	17	21	25	30	32	34	38	42	47	51	53	55	59	64	68	72	74	76	85
160	9	12	14	19	23	28	33	35	37	42	47	51	56	58	61	66	70	75	80	82	84	94
170	10	13	15	21	26	31	36	39	41	46	51	57	62	64	67	72	77	82	87	93	92	103
180	11	14	17	22	28	34	39	42	45	50	56	62	67	70	73	79	84	90	95	98	101	112
190	12	15	18	24	31	37	41	46	49	55	61	67	73	76	79	83	97	97	104	107	110	122
200	13	17	20	26	33	40	46	49	53	59	66	73	79	82	86	92	99	105	112	115	119	132
210	14	18	21	28	36	43	50	53	57	64	71	78	85	89	92	99	107	114	121	124	128	142
220	15	19	23	31	38	46	53	57	61	69	76	84	92	95	99	107	115	122	130	134	137	153
230	16	20	25	33	41	49	57	61	65	71	82	90	98	102	106	114	123	131	139	143	147	163
240	17	22	26	35	44	52	61	65	70	79	87	96	105	109	113	122	131	140	148	153	157	
250	19	23	28	37	46	56	65	70	74	84	93	102	112	116	121	130	139	149	158			
260	20	25	30	40	49	59	69	74	79	89	99	109	118	123	128	138	148	158				
270	21	26	31	42	52	63	71	78	84	94	105	115	126	131	136	146	157					
280	22	28	33	44	55	66	77	83	89	100	111	122	133	138	144	155						
290	23	29	35	47	58	70	82	88	93	105	117	128	140	146	152							
300	25	31	37	49	62	74	86	92	98	111	123	135	148	154								
320	27	34	41	54	68	82	95	102	109	122	136	149	163									
340	30	37	45	60	75	89	101	112	119	134	149	164										
360	33	41	49	65	81	98	114	122	130	147	163											
380	35	44	53	71	88	106	124	133	142	159												
400	38	48	57	77	96	115	134	144	153													

Obř. 5.2 Tabulka TDF pro výpočet ekvivalentní dávky při pěti frakcích týdně. Spojením jednotlivé dávky v prvním sloupci s počtem frakcí v prvním řádku dostaneme takzvaný TDF parametr.

Model TDF se těšil velké oblibě pro svou mimořádnou jednoduchost a uživatelskou přívětivost. Bohužel čas ukázal, že slabiny TDF převažují pozitiva a bylo nutné navrhnout model bližší realitě.

Hlavní negativa TDF:

- vychází z lineárního vztahu mezi dávkou a efektem, ve skutečnosti jsou tyto křivky daleko komplikovanější
- vychází z toho, že všechny zdravé tkáně se chovají jako kůže a všechny nádory jako epidermoidní kožní karcinom (vychází ze Strandqvistova modelu)
- předpokládá stejnou senzitivitu k výši jednotlivé dávky pro všechny typy zdravých tkání
- podceňuje pozdní morbiditu pro vysoké jednotlivé dávky

- přeceňuje časový faktor pro pozdní morbiditu a naopak jej podceňuje pro časnou morbiditu
- nepočítá s repopulací během frakcionované radioterapie

5.2 LINEÁRNĚ KVADRATICKÝ (LQ) MODEL

5.2.1 Princip a užití

V 80. letech minulého století byla publikována nová data týkající se křivek izoefektu, tedy vztahem mezi aplikovanou dávkou, časem a toxicitou na zdravých tkáních. Izoefektní křivky byly podstatně komplikovanější, měly nelineární průběh (obr. 5.3) a staly se základem pro vývoj nového radiobiologického modelu, takzvaného **lineárně kvadratického (LQ) modelu**. Klíčovou vlastností LQ modelu je rozlišení mezi akutní a pozdní toxicitou a jejich rozdílnou citlivostí na výši jednotlivé dávky. Další novinkou je absence časového faktoru v LQ modelu. Autoři vycházeli z předpokladu, že časový faktor v předchozích modelech byl natolik nepřesný, že jej v LQ modelu nezařadili pro jistotu vůbec. Pro pozdní toxicitu je časový faktor blízký nule a pro akutní toxicitu je natolik komplikovaný, že je v praxi lépe vycházet z empirických zkušeností.

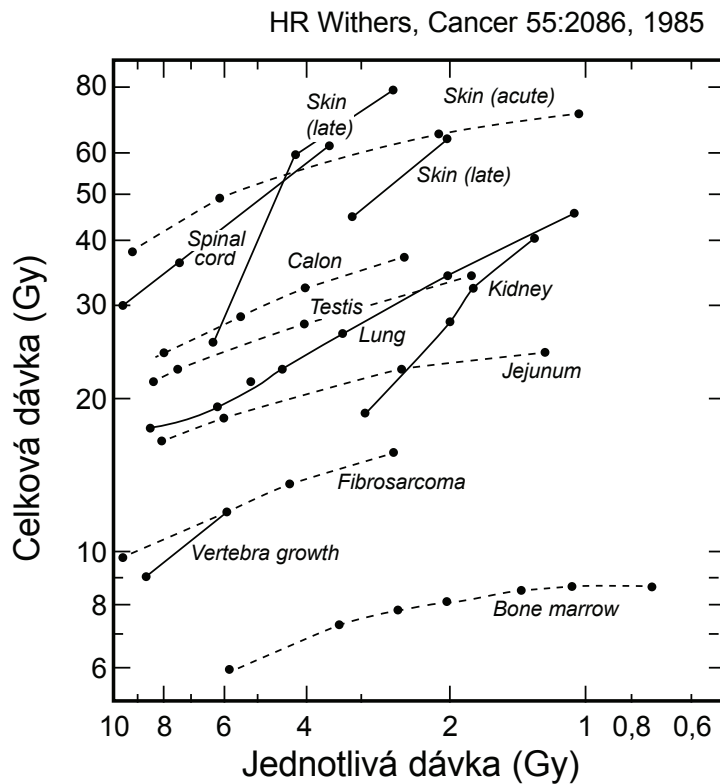
Základem LQ modelu je následující matematická formule:

$$E = \alpha nd + \beta nd^2,$$

kde E je efekt ozařovací série, n je počet frakcí, d je jednotlivá dávka, α je lineární koeficient a β kvadratický koeficient.

Slovně se dá rovnice popsat tak, že efekt záření (E) je dán součtem efektů na časně reagující tkáň (αnd) a pozdně reagující tkáň (βnd^2). U pozdně reagujících tkání je velmi výrazná závislost na výši jednotlivé dávky, proto je dávka v členu umocněna na druhou. Lineární a kvadratický koeficient jsou parametry senzitivity tkání k ionizujícímu záření. Není ani tak důležitá velikost každého z těchto parametrů, jako spíše poměr jejich velikosti. Pokud se ještě jednou podíváme na rovnici LQ modelu, vidíme, že čím větší je poměr α/β , tím více má daná tkáň charakter rychle proliferující tkáň (H-typ), protože n a d jsou pro každou ozařovací sérii konstantní. Naopak nízký poměr α/β svědčí pro tkáň typu F, tedy tkáň pozdně reagující.

Poměr α/β byl do určité míry arbitrážně stanoven pro časně reagující tkáň (a většinu nádorů), pozdně reagující tkáň (a výraznou menšinu nádorů) a nervovou tkáň. **Časně reagující tkáň** mají poměr $\alpha/\beta = 10$, pro **pozdně reagující tkáň** platí $\alpha/\beta = 3$, a konečně zralá **nervová tkáň**, která prakticky nemá proliferační a regenerační schopnost, má poměr $\alpha/\beta = 1$. Zpřesněné hodnoty poměru α/β uvádíme v tabulce 5.1.



Obr. 5.3 Křivky izoeffektu pro zdravé tkáně. Na ose X je jednotlivá dávka v Gy, na ose Y celková dávka, rovněž v Gy. Vidíme, že vysoká jednotlivá dávka (směr doleva na ose X) vede k výraznému poklesu tolerance zdravých tkání, který je ilustrován prudkým poklesem většiny křivek pro jednotlivé zdravé tkáně ve směru zprava doleva.

Tabulka 5.1 Nejčastěji citované a používané parametry α/β jednotlivých tkání pro LQ model, rovněž uvedené rozmezí, ve kterém se uvedené parametry mohou nacházet. Čím menší interval, tím menší nejistota stanovení parametru α/β . V případě kůže se jedná o vyjádření akutní toxicity, u ostatních tkání je parametr využitelný pro toxicitu pozdní.

tkáň	α/β	(rozmezí)
epidermoidní karcinom	10	(5-25)
adenokarcinom prostaty	1,5	(0,5-5)
kůže (akutní reakce)	10	(7-12)
podkoží	2	(0,5-2,5)
mícha	2	(1,5-3)
ledviny	3	(0,5-5)
plice	4	(2-6)
kost	2	(1,5-2,5)
játra	2,5	(1,5-3,5)
močový měchýř	5	(5-10)
rektum	4	(2,5-6)

Známe-li poměr α/β , zbývá upravit rovnici LQ modelu do takové podoby, aby se koeficienty α a β dostaly do zlomku. Toho docílíme drobnými matematickými operacemi odvozenými od základní rovnice.

Vyděme ze základní rovnice LQ modelu:

$$E = \alpha nd + \beta nd^2,$$

součin nd , tj. jednotlivá dávka násobená počtem frakcí, je vlastně celková dávka (D), tedy dostáváme tvar

$$E = D \cdot (\alpha + \beta d).$$

Vydělíme-li obě strany rovnice koeficientem α , získáme konečně kýžený tvar rovnice:

$$E/\alpha = D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta))$$

Faktor E/α se nazývá **biologická ekvivalentní dávka (BED)**, definitivní formule pro práci s LQ modelem vypadá takto:

$$BED = D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta)).$$

Nyní si ukážeme, jak se s LQ modelem pracuje v klinické praxi.

Předem je třeba zdůraznit, že LQ model neslouží k vypočítání „ekvivalentní dávky“ jako TDF. Jednotkou BED jsou sice Gy, ale s indexem podle koeficientu α/β , který právě používáme, tedy Gy_{10} , Gy_3 nebo Gy_1 . Vypočítaná hodnota proto má význam především pro **porovnávání frakcionačních režimů** mezi sebou (viz níže) a fyzikální interpretací BED je dávka složená z nekonečně velkého počtu frakcí při nekonečně malé jednotlivé dávce, resp. dávka aplikována v nekonečně dlouhém čase nekonečně malým dávkovým příkonem. Matematicky lze tuto skutečnost vyjádřit následující rovnicí

$$\lim_{d \rightarrow 0} (BED) = \lim_{d \rightarrow 0} [D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta))] = D.$$

Nejužitečnějším pomocníkem je LQ model pro kalkulaci pozdní toxicity, protože pozdní toxicita má minimální časový faktor“, a tak tato hlavní nevýhoda LQ modelu odpadá. Pro akutní toxicitu a efekt na tumor má LQ model pouze omezený, orientační význam. I tak je ale podstatně přesnější než starší TDF, protože vychází z reálnějších experimentálních dat.

Příklad využití LQ modelu při prokázání vlivu výše jednotlivé dávky na akutní a pozdní toxicitu:

Zadání:

Srovnajte akutní a pozdní toxicitu dvou různých frakcionačních režimů se stejnou celkovou dávkou.

1. režim: 60 Gy ve 30 frakcích à 2 Gy.

2. režim: 60 Gy ve 20 frakcích à 3 Gy.

Výpočet:

Provedeme kalkulaci BED u každého režimu zvlášť pro $\alpha/\beta = 10$, $\alpha/\beta = 3$ a $\alpha/\beta = 1$. Poté srovnáme dosažené hodnoty BED.

1. režim:

$$BED_{10} = 60 (1 + 2/10) = 60 \times 1,2 = 72 \text{ Gy}_{10}$$

$$BED_3 = 60 (1 + 2/3) = 60 \times 1,67 = 100 \text{ Gy}_3$$

$$BED_1 = 60 (1 + 2/1) = 60 \times 3 = 180 \text{ Gy}_1$$

2. režim:

$$BED_{10} = 60 (1 + 3/10) = 60 \times 1,3 = 78 \text{ Gy}_{10}$$

$$BED_3 = 60 (1 + 3/3) = 60 \times 2 = 120 \text{ Gy}_3$$

$$BED_1 = 60 (1 + 3/1) = 60 \times 4 = 240 \text{ Gy}_1$$

Nyní srovnáme hodnoty BED pro oba režimy:

$$78 / 72 = 1,08 = 108 \%$$

$$120/100 = 1,2 = 120 \%$$

$$240/180 = 1,33 = 133 \%$$

Vidíme, že režim 20x3 Gy má o 8 procent vyšší akutní toxicitu (tedy teoreticky i vyšší protinádorový efekt na rychle proliferující tumor) a zároveň je o celých 20 procent toxičtější pro pozdně reagující tkáň, a dokonce o třetinu toxičtější pro nervovou tkáň. V celkovém srovnání obou režimů vychází režim 20 x 3 Gy jako méně výhodný.

Tento příklad jasně vystihuje i slabiny a omezení LQ modelu. Kromě absence časového faktoru chybí i faktor objemový, což je u paralelních orgánů klíčový parametr. Pokud bychom si měli vybrat z výše uvedených dvou režimů při kurativním ozařování karcinomu plic, bude při respektování objemových limitů pro plíce (V20, viz kapitola 3.5.5.6) výrazně výhodnější režim 20 x 3 Gy: má totiž vyšší účinnost na tumor (BED_{10}) a toxicita je při malém ozařovaném objemu poměrně nízká.

Parametr BED má jednu nepraktickou vlastnost, a sice to, že číselně vychází mnohem vyšší než dávka záření předepisovaná během frakcionované radioterapie. Praktičtější pro klinické využití by byla matematická formule, jejímž výsledkem by byla přímo ekvivalentní dávka v Gy. Vzhledem k tomu, že ekvivalentní dávka je vztahována k normofrakcionaci, je možné upravit formuli LQ modelu tak, aby byla vztahována právě k jednotlivé dávce 2 Gy. Takto upravená formule se nazývá EQD_2 a její tvar je tento:

$$EQD_2 = D \frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2}$$

Do rovnice pak můžeme dosadit celkovou dávku (D), jednotlivou dávku (d) a parametr α/β podle typu tkáně. Jako příklad použijeme stejný frakcionační režim jako u BED .

Výpočet:

Vypočítejte EQD_2 frakcionačního režimu 60 Gy ve 20 frakcích à 3 Gy pro časnou i pozdní toxicitu.

Tumor a časná toxicita:

$$EQD_2 = 60 \times (10 + 3)/(10 + 2) = 60 \times 13/12 = 65 \text{ Gy}$$

Pozdní toxicita:

$$EQD_2 = 60 \times (3 + 3)/(3 + 2) = 60 \times 6/5 = 72 \text{ Gy}$$

Vidíme, že skutečně platí mírně vyšší účinnost na tumor a značně vyšší pozdní toxicita ve srovnání s normofrakcionací. Samozřejmě zůstává stejná námitka jako u BED , tj. že není zohledněn časový ani objemový faktor. V neposlední řadě je potřeba připomenout, že LQ model dobře platí pro jednotlivé dávky d v rozmezí 1 až 8 Gy, mimo toto rozmezí nelze tento výpočet použít.

5.2.2 Časový faktor v LQ modelu

Časový faktor lze ve skutečnosti do LQ modelu zabudovat, problém je v tom, že pro praktické užívání LQ modelu je nepoužitelný. Pro ilustraci, časový faktor má tři parametry:

- γ , denní dávka v Gy potřebná ke kompenzaci proliferace klonogenních buněk
- T , celková doba trvání ozařovací série
- T_k , čas, kdy dochází k zahájení akcelerované repopulace klonogenních buněk

Celý LQ model doplněný o časový faktor pak vypadá následovně:

$$E = D \cdot (\alpha + \beta d) - \gamma \cdot (T - T_k)$$

Z této rovnice lze analogicky odvodit i BED :

$$BED = E/\alpha = D \cdot (1 + d/(\alpha/\beta)) - (\gamma/\alpha) \cdot (T - T_k)$$

Je evidentní, že taková formule je pro praxi těžko použitelná. Parametry γ a T_k jsou velmi obtížně zjistitelné, liší se pro každý jednotlivý typ nádoru a jsou navíc jiné *in vitro* a *in vivo*, takže laboratorní data mají v klinické radiobiologii jen velmi omezenou a přibližnou platnost.

Existuje ale i jednodušší způsob užití časového faktoru v LQ modelu. Použitelný je pouze u nádorů se silným časovým faktorem, tj. epidermoidních karcinomů. U nich bylo prokázáno, že při prodlužování celkové doby léčby nad 7 týdnů dochází ke ztrátě biologické účinnosti záření, a to zhruba 0,8 Gy za každý den nad 7 týdnů. Analogicky při zkrácení doby ozařovací série pod 7 týdnů se ekvivalentní dávka o uvedené hodnoty zvyšuje. Můžeme tedy říci, že při zkrácení ozařovací série na 6 týdnů se ekvivalentní dávka zvyšuje o 4 Gy (5 dnů zkrácení \times 0,8 Gy = 4 Gy). Tímto sice přibližným, ale velmi jednoduchým výpočtem můžeme kalkulovat ekvivalentní dávky pro akcelerované frakcionační režimy, což si ukážeme na následujícím příkladu:

Zadání:

Vypočítejte ekvivalentní dávku na tumor (PTV2) u konkomitantního boostu (viz kapitola 4.5.3)

Hlava/krk: 30 x 1,8 Gy / 6 týdnů na PTV1, posledních 12 frakcí současně s odstupem 6 hodin 12 x 1,5 Gy / 2,5 týdne na PTV 2, celková dávka 72 Gy / 6 týdnů na PTV2, 54 Gy / 6 týdnů na PTV1.

Výpočet:

Nejprve vypočítáme EQD₂ bez časového faktoru pro $\alpha/\beta = 10$. Vzhledem k tomu, že posledních 12 frakcí se ozařuje 2x denně, je nutné spočítat EQD₂ zvlášť pro odpolední frakce.

$$EQD_2 = 54 \cdot [(1,8 + 10)/(2 + 10)] + 18 \cdot [(1,5 + 10)/(2+10)] = 70,35 \text{ Gy}$$

Vzhledem k tomu, že režim je akcelerovaný o týden, je EQD₂ bez započítání časového faktoru falešně nižší. K takto spočítané ekvivalentní dávce je proto nutné připočítat časový faktor 0,8 Gy za den, tj. 4 Gy za týden. Dostaneme tak následující hodnotu:

$$tEQD_2 = 70,35 \text{ Gy} + 4 \text{ Gy} = 74,35 \text{ Gy}$$

Vidíme, že při akcelerované radioterapii u nádorů se silným časovým faktorem je biologický efekt akcelerace velmi výrazný. Tomu odpovídají i léčebné výsledky. Vypočtené hodnoty EQD₂ pro další běžné akcelerované či hyperfrakcionované režimy nabízí tabulka 5.2.

Při zkrácení radioterapie na 5 týdnů se analogicky ekvivalentní dávka zvýší o 8 Gy. Bude-li však celková doba léčby blízká době nástupu akcelerované repopulace, nelze tento jednoduchý postup aplikovat a je potřeba použít složitější výpočet, který přesahuje rámce tohoto textu.

Tabulka 5.2 Hodnoty EQD_2 pro normofrakcionaci, 6-týdenní konkomitantní boost, 5-týdenní konkomitantní boost, normofrakcionovaný simultánní integrovaný boost a klasickou hyperfrakcionaci.

	70 Gy/ 35 fr/ 7 týdnů	72 Gy/ 6 týdnů	69,5 Gy/ 5 týdnů	SIB 66 Gy/ 6 týdnů à 2,2 Gy	81,6 Gy/ 7 týdnů/ 2x denně
celková dávka (Gy)	70	72	69,5	66	81,6
dopoledne d/fr	2	1,8	1,8	2,2	1,2
odpoledne d/fr	0	1,5	1,5	0	1,2
dopolední dávka	70	54	27	66	40,8
odpolední dávka	0	18	22,5	0	40,8
EQD_2 tumor	70,00	70,35	68,11	67,10	76,16
EQD_2 late	70,00	68,04	66,17	68,64	68,54
EQD_2 tumor + faktor akcelerace	70,00	74,35	76,11	71,10	76,16

5.3 TCP (TUMOR CONTROL PROBABILITY)

Koncept TCP je v radiobiologii relativně nový, objevil se až v 80. letech minulého století. Jeho unikátnost spočívá v tom, že k modelování efektu ionizujícího záření používá velmi sofistikovanou statistickou metodu na základě **Poissonova rozdělení pravděpodobnosti**. Podle Poissonova rozdělení se řídí jevy, které mají vysoký počet pokusů a zároveň velmi malou pravděpodobnost výskytu daného jevu v jednom pokusu. V radiobiologii se Poissonovo rozdělení vztahuje na pravděpodobnost usmrcení klonogenní nádorové buňky ozářením. Tato pravděpodobnost je pro jednu frakci (tedy „pokus“) malá, přičemž počet frakcí radioterapie („pokusů“) je velký. TCP závisí na radiosenzitivitě klonogenních buněk a jejich počtu. Základní formule TCP je následující:

$$TCP = e^{-c} \cdot e^{-\alpha \cdot BED}$$

Kde e je základ přirozených logaritmů (Eulerovo číslo, jeho hodnota je přibližně 2,718), c je počet klonogenů v tumoru, α je koeficient radiosenzitivity a BED je biologická ekvivalentní dávka kalkulovaná z LQ modelu.

Při pohledu na rovnici TCP je zřejmé, že využití modelu je rezervováno pro experimentální modelování a kalkulace. Přestože význam TCP pro běžnou denní praxi je v této podobě malý, zůstává TCP nesmírně důležitým základem pro radiobiologický výzkum, z něhož pak praktická radiační onkologie nesmírně profituje.

Accelerated Radiotherapy with Concomitant Boost Technique (69.5 Gy/5 weeks)

An Alternative in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer

Jiri Kubes¹, Jakub Cvek², Vladimir Vondracek¹, Miloslav Pala¹, David Feltl²

Background and Purpose: To present the feasibility and results of accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks) in the treatment of locally advanced head and neck cancer.

Patients and Methods: A total of 65 patients were treated between June 2006 and August 2009. The distribution of clinical stages was as follows: II 11%, III 23%, IV 61%, and not defined 5%.

Results: The median follow-up was 30.5 months. The treatment plan was completed in 94% of patients. Patients were treated using the conformal or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) technique. The median overall treatment time was 37 days (13–45 days). The mean radiotherapy dose was 68.4 Gy (16–74 Gy). Overall survival was 69% after 2 years. Disease-free survival was 62% after 2 years. Acute toxicity \geq grade 3 (RTOG scale) included mucositis (grade 3: 42.6%), pharynx (grade 3: 42.3%), skin (grade 3: 9.5%), larynx (grade 3: 4%), while late toxicity affected skin (grade 3: 6.25%) and salivary glands (grade 3: 3.7%).

Conclusion: Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique is feasible in patients with locally advanced head and neck cancer, has an acceptable toxicity profile, and yields promising treatment results.

Key Words: Accelerated radiotherapy · Head and neck cancer · Concomitant boost

Strahlenther Onkol 2011; 187:651–5
DOI 10.1007/s00066-011-2246-2

Akzelerierte Strahlentherapie in Concomitant-Boost-Technik (69,5 Gy/5 Wochen) als Therapiealternative für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren

Hintergrund und Ziel: Präsentation von Durchführbarkeit und Ergebnissen der Strahlentherapie mit Concomitant-Boost-Technik (69,5 Gy/5 Wochen) bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.

Patienten und Methodik: Im Zeitraum 6/06 bis 8/09 wurden 65 Patienten behandelt. Stadienverteilung: II in 11%, III in 23%, IV in 61% und undefinierbar in 5% der Fälle.

Ergebnisse: Mediane Beobachtungszeit: 30,5 Monate. Die geplante Therapie ließ sich bei 94% der Patienten durchführen. Die Patienten wurden mit 3D-konformaler oder IMRT-Technik bestrahlt. Der Median der Bestrahlungsdauer betrug 37 Tage (13–45 Tage). Die applizierte durchschnittliche Dosis betrug 68,4 Gy (16–74 Gy). Das gesamte 2-Jahres-Überleben betrug 69%, Das krankheitsfreie 2-Jahres-Überleben 62%. Akuttoxizitäten von mindestens Grad 3 (RTOG Skala) betrafen Mukositis (Grad 3: 42%), Pharynx (Grad 3: 42,3%) Haut (Grad 3: 9,5%) und Kehlkopf (Grad 3: 4%). Die Spättoxizitäten betrafen Haut (Grad 3: 9,5%) und Speicheldrüsen (Grad 3: 3,7%).

Schlussfolgerung: Die akzelerierte Strahlentherapie mit der Concomitant-Boost-Technik ist bei Patienten mit Kopf- und Hals-tumoren durchführbar. Diese Technik hat ein akzeptables Toxizitätsprofil und gute Heilungsergebnisse.

Schlüsselwörter: Akzelerierte Strahlentherapie · Kopf- und Halstumoren · Concomitant-Boost-Technik

Introduction

The role of the time factor in the radiotherapy of spinal cell head and neck cancer is well known. The prolongation of overall treatment time worsens treatment results and diminishes the effective dose of normofractionated radiotherapy

approximately with 0.6–0.8 Gy/day with prolongation of overall time beyond 21 days [14, 18]. This is due to the accelerated repopulation of tumor cells, which occurs between day 21 and 28 following the start of radiotherapy. The optimal overall treatment time should be approximately equal to the time of the

¹Institute of Radiation Oncology, Faculty Hospital Na Bulovce and 1st Faculty of Medicine Charles University, Prague, The Czech Republic,

²Department of Oncology, Faculty Hospital Ostrava, The Czech Republic.

Received: December 1, 2010; accepted: April 8, 2011

Published Online: September 23, 2011

commencement of accelerated repopulation; the prolongation of overall time may diminish the biological dose due to tumor stem cell repopulation, while shortening of the radiotherapy course can prevent the full effects of reoxygenation and redistribution of tumor cells. The effect of overall treatment time was confirmed in many retrospective analyses and randomized clinical trials [16, 19]. Acceleration of the radiotherapy course is one possibility for intensifying treatment.

Hyperfractionation is another confirmed possibility for dose escalation. Application of the higher dose during the same time interval improves treatment results in randomized trials [10, 15]. Moreover, hyperfractionation can be more significant in the second part of the radiotherapy course due to the shortening of the effective doubling time of tumor cells [3].

There are various types of concomitant boost techniques described in literature. The most common variant utilizes a dose of 72 Gy delivered over 6 weeks. This schedule was more effective with respect to local control than normofractionated radiotherapy in the randomized trial [10]. More intensive shortening to 5 weeks with minimal dose reduction resulted in the improvement of local control and overall survival as compared to normofractionated radiotherapy [11]. A similar accelerated schedule with high dose and short treatment time (69.5 Gy/5 weeks) in the treatment of head and neck cancer was applied by Terhaard et al. [21]. They reported excellent treatment results for this schedule in laryngeal tumors, with the majority of patients in stage T2 or T3. We adopted this schedule for the treatment of locally advanced head and neck cancer (in particular stage IV) of various localizations. The aim of our work was to evaluate the feasibility and effectiveness of this technique for the presented group of patients.

Material and Methods

Between January 2006 and June 2009, we used this schedule for the treatment of 65 patients with head and neck cancer (55 men and 10 women; 85% of them with locally advanced tumors, mainly oropharyngeal and laryngeal tumors). Inclusion criteria were histologically verified spinal cell tumor, clinical stage III to IV (unfavorable II), performance status according to WHO scale 0–1. Concomitant chemotherapy was contraindicated in the majority of patients or was refused by the patient. The contraindication for the chemotherapy was mostly due to insufficient renal function rather than to the performance status of patients. The main characteristics of the patient group are outlined in Table 1.

Protocol Compliance

The planned treatment was completed by 58 (89%) of the 65 patients included. The prolongation of treatment due to complications with delivering the prescribed dose was observed in 3 patients. The treatment was stopped prematurely in 4 cases. Reasons for termination of treatment were peritonitis after percutaneous endoscopic gastrostomy and refusal of treatment.

Table 1. Patient characteristics.

Tabelle 1. Patientencharakteristika.

		Value (%)
Gender	Male	55 (85%)
	Female	10 (15%)
Age	Mean	58.6 years
	Range	38–78 years
Anatomic sites	Oropharynx	27 (41.5%)
	Larynx	21 (32.3%)
	Hypopharynx	5 (7.7%)
	Oral cavity	7 (10.8%)
	Nasopharynx	1 (1.5%)
	Other	4 (6.15%)
AJCC stage	II	7 (10.7%)
	III	15 (23%)
	IV	40 (61.5%)
	Not defined	3 (4.6%)
T stage	T0	0
	T1	0
	T2	13 (20%)
	T3	21 (32.3%)
	T4	29 (44.5%)
	TX	2 (3.1%)
	N stage	N0
N1		9 (13.8%)
N2a		8 (12.3%)
N2b		9 (13.8%)
N2c		9 (13.8%)
N3		3 (4.6%)
NX		2 (3.1%)
Histology	Epidermoid	65 (100%)
Histological grade	Gx	9 (13.8%)
	G1	19 (29.2%)
	G2	31 (47.7%)
	G3	5 (7.7%)
	G4	1 (1.5%)

Radiotherapy Technique

The treatment was performed on linear accelerators with a nominal photon beam energy of 6 MeV. Clinical target volume for the initial phase of treatment included the primary tumor and involved lymph nodes (GTV) with a 10 mm margin for subclinical spreading and neck lymphatic regions according to the institutional protocol for various primary sites (in the majority of cases the Ib–V bilateral and retropharyngeal regions). Boost volume included only the primary tumor and involved nodes with a 10 mm margin for CTV. Critical organs were the spinal cord ($D_{\max} \leq 50$ Gy) and parotid glands ($D_{\text{mean}} \leq 28$ Gy). IMRT with 5 or 7 fields was usually used. The dose was normalized to the maximum in PTV and the dose was prescribed to the reference isodose (usually 93%). The planned course duration was 5 weeks (optimal being 32 days). A total of 10 fractions of 2 Gy (fractions 1–10) plus 15 fractions of 1.8 Gy (fractions

11–25) for a total dose of 47 Gy were prescribed in the initial volume and 15 fractions of 1.8 Gy (22.5 Gy) (starting from fraction 11) were prescribed in the boost volume. The total dose was 69.5 Gy/5 weeks. The interval between irradiation of the initial and boost volumes was at least 6 hours. The compensatory fractions to the boost volume were applied in the case of treatment interruption lasting longer than 2 days. The majority of patients had percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) introduced during the first 2 weeks of treatment.

Evaluation of Treatment Effects

Acute and late toxicities were evaluated according to the RTOG scale. The tumor response was assessed by clinical examination at 3-month intervals and with CT or MRI imaging 3 months after radiotherapy and, thereafter, once a year.

Statistics

Overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were calculated using the Kaplan–Meier method. Univariate analysis of predictive factors was undertaken using the Gehan–Wilcoxon test. A *p* value > 0.05 was considered to be significant.

Results

The median follow-up time in December 2009 was 30.5 months. The treatment was completed successfully in 61 of 65 patients (94%). The treatment was stopped before the planned 69.5 Gy for 4 patients. The planned dose was exceeded in 9 patients due to compensation for treatment interruptions. The mean applied dose was 68.4 Gy (range: 16–74 Gy). The median course duration was 37 days (range: 13–45 days). The acute toxicity grade 3 or 4 was observed in the pharynx and esophagus (42%), skin (10%), mucous membranes (43%), and larynx (4%). Maximal toxicity was observed during weeks 5 and 6 after the start of treatment. There were no toxic deaths as a result of treatment. Late toxicity was scored according to RTOG criteria ≥ 3 or more months after the termination of treatment. Late toxicity grade ≥ 3 was observed in skin (6%) parotid glands (4%), but not in the spinal cord or subcutaneous tissue.

A total of 48 patients were alive and 17 patients died (2 of them without tumor) at the time of evaluation in March 2010. A persistent or recurrent tumor was detected in 22 patients.

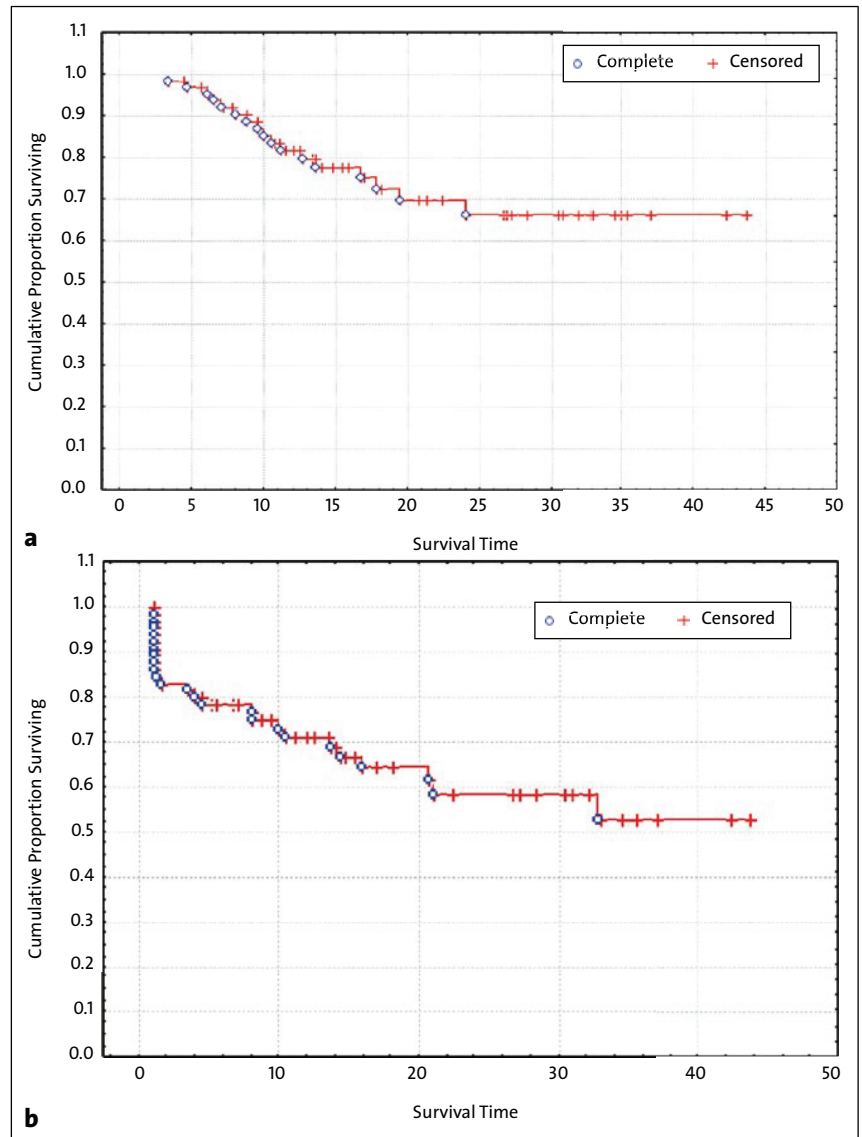


Figure 1. Kaplan–Meier curves for overall (a) and disease-free survival (b).

Abbildung 1. Kaplan–Meier-Kurven für Gesamtüberleben (a) und krankheitsfreies Überleben (b).

There were 21 locoregional failures and 1 synchronous locoregional and distant failure. The 2-year overall survival rate was 69% and the 2-year disease-free survival was 60%. Kaplan–Meier survival curves for overall and disease free survival are shown in Figure 1.

The influence of T stage, N stage, clinical stage, tumor grade, the site of primary tumor, the overall treatment time (with a cut-off of 37 days), and IMRT technique to the overall survival and the disease-free survival were evaluated. Only N stage N0 was significantly better in DFS (*p* = 0.014) and clinical stage IV was significantly worse in OS (*p* = 0.028) and DFS (*p* = 0.027), which was expected. There was a trend toward bet-

ter results in shorter overall treatment time and IMRT technique; however, it was not statistically significant.

Discussion

Local control is still the main problem of the treatment of locally advanced head and neck cancer [6], which can be solved by two different methods: (1) using a standard radiation dose (about 70 Gy of normofractionated radiotherapy) in combination with concomitant chemotherapy or biological treatment or (2) using a more effective radiotherapy schedule. Concomitant chemotherapy is a widely accepted schedule, with 4–8% improvement in results as compared to radiotherapy alone [17]. However, the addition of chemotherapy significantly increases the toxicity of treatment and limits radiotherapy dose escalation. Moreover, the higher dose of concomitant chemotherapy may yield poorer results [20] and the combination of chemotherapeutic agents has higher toxicity regardless of the treatment results [22]. Concomitant application of biological treatment is also effective and possibly less toxic [1], but higher than primarily published toxicity of concomitant biological treatment was also described [12].

Radiotherapy alone can be intensified in two ways. The first is total dose escalation and the second is the shortening of overall treatment time. Concomitant boost technique combines the advantages of hyperfractionated and accelerated schedules, i.e., sparing of healthy tissues and preventing the accelerated repopulation of tumor cells.

The prolongation of treatment course duration over 4 weeks may lead to the loss of the applied dose (about 0.6–0.8 Gy/day)[14, 18]. Prolongation of overall treatment time is a negative prognostic factor for local control of the disease [16, 19]. In contrast, shortening treatment time to less than 3 or 4 weeks increases the toxicity without effecting local control, as was described in the CHART trial [4]. Optimal radiotherapy treatment time for head and neck cancer is most likely the same as the kick-off time of accelerated repopulation, which is about 28 days after treatment start [7].

The risk of alternative fractionated schedules is increased toxicity, both acute and late. For example, acceleration in the CAIR trial caused strong acute toxicity with “consequential” late effects necessitating a change to the fractionation schedule [19]. Acute reaction is the main problem of all regimens with significant acceleration and high total dose [2]. Mathematic modeling of fractionation for tumor, acute, and late tissues is necessary. Such a model was described by Fowler using the LQ model approach with consideration of the time factor. Biologically effective doses (BED) for tumor, acute, and late tissues can be determined using Equation 1. A BED lower than 117 Gy is considered acceptable for late effects (derived from BED for 70 Gy of normofractionated radiotherapy) [8]. Dose limits for acute reaction of mucous membranes are approximately 59–63 Gy [9]. Table 2 shows that the concomitant boost regimen has the best ratio of BED for tumor, late tissues, and acute tissues as compared to most widely used regimens.

$$BED = nd(1 + (d/(\alpha/\beta))) - ((\log_e 2(T - T_k)/\alpha \cdot T_p) \quad (1)$$

Concomitant boost schedules in the treatment of head and neck cancer are described in literature and their effectiveness and safety were verified in randomized trials. The most frequently used regimen is 72 Gy in 6 weeks [10]. Overall treatment time for this regimen is 40 days, which is still much longer than the presumed optimal treatment time with regard to accelerated repopulation of tumor cells. This regimen is more effective than normofractionated radiotherapy in locoregional control with a mild increase of acute, but not late toxicity. Concomitant boost technique with the shortening of treatment time to 5 weeks (33 days) and a total dose 69.5 Gy was published by Terhaard et al. [21]. The authors reported excellent effectiveness and an acceptable toxicity profile for this technique. This technique was used primarily for the treatment of localized laryngeal cancer with the majority of T2 or T3 and N0 stages. The paper did not present volumes of GTV, but based on the stages it can be inferred that tumors were smaller than in our group of patients. The simultaneous integrated boost IMRT technique with the shortening of overall treatment time is also highly effective, as was described. However, this technique was used on intermediate T stage tumors [13]. Our work shows that this regimen can be safely used for the treatment of locally advanced head and neck cancer in localizations other than the larynx, with large boost volumes.

Overall survival and disease-free survival are better than the results in the majority of published series. This may be due to selection bias as this kind of treatment is offered to patients with better treatment compliance. On the other hand, a

Table 2. The following parameters were used for calculations. Tumor: $\alpha/\beta = 10$ Gy; $\alpha = 0.35$ Gy⁻¹; $T_k = 21$ d; $T_p = 3$ days; mucous membrane: $\alpha/\beta = 10$ Gy; $\alpha = 0.35$ Gy⁻¹; $T_k = 7$ d; $T_p = 2.5$ days; late tissues: $\alpha/\beta = 3$ Gy; $\alpha = NA$; $T_k = \infty$; $T_p = \infty$ [17]. BEDs for the CAIR trial are calculated before dose modification. TD: total dose (Gy), OT: overall time (days), BED: biologically effective dose.

Tabelle 2. Für die Berechnung wurden folgende Parameter benutzt. Tumor: $\alpha/\beta = 10$ Gy; $\alpha = 0.35$ Gy⁻¹; $T_k = 21$ d; $T_p = 3$ Tage; Schleimhaut: $\alpha/\beta = 10$ Gy; $\alpha = 0.35$ Gy⁻¹; $T_k = 7$ d; $T_p = 2.5$ Tages; Spät reagierende Gewebe: $\alpha/\beta = 3$ Gy; $\alpha = NA$; $T_k = \infty$; $T_p = \infty$ [17]. BEDs für die CAIR Studie wurden vor der Modifikation berechnet. TD: Gesamtdosis (Gy), OT: Gesamtzeit (Tage), BED: biologische Äquivalenzdosis.

Regimen	TD	OT	BED tumor	BED late	BED acute
70 Gy/35 fractions (7 weeks)	70	46	67.5	116.7	53.1
HFX 81.6 Gy/68 fractions (1.2 Gy) (7 weeks) [5]	81.6	45	73.0	114.2	61.29
CB 72 Gy/42 fractions (6 weeks) [6]	72	39	72.4	113.0	58.96
CB 69.5 Gy/40 fractions (5 weeks) [9]	69.5	32	74.31	109.8	56.24
CAIR 70 Gy/35 fractions (5 weeks) [4]	70	32	75.7	116.7	62.61

significant number of patients were treated with accelerated radiotherapy due to contraindication for chemotherapy, so it can be inferred that they had substantial comorbidities.

The presented results demonstrate that the acute toxicity of the regime is comparable with the toxicity of normofractionated chemoradiotherapy. The percentage of mucositis and dermatitis grade 3 is slightly higher than during chemoradiotherapy (70 Gy/35 fractions/7 weeks with weekly cisplatin 40 mg/m²; data not published) at our institution, but the time of severe mucositis is shorter. Every patient was provided with percutaneous gastrostomy (PEG) before the treatment. We strongly recommend this with respect to mucosal reaction grade. The absence of hematological and renal toxicity is one of the main advantages of the presented schedule. Another indispensable advantage is limited nausea and emesis, which contributes to the weight loss and deterioration of patients during concomitant chemoradiotherapy. The late toxicity is acceptable and is not different from chemoradiotherapy.

A remarkable fact is that the number of distant metastatic recurrences is very low, which may be a result of a small number of patients with high grade (grade 3 or 4) tumors that have higher metastatic potential. A high number of low grade tumors may also contribute to the high effectiveness of the schedule. Epidermoid tumors with good or intermediate differentiation have higher dependency on overall treatment time [5].

Conclusion

Accelerated radiotherapy with concomitant boost (69.5 Gy/5 weeks) is a safe and highly effective technique for patients with locally advanced head and neck cancer. This schedule appears to be optimal with respect to the ratio of anti-tumor effectiveness and acute and late toxicities, based on both clinical results and mathematical modeling. It can be recommended as an alternative in the case of a contraindication to concomitant chemoradiotherapy and possible as a first choice treatment for grade 1 or 2 epidermoid tumors, where the effect of the acceleration will be most prominent. Additional dose escalation, especially to the GTV, is possible with careful radiobiological modeling.

References

- Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
- Bourhis J, Etessami A, Wilbault P et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr Opin Oncol* 2004;16:215–9.
- Denham JW, Kron T. Extinction of the weakest. *Int J Radiat Oncol Biol* 2001;51:807–19.
- Dische S, Saunders M, Barrett A et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997 44:123–36.
- Eriksena JG, Steinicheb T, Overgaard J. The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol* 2005;74:93–100.
- Farrag A, Voordeckers M, Tournel K et al. Pattern of failure after helical tomotherapy in head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;186:511–6.
- Fowler JW. Optimum overall times II: extended modelling for head and neck radiotherapy. *Clin Oncol* 2008;20:113–26.
- Fowler JW. Is there an optimal overall time for head and neck radiotherapy? A review, with new modelling. *Clin Oncol* 2007;19:8–22.
- Fowler JF, Harari PM, Leborgne F et al. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in Alfred fractionation Schedule. *Radiother Oncol* 2009;69:161–8.
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A 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;48:7–16.
- Ghoshal JS, Goda I, Mallick TS et al. Concomitant boost radiotherapy compared with conventional radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial from a single institution in India. *Clin Oncol* 2008;20:212–20.
- Giro C, Berger B, Bölke E et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009;90:166–71.
- Gun GB, Endres JE, Parker B et al. A phase I/II study of altered fractionated IMRT alone for intermediate T-stage oropharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2010;186:489–95.
- Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ et al. Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between centres in Manchester, UK and Toronto, Canada. *Radiother Oncol* 1994;31:14–22.
- Horiot JC, LeFur 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;25:231–41.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L 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;20:933–40.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al., on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949–55.
- Roberts SA, Hendry JH, Brewster AE et al. The influence of radiotherapy treatment time on the control of laryngeal cancer: a direct analysis of data from two British Institute of Radiology trials to calculate the lag period and the time factor. *Br J Radiol* 1994;67:790–4.
- Skladowski K, Macejewski B, Pileski B et al. Randomized clinical trial of accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on therapy toxicity. *Radiother Oncol* 1996;40:137–45.
- Steinmann D, Cerny B, Karstens JH et al. Chemoradiotherapy with weekly cisplatin 40 mg/m² in 103 head-and-neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2009;185:682–8.
- 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;62:62–9.
- Tribius S, Kronemann S, Kilic Y et al. Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2009;185:675–81.

Address for Correspondence

Jiri Kubes, MD, PhD
 Institute of Radiation Oncology
 Faculty Hospital Na Bulovce
 Budínova 2
 Prague 8
 18000
 The Czech Republic
 Phone: (+420) 2 6608 4311, Fax: 2 8384 0873
 e-mail: jiri.kubes@fnb.cz

Strahlenther Onkol 2012 · 188:666–670
 DOI 10.1007/s00066-012-0128-x
 Received: 3 January 2012
 Accepted: 27 March 2012
 Published online: 1. Juni 2012
 © Springer-Verlag 2012

J. Cvek¹ · J. Kubes² · E. Skacelikova¹ · B. Otahal¹ · P. Kominek³ · M. Halamka¹ · D. Feltl¹

¹ Department of Oncology, University Hospital Ostrava

² Department of Radiation Oncology, University Hospital Bulovka, Prague

³ Department of Otolaryngology, University Hospital Ostrava

Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer

A phase I dose escalation study

Although radiotherapy (RT) plays an essential role in the management of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), the results remain poor. Better outcomes could be expected when concomitant chemotherapy [1] or therapy targeted against the epidermal growth factor receptor (EGFR) [12] are applied, but with higher toxicity and low therapeutic ratio [2, 14]. Hyperfractionated and/or accelerated schedules offer better therapeutic ratios [2]; however, severe toxicity has also been recorded quite often in the context of these schedules [3]. Some altered fractionation regimens have an acceptable acute toxicity [5, 6, 8, 10, 13], while other schedules such as CAIR, HARDE, or GORTEC have required modification [7, 15, 16].

Fowler found the total biologically equivalent dose in 2-Gy fractions (EQD₂) to be a strong predictive factor for severe mucositis: if EQD₂ remains <49 Gy, acute and consequential mucosal toxicities are acceptable [11]. An EQD₂ >52.5 Gy indicates an unacceptable risk of acute toxicity and consequential late damage. Between these two values, there is a grey zone in which some reasonable dose escalation might be feasible.

Better irradiation of the target volume while preserving critical surrounding structures can be achieved with intensity-

modulated radiotherapy (IMRT), especially when planned as an integrated boost [4]. Although many studies have evaluated different fractionations, the maximum tolerated dose remains unknown, especially when highly conformal radiation techniques are utilized.

Given the above facts, we developed a new regimen of hyperfractionated and accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost (HARTCIB).

Methods and materials

Between May 2008 and February 2010, 39 patients with very advanced, bulky, stage IV HNSCC were included in this phase I dose escalation study. Inclusion criteria for this protocol were as follows: inoperable, nonmetastatic, squamous cell carcinoma of the oro/hypopharynx, larynx, or oral cavity; clinical stage IV; bulky primary tumor (minimum gross tumor volume 40 ml); Karnofsky performance status >60; signed informed consent; and contraindication to the concomitant administration of platinum-based chemotherapy because of comorbidity and/or insufficient liver/kidney function.

Patients' characteristics are summarized in **Tab. 1**. The median gross tumor volume (GTV) was 72 ml (range 40–240 ml), which was comprised of median

50 ml (range 20–200 ml) for the primary tumor and median 10 ml (range 0–120 ml) for lymphadenopathy. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was introduced prior to RT in 23 patients (62%) who experienced significant swallowing difficulties or weight loss of ≥10%.

This study was approved by the institutional review board of University Hospital Ostrava. Staging was performed by a multidisciplinary team based on 2002 American Joint Committee on Cancer's TNM Classification of Malignant Tumors, according to a standard procedure. Dental examination and intervention as needed, together with nutritional intervention after screening, were conducted before RT. Positron emission tomography (PET), bone scans, and abdominal or chest CTs were performed in selected cases only.

Simulation and treatment planning

GTV_{tumor} included the primary tumor and involved lymph nodes identified by CT and physical examination or endoscopy. The clinical target volume of the primary tumor plus lymphadenopathy (CTV_{tumor}) was defined as a 4 mm isometric expansion of the GTV_{tumor}. The uninvolved nodal areas (CTV_{uninvolved}) included bilateral nodal regions II–V (I–V in oral cavity tumors) in accordance with multi-institu-

		Number	Percentage
Sex	Male	35	90
	Female	4	10
Age	Median	61	
	Range	40–84	
Sites	Oro/hypopharynx	13	33
	Oral cavity	18	46
	Larynx	8	21
AJCC stage	IV	39	100
T stage	1	0	0
	2	3	8
	3	6	15
	4	30	77
N stage	0	5	13
	1	4	10
	2a	6	15
	2b	16	41
	2c	4	10
	3	5	13
Histology	Squamous	39	100

tional consensus. The CTV–PTV margins were 3 mm for both CTVs. In accordance with our institutional protocol, cone beam CT for image guidance was performed at weekly intervals (more often when set-up errors >3 mm were detected).

Radiobiological analyses

Hyperfractionated schedules and concomitant boost techniques have been used for many years in our department. The IMRT two-plan approach that was initially used has several disadvantages. Therefore, the next step was to adopt the integrated boost to obtain better conformity of irradiation without radiobiological losses. New fractionations would have similar efficacy and lower late toxicity than standard regimes. A higher risk of acute toxicity was allowed in the context of better conformity of integrated-boost IMRT. Calculations based on the linear-quadratic model [9] of standard and new schedules are compared in **Tab. 2**. The following equations and parameters were used to calculate acute mucosal reaction: $\alpha/\beta=10$ Gy; $\alpha=0.35$ Gy⁻¹; $T_k=7$ days; $T_p=2.5$ days.

Schedule	70 Gy/35 fractions/NF	CB 72 Gy/6 weeks	CB 69.5 Gy/5 weeks	HFR 81.6 Gy/7 weeks	CIBa (1.4 Gy)	CIBb (1.45 Gy)	CIBc (1.5 Gy)
Total dose (Gy)	70	72	69.5	81.6	70	72.5	75
Morning dose (Gy)	2	1.8	1.8	1.2	1.4	1.45	1.5
Afternoon dose (Gy)	0	1.5	1.5	1.2	1.4	1.45	1.5
Total time (days)	47	40	33	47	33	33	33
Fractions (n)	35	42	40	68	50	50	50
EQD ₂ acute (Gy)	42.0	47.0	49.4	48.2	49.8	52.5	55.2
EQD late (Gy)	70.0	68.0	66.2	68.5	61.6	64.5	67.5
EQD tumor (Gy)	70.0	74.4	76.1	76.2	74.5	77.2	79.9

CB concomitant boost, CIB concomitant integrated boost, EQD₂ equivalent dose in 2-Gy fractions (10 Gy/week, 2 Gy/day), HFR hyperfractionation, NF normofractionation.

$$EQD_2 = BED / (1 + 2 / (\alpha/\beta))$$

$$BED = nd(1 + d / (\alpha/\beta)) - 1.0g^2 (T - T_k) / \alpha T_p$$

For tumor: $\alpha/\beta=10$ Gy ($D_{repop}=4$ Gy/week shorter than 7).

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} + D_{repop}$$

For late tissues: $\alpha/\beta=3$ Gy

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Dose prescription

HARTCIB applies the same plan twice daily with a gap of at least 6 h, totaling 10 fractions/week (50 fractions in 5 weeks). The primary tumor with lymphadenopathy (PTV_{tumor}) received a total dose/dose per fraction of 70 Gy/1.4 Gy in the first cohort of patients. If no dose-limiting toxicity was recorded during the treatment or during the 90-day follow-up period, the dose to the PTV_{tumor} was escalated to 72.5 Gy/1.45 Gy, and then further escalated to 75 Gy/1.5 Gy. $PTV_{uninvolved}$ areas were irradiated at a dose of 55 Gy/1.1 Gy. The prescribed dose in the PTV has been normalized to mean dose (D_{mean}). Inverse planning (Precise PLAN[®] 2.11, Elekta, Crawley, UK) for 6 MeV photon step-and-shoot IMRT allowed us to keep the maximum dose (D_{max}) to the spinal cord <48 Gy in all cases. If it was

possible to protect the parotid glands, the median dose was <26 Gy for at least one parotid. Laryngeal, oral cavity, and pharyngeal constrictors were defined as critical structures if tumor infiltration was not detected. In those cases, the median dose was minimized to the lowest possible level without specific dose–volume parameters. Mandible, brainstem, or brachial plexus were delineated as critical structures in specific anatomical situations.

Evaluation of toxicity and response

Acute toxicity was evaluated by the same radiation oncologist during and after RT once weekly until recovery, and was recorded according to the RTOG/EORTC scale. Toxicity was considered acute if it was detected during the RT course or within 90 days after completion of RT. Patients were evaluated during follow-up at 3-month intervals by the otolaryngology specialist and radiation oncologist. Late toxicity was recorded according to the RTOG/EORTC scale for patients in complete remission (CR).

Statistical analyses

Dose-limiting toxicity was defined as the need for interruption of the RT course due to intolerance or any grade 4 acute toxicity. Other parameters, such as the incidence and duration of acute toxicity, incidence of late toxicity, locoregional pro-

Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer. A phase I dose escalation study

Abstract

Background and purpose. The present study was performed to evaluate the feasibility of a new, 5-week regimen of 70–75 Gy hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost (HART-CIB) for locally advanced, inoperable head and neck cancer.

Methods and materials. A total of 39 patients with very advanced, stage IV nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma (median gross tumor volume 72 ml) were included in this phase I dose escalation study. A total of 50 fractions intensity-modulated radiotherapy (IMRT) were administered twice daily over 5 weeks. Prescribed total dose/dose per fraction for planning target volume (PTV_{tumor}) were 70 Gy in 1.4 Gy frac-

tions, 72.5 Gy in 1.45 Gy fractions, and 75 Gy in 1.5 Gy fractions for 10, 13, and 16 patients, respectively. Uninvolved lymphatic nodes (PTV_{uninvolved}) were irradiated with 55 Gy in 1.1 Gy fractions using the concomitant integrated boost.

Results. Acute toxicity was evaluated according to the RTOG/EORTC scale; the incidence of grade 3 mucositis was 51% in the oral cavity/pharynx and 0% in skin and the recovery time was ≤9 weeks for all patients. Late toxicity was evaluated in patients in complete remission according to the RTOG/EORTC scale. No grade 3/4 late toxicity was observed. The 1-year locoregional progression-free survival was 50% and overall survival was 55%.

Conclusion. HARTCIB (75 Gy in 5 weeks) is feasible for patients deemed unsuitable for chemoradiation. Acute toxicity was lower than predicted from radiobiological models; duration of dysphagia and confluent mucositis were particularly short. Better conformity of radiotherapy allows the use of more intensive altered fractionation schedules compared with older studies. These results suggest that further dose escalation might be possible when highly conformal techniques (e.g., stereotactic radiotherapy) are used.

Keywords

Altered fractionation · Intensity-modulated radiotherapy · Head and neck neoplasms · Dose fractionation · Survival

Hyperfraktionierte akzelerierte 5-wöchige Strahlentherapie mit simultan integriertem Boost von 70–75 Gy für fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren. Eine Phase-I-Studie zur Dosisescalation

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Studie untersucht die Machbarkeit eines 5-Wochen-Fraktionierungsschemas der hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapie mit einem simultan integrierten Boost von 70–75 Gy (HART-CIB) für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.

Patienten und Methoden. Insgesamt 39 Patienten mit lokal sehr fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im klinischen Stadium vier (mittleres Tumolvolumen von 72 ml) wurden in die Phase-I-Studie aufgenommen. Die Patienten wurden mit 50 IMRT-Frak-tionen über 5 Wochen 2-mal tägl. bestrahlt. Die Gesamtdosis/Einzeldosis für PTV_{tumor} betrug 70 Gy/1,4 Gy, 72,5 Gy/1,45 Gy und 75 Gy/1,5 Gy für 10, 13 bzw. 16 Patienten. Un-

betroffene Halsregionen (PTV_{uninvolved}) bekamen 55 Gy (Einzeldosis 1,1 Gy).

Ergebnisse. Die akute Toxizität wurde anhand der RTOG-Skala beurteilt. Eine Mukositis vom Grad 3 in der Mundhöhle oder im Pharynx trat bei 51% der Patienten auf, eine Grad-3-Hauttoxizität kam nicht vor. Bei allen Patienten war die Heilungszeit kürzer als 9 Wochen. Bei Patienten in kompletter Remission kam es zu keiner gemäß RTOG klassifizierten Spättoxizität vom Grad 3 oder 4. Die progressfreie Überlebensrate nach einem Jahr betrug 50%, die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate 55%.

Schlussfolgerung. Ein sehr akzeleriertes Fraktionierungsschema von 75 Gy in 5 Wochen mit dem simultanen integrierten

Boost ist tolerabel und kann bei Patienten verwendet werden, die mit der Radiochemotherapie nicht behandelt werden können. Die akute Toxizität, vorzugsweise Mukositis und Dysphagie, war niedriger als mit dem aktuellen radiobiologischen Modell kalkuliert. Die hohe Konformität der Bestrahlung macht die Benutzung solcher akzelerierten Schemen möglich. Die Resultate unserer Studie zeigen, dass sogar noch mehr intensive Fraktionierungsschemen ausführbar sein könnten.

Schlüsselwörter

Alternative Fraktionierung · IMRT · Kopf-Hals-Tumoren · Dosisfraktionierung · Überleben

gression-free survival (LR-PFS), and overall survival (OS) were also evaluated.

Patients' characteristics were recorded at the time of initiation of treatment. Response and acute and late toxicity were prospectively evaluated at the above-mentioned intervals. LR-PFS was calculated from the start of RT until the date of first documented disease progression. OS was calculated using the date of death from any cause.

The data cut-off was 31 August 2011. Data were analyzed using GraphPad Prism for Windows 4.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Cumulative survival and local control were calculated based on the Kaplan–Meier method; intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney test for two groups and the Kruskal–Wallis test for three groups of variables.

Results

Between May 2008 and February 2011, 39 patients with stage IV bulky, nonmetastatic, inoperable HNSCC were treated according to the HARTCIB protocol. Ten patients received the total dose/dose per fraction (70 Gy/1.4 Gy), 13 patients then received 72.5 Gy/1.45 Gy, and 16 patients progressed to the highest dose level (75 Gy/1.5 Gy). Additional dose esca-

Tab. 3 Incidence and duration of confluent mucositis for each dose level (Kruskal–Wallis test)

Dose level	Patients (n)	Incidence (n, %)	Average duration (weeks)	Maximum duration (weeks)	p value
70 Gy	10	5 (50%)	5.3	7	0.98 (NS)
72.5 Gy	13	7 (54%)	5.2	7	
75 Gy	16	8 (50%)	5.3	9	

NS not significant.

lation was not performed because of excessive risk of severe acute toxicity based on radiobiological modeling. All patients were monitored for at least 6 months after therapy or until death. Median follow-up was 10 months (range 6–39 months) for survivors.

Toxicity

All patients completed the treatment course as planned; no excessive toxicity requiring a treatment break was noted. The median doses were 70 Gy (n=10), 72.5 Gy (n=13), and 75 Gy (n=16) for the three dosage groups (■ Tab. 3). The median duration of the RT series was 37 days (range 33–48 days) because of planned and unplanned device shutdowns and/or public holidays. The incidence of grade 3 acute toxicity was 51% for mucosa (oral cavity and/or pharynx) and 0% for skin. No grade 4 or 5 toxicities were recorded. Patients whose treatment time was below median (n=20) had average recovery from grade 3 mucositis of 5.1 weeks, while in those with longer total treatment time (n=19) the average recovery was 4.4 weeks. This result was not statistically significant (Mann–Whitney test, p=0.43).

Parenteral support for severe mucositis was the reason for hospitalization in six cases (15%). As mentioned above, PEG was introduced before treatment in 23 patients (58%); however, 13 patients completed RT with oral nutritional support only, without the use of PEG. Late toxicity was evaluated in patients in CR with a minimum follow-up of 6 months. Grade 1 subcutaneous fibrosis was detected in 64% of patients, and grade 1 xerostomia was detected in 82%. Grade 2 xerostomia was recorded in 18% of patients. Higher degrees of late toxicity were not reported; however, follow-up was short.

Response

Seventeen progressions were recorded during the follow-up, of which one was a case of distant metastasis. The remaining 16 progressions were in areas that had received a high dose of radiation (GTV-tumor). Local, regional, and combined locoregional progression were observed in 5, 4, and 7 patients, respectively. The 1-year LR-PFS at 12 months was 50%. The expected OS at 12 months was 55%.

Discussion

Although standard treatment of nonmetastatic, locoregional, advanced, head and neck cancers is concomitant radiochemotherapy [17], many patients are ineligible for this treatment because of comorbidities and/or global performance status. While concomitant anti-EGFR therapy may be an alternative [12], it has also been associated with excessive toxicity [14]. Although better outcomes may be expected when hyperfractionated accelerated RT is used [3], severe acute toxicity has been reported as the limiting factor in several studies in which the fractionations required modification [7, 15, 16]. Highly conformal techniques, such as IMRT, have the potential to reduce toxicity, as reported in RTOG 00–22 [18]. Some available radiobiological predictions based on the linear-quadratic model define the risk of excessive acute toxicity [11]; however, there is a grey zone that remains to be clarified. To the best of our knowledge, only one study has evaluated the feasibility of hyperfractionated accelerated RT with integrated-boost IMRT [19]. The present dose-escalation study contributes to the search for the maximum tolerated dose when single modality RT is used in the era of highly conformal techniques.

Because severe acute toxicity was not recorded at dose levels of 70 Gy or 72.5 Gy, it was reasonable to proceed to the next level despite the high radiobiological probability of unacceptable acute toxicity. At the 75-Gy dose, the incidence of grade 3 acute mucositis was 50%, median duration of toxicity was 5.3 weeks, and maximum duration of toxicity was 9 weeks. No toxicity-related treatment break was recorded, and there were no grade 3 skin toxicities. Tolerance was considered acceptable given the large volume of PTV, and according to our definition the maximum tolerated dose was not reached. However, additional dose escalation was not performed because there were cases of longer recovery from confluent mucositis. The real acute toxicity was much lower than expected from radiobiological calculations.

The linear-quadratic model predicts that using a smaller dose per fraction will have a positive effect on late toxicity, which corresponds with our results. Dependence on PEG 3 months after RT was recorded in patients with persistent or progressive tumor only; no PEG-dependence was observed in patients with CR. There was no osteonecrosis, which may be the result of very good interdisciplinary cooperation with the dental surgeon; however, longer follow-up is needed to determine the real incidence of this rather rare toxicity. Subcutaneous fibrosis was mild in all cases and xerostomia varied between grades 1 and 2. Given that no other late toxicities were observed, there is no evidence that this regimen has significant sequelae; however, this information must be confirmed in a longer follow-up period.

The 1-year LR-PFS and OS were 50% and 55%, respectively (■ Fig. 1). Although these results appear disappointing, they were predictable in bulky tumors with a median tumor volume of 72 ml. Moreover, most tumors were located in the oral cavity, and therefore carry worse prognosis [20, 21], and patients had contraindications to concomitant chemotherapy because of comorbidities. The very low incidence of distant relapse was an interesting finding, and underscores the importance of local control for OS in HNSCC. Because all locoregional relaps-

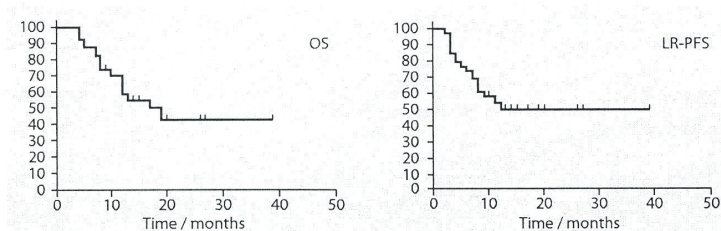


Fig. 1 ▲ Kaplan–Meier curves for overall survival (OS) and locoregional progression-free survival (LR-PFS)

es were detected within the GTV_{tumor} further treatment intensification is needed. We recently started to add a stereotactic boost of 5 Gy with a CyberKnife (Cyberboost) for GTV at the end of fractionated irradiation, analogous to the intraluminal brachytherapy boost that is used for nasopharyngeal carcinomas. Finally, given the absence of progression outside the GTV, we hypothesize that the elective dose may be decreased or elective irradiation might even be omitted in some very advanced cases.

Conclusion

In patients with advanced, bulky HNSCC deemed unsuitable for chemoradiation, 75 Gy HARTCIB administered in 5 weeks is feasible with acceptable acute toxicity, especially because it is associated with short duration of dysphagia and confluent mucositis. Better conformity of RT allows the use of more intensive altered schedules than indicated by radiobiological considerations and older clinical data. The prognosis of patients with very advanced disease remains poor, elective irradiation of uninvolved lymph nodes is questionable, and additional dose intensification for the GTV (e.g., with the stereotactic boost) is necessary.

Corresponding address

Dr. J. Cvek, Ph.D.
Department of Oncology, University Hospital Ostrava
17. listopadu 1790, 70852 Ostrava
Czech Republic
jakub.cvek@fno.cz

Conflict of interest. On behalf of all authors, the cor-

responding author states that there are no conflicts of interest. Parts of the contribution were presented at the ASTRO annual meeting 2010.

References

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al (2000) 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* 355:949–955
- Corvo R (2007) Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 85:156–170
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al (2006) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a metaanalysis. *Lancet* 368:843–854
- Mohan R et al (2000) Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:619–630
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) 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* 48:7–16
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al (2003) 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* 362:933–940
- Skladowski K, Maciejewski B, Golen M et al (2006) 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* 66:706–713
- Kubes J, Cvek J, Vondracek V et al (2011) Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks). *Strahlenther Onkol* 187:651–655
- Stell G (2002) *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. Hodder Arnold, London
- Horiot JC, LeFur R, N'Guyen T et al (1992) Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25:231–241
- Fowler JF, Harari PM, Leborgne F et al (2003) Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol* 69:161–168
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567–578
- Dische S, Saunders M, Barrett A et al (1997) A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44:123–136
- Giro C, Berger B, Bölke E et al (2009) High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 90:166–171
- McGinn CJ, Harari PM, Fowler JF et al (1993) Dose intensification in curative head and neck cancer radiotherapy-linear quadratic analysis and preliminary assessment of clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(2):363–369
- Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J et al (2006) Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 24:2873–2878
- Tribius S, Kronemann S, Kilic Y et al (2009) Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin +5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 185:675–681
- Eisbruch A, Harris J, Garden AS et al (2010) Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00–22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:1333–1338
- Gunn GB, Endres EJ, Parker B et al (2010) A phase I/II study of altered fractionated IMRT alone for intermediate T-stage oropharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 186:489–495
- Harrison LB, Ferlito A, Shaha AR et al (2003) Current philosophy on the management of cancer of the base of the tongue. *Oral Oncol* 39:101–105
- Rades D, Seibold ND, Gebhard MP et al (2011) Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol* 187:626–632

60%, 57%/35%, 45%/21%, 84%/71% and 77%/56%, respectively ($p < 0.05$). Non-significant reductions were achieved for brachial plexus (45%/32%), carotid artery (22%/8%) and cervical esophagus (74%/49%). R50 was reduced by 33% ($p < 0.01$). D95%, D98% and D99% were increased by 2.4%, 4.7% and 6.5%, respectively ($p < 0.01$). PTV prescription dose escalations by 10Gy and 20Gy were achieved while keeping R50 reduction to $\geq 32\%$, and doses to OARs significantly improved or unchanged from clinical plans. At a median follow-up of 10 months (1-41 mo), actual LC was 52%. The predicted mean TCP of 42.2% was increased in 4 π plans to 45.9% for the prescribed dose ($p = 0.02$), 85.5% with 10Gy escalation ($p < 0.01$) and 91.4% with 20Gy escalation ($p < 0.01$). There were 3 (11.1%) late toxicities (grade-2 & -3 dysphagia and grade-3 osteoradionecrosis). Using 4 π plans, the NTCP for pharyngeal constrictors and mandible necrosis were reduced by 14.6% and 12.4%, respectively. On average, NTCP for all OARs were reduced by 3.4%.

Conclusions: 4 π plans may allow dose escalation with significant and consistent improvements in tumor coverage and critical organ sparing. Future prospective evaluation should validate that 4 π radiation therapy can enhance LC while reducing late toxicity.

Author Disclosure: J. Rwigema: None. D. Nguyen: None. D. Heron: None. A.M. Chen: None. P. Lee: None. J.A. Vargo: None. D. Low: None. M. Huq: None. M.L. Steinberg: None. P. Kupelian: None. K. Sheng: None.

2878

Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy 70-75 Gy in 5 Weeks for Advanced Head and Neck Cancer: Single-Institution Experiences

J. Cvek,¹ M. Rybar,¹ B. Otahal,¹ L. Molenda,¹ L. Knybel,¹ J. Kubes,¹ J. Stransky,² O. Res,² E. Skacelikova,¹ P. Kominek,³ K. Zelenik,³ and D. Feltl¹; ¹Department of Oncology, University Hospital, Ostrava, Czech Republic, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital, Ostrava, Czech Republic, ³Department of Otolaryngology, University Hospital, Ostrava, Czech Republic

Purpose/Objective(s): Primary endpoints of the study were to evaluate overall survival (OS) and prognostic factors when hyperfractionated accelerated schedule with simultaneous integrated boost was used for patients ineligible for chemotherapy.

Materials/Methods: From May 2008 to April 2013, 122 patients with locally advanced nonmetastatic squamous laryngeal (14%), hypopharyngeal (30%), oropharyngeal (30%) and oral cavity (27%) cancer were treated. The median age, KPS (Karnofsky Performance Status) and GTV (gross tumor volume) were 63 years (range, 46-87), 80% (range, 50-100) and 46 ml (range, 5-250). Clinical stage distribution was: II - 2%, III - 16% and IV - 82%. Median total dose was 72.6 Gy (range, 62-77) at 1.4-1.5 Gy per fraction and 55 Gy at 1.1 Gy per fraction were delivered for GTV (primary and lymphadenopathy) with a margin of 0.7 cm and regional lymphatic areas with a margin of 0.3 cm respectively. Linear accelerator 6 MeV delivered the dose twice a day with 8 hours breaks, 10 fractions per week, all around 50 fractions in 5 weeks, image guidance was based on the weekly cone beam CT. OS was estimated using the Kaplan Meier method. Predictors of OS were analyzed with Cox proportional hazards regression.

Results: The median duration of the radiation therapy series was 37 days (range, 32-45). The incidence of Grade 3 acute toxicity was 62% for mucosa (oral cavity and/or pharynx) and 0% for skin. Confluent mucositis recovered in all cases within 21 days. No Grade 4 or 5 toxicities were recorded. Late toxicity was evaluated in patients in CR with a minimum follow-up of 6 months. Grade 1 subcutaneous fibrosis was detected in 71% of patients, and Grade 1 xerostomia was detected in 89%. Grade 2 xerostomia was recorded in 21% of patients. Higher degrees of late toxicity were not reported. The one and two year locoregional control rates were 60% and 50% respectively. The one and two year metastatic free survival were 90% and 65% respectively. The one and two year OS were 65% and 32% respectively. Neither age ($p = 0.81$), nor histological grade ($p = 0.94$), nor clinical stage ($p = 0.82$), nor duration of radiation therapy ($p = 0.10$), nor biological equivalent dose ($p = 0.74$) was found to significantly predict OS on multivariable analysis. KPS worse than 80% (Relative Risk-RR 2.4, 95% Confidence Interval-CI 1.3-4.2; $p = 0.004$), other than oropharyngeal or laryngeal

cancer (RR 2.0, CI 1.1-3.5; $p = 0.016$) and capacity of GTV (RR 1.006, CI 1.001-1.011; $p = 0.017$) were found to be negative factor for OS.

Conclusions: In patients of locally advanced head and neck cancer ineligible for chemotherapy, hyperfractionated accelerated IMRT with integrated boost offers good local control with low toxicity profile. More than 30% of patients with poor prognosis have survived longer than 2 years, KPS before treatment was found to be the strongest prognostic factor for better survival.

Author Disclosure: J. Cvek: None. M. Rybar: None. B. Otahal: None. L. Molenda: None. L. Knybel: None. J. Kubes: None. J. Stransky: None. O. Res: None. E. Skacelikova: None. P. Kominek: None. K. Zelenik: None. D. Feltl: None.

2879

Elderly Patients With Advanced Head and Neck Cancer Less Likely to Receive Radiation Therapy

M.E. Giuliani,¹ H. Baer,² B. O'Sullivan,¹ L. Le,¹ P. Catton,¹ A. Hope,¹ S. Alibhai,³ and H. David¹; ¹Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada, ²Harvard University, Boston, MA, ³University Health Network, Toronto, ON, Canada

Purpose/Objective(s): To explore the use of radiation therapy in the elderly patients with traditional mucosal head and neck cancer (HNC).

Materials/Methods: This population based, retrospective cohort study used linked administrative databases to identify patients with HNC diagnosed from 2004-2011 in Ontario, Canada. Patients with non-squamous cell histology, salivary gland cancer, thyroid cancer or those who received surgery for their HNC diagnosis were excluded. Summary statistics describe the study population including gender, age, tumor site, stage, Charlston comorbidity index (CCI), and the use of radiation therapy within 6 months of diagnosis. Univariate and multivariate logistic regression were performed to explore variables associated with radiation therapy use. Patients with unknown CCI and stage were included in the analysis as a separate group.

Results: From 2004 to 2011 8,235 patients were identified. 6187 (75%) were male, 2760 (34%) were ≥ 70 years old and the sites of HNC were oral cavity 3768 (46%), larynx/hypopharynx 2695 (33%), oropharynx 1436 (17%) and nasopharynx 336 (4%). Tumor stage was 0/1 in 1223(15%), stage 2 in 1088 (13%), stage 3 in 1126 (14%), stage 4 in 2889 (35%) and unknown in 1909 (23%). The CCI was 0-1 in 1059 (13%), 2-3 in 5326 (65%) and ≥ 4 in 1446 (18%), unknown in 404 (5%). Radiation therapy was used in 6058/8235 patients (74%); 4213/5475 (77%) patients age < 70 and 1845/2760 (67%) patients age ≥ 70 years old. On univariate analysis, males (OR 1.6; $P < 0.01$), younger patients age < 70 (OR 1.7; $p < 0.01$), and those with stage 3 (5.8; $P < 0.01$) & stage 4 (OR 6.3; $p < 0.01$) were more likely to receive RT. On multivariate analysis, there was a significant age and stage interaction term ($p < 0.001$); the age effect was different for different stage groups. While the rate of RT was similar in both age groups for stage 1 (OR1.1, $p = 0.65$) & stage 2 patients (OR1.0, $p = 0.74$), patients age ≥ 70 with stage 3 (OR1.4, $p = 0.08$) & stage 4 (OR2.3, $p < .001$) cancers were less likely to receive radiation therapy.

Conclusions: Elderly patients with advanced stage HNC are significantly less likely to receive any radiation therapy than younger patients. Further research is needed to improve the delivery of radiation therapy to elderly patients and understand the barriers involved so that solutions, including development of appropriate dose, volume and fractionation regimens, can be developed.

Author Disclosure: M.E. Giuliani: None. H. Baer: None. B. O'Sullivan: None. L. Le: None. P. Catton: None. A. Hope: None. S. Alibhai: None. H. David: None.

2880

Cyclical Hypofractionated Radiation Therapy for Palliative Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer

N.E. Dunlap, T. Finnegan, N. Bhatt, S. Joseph, C. Perez, R. Redman, C. Silverman, L. Wilson, K. Potts, and J.M. Bumpous; University of Louisville, Louisville, KY

Purpose/Objective(s): Effective palliation for incurable head and neck cancer patients is important. We review our institutional experience using the QUAD SHOT technique.

EP-1287

FEASIBILITY OF CYBERKNIFE BOOST 5-10 GY FOR ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

J. Cvek¹, E. Skacelikova¹, O. Otahal¹, P. Kominek², M. Halamka¹, D. Feltl¹, J. Kubes³

¹University Hospital Ostrava, Department of Oncology, Ostrava, Czech Republic

²University Hospital Ostrava, Department of Otolaryngology, Ostrava, Czech Republic

³University Hospital Bulovka, Department of Radiation Oncology, Prague, Czech Republic

Purpose/Objective: Treatment outcomes of irradiated advanced head and neck cancer are still poor. Fractionation schedules with better conformity of IMRT allow dose escalation, but EQD2 above 80 Gy is difficult. Goal of this study is the feasibility evaluation of stereotactic CyberKnife boost (CyberBoost) 5-10 Gy after fractionated radiotherapy (chemoradiation) for locally advanced, inoperable head and neck cancer.

Materials and Methods: In 2011, 18 patients with locally advanced, inoperable nonmetastatic squamous head and neck cancer (4 nasopharynx, 5 oral cavity, 10 lymphadenopathy N3) were treated with CyberBoost 1x5Gy (9 patients) and 2x5Gy (9 patients) after termination of hyperfractionated accelerated radiotherapy 75 Gy in 5 weeks or after platinum based chemoradiation 70 Gy in 7 weeks. The mean age was 61 years (30-80), Karnofsky performance status 76% (60-90) and mean pretreatment GTV 46 ml (3-94 ml). Dose of 5 Gy for first 9 patients and 10 Gy in 2 fractions for second 9 patients was delivered for PTV (pretreatment GTV with 1 mm margin) with coverage of prescribed dose 95% and conformality index better than 1.2. Boost irradiation was delivered within 2 weeks after fractionated radiotherapy and mean duration of was 37 minutes (16-46 minutes). **Results:** Based on the reports dealing with brachytherapy or CyberKnife boost for nasopharynx carcinoma, we started with the dose level at 5 Gy. Because 9 patients finished treatment with neither increasing grade nor prolongation (>6 weeks) of acute toxicity, we decided to escalate the dose up to 10 Gy divided into 2 fractions. The incidence of toxicity grade 3 of mucosa, pharynx and skin was 28 %, 17 % and 11 %, respectively. Confluent mucositis recovered in all cases within 4 weeks (median 2,6 weeks). Complete regression, partial regression and stable disease were seen 3 months after irradiation in 12 cases (66 %), 4 (22 %) and 2 (11 %); a longer follow-up, however, is needed for more precise treatment response and late toxicity evaluation. **Conclusions:** CyberBoost 5-10 Gy in 1-2 fractions after hyperfractionated accelerated radiotherapy 75 Gy in 5 weeks or platinum based chemoradiation 70Gy in 7 weeks is feasible with short duration and no grade increasing of acute toxicity. Very high conformity of stereotactic robotic radiotherapy allows to deliver dose above 80 Gy. Our results are promising, however a longer follow-up, is needed for precise treatment response and late toxicity evaluation.

EP-1288

OUTCOME OF HIGH DOSE STEREOTACTIC HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN FRAGILE OR ELDERLY PATIENTS WITH LUNG CANCER

J. Jové Teixidó¹, A. Arellano Tolivar¹, M. Caro Gallarín¹, V. Tuset Bertran¹, R. Ballester Alabau¹, A. Mañes García¹, A. Melero Nogués¹, C. Moretones Agut¹, S. Comas Anton¹, E. Luguera Sánchez¹

¹ICO Hospital Germans Trias i Pujol, Radiation Oncology, Badalona, Spain

Purpose/Objective: The purpose of this study is to evaluate the tolerance and suitability of treatment with high dose radiotherapy (RT) fractions for fragile patients (pts) with lung cancer who are not candidates for surgery or chemotherapy (CT) in the daily clinical practice.

Materials and Methods: Thirty-seven pts (35 males and 2 females) and 39 tumors (2 pts received treatment for 2 separate lesions) were treated between April 2007 and December 2011. The median age was 74.3 years (range 51-86). All of them except 2 were pts not suitable for surgery or systemic treatment due to severe limitations on pulmonary function, surgical risk or physical condition that prevented conventional treatment; 2 pts had a second metastatic relapse of previous lung cancer that did not respond to CT. Curative-intent RT was administered twice weekly at doses of 60 Gy in 8 fractions (1 patient), 60 Gy in 5 fractions (1 patient), 56 Gy in 7 fractions (27 pts, 28 lesions), 48 Gy in 6 fractions (2 pts), 45 Gy in 3 fractions (2 pts), 40 Gy in 5 fractions (4 pts) and 16 Gy in 2 fractions (1 patient who could not complete RT). Median RT duration was 21 days (range 10-52).

(range 2-7) were used in most cases. In one patient concurrent erlotinib was maintained. Stage of disease was I in 28 pts (71.8%), II in 4 pts (10.3%), III in 3 pts (7.8%) and IV in 4 pts (pulmonary metastases in 3 pts and pleural metastases in 1 patient). Histology was squamous cell carcinoma in 15 pts (16 lesions), adenocarcinoma in 15 pts (16 lesions), undifferentiated carcinoma in 6 pts and biopsy was not obtained in 1 patient.

Results: Local response was complete remission (CR) in 22 pts (56.4%), partial remission (PR) in 8 pts (20.5%), stable disease (SD) in 6 pts (15.4%), progression of disease in 2 pts (5.1%) and non-evaluable in 1 patient (2.6%). With a median follow-up of 8 months (range 1-51), 18 pts are alive without progression (10 pts in CR, 3 patient in PR, 5 pts with SD), 3 pts are alive with local progression, 1 patient developed metastases with local CR, 7 pts died of other causes (4 pts had CR of their tumors, 2 pts achieved a PR and 1 patient died of respiratory complications before completing RT), and 8 pts died of progression. Overall survival (OS) is 44.1% at 3 years, overall specific survival (OSS) is 68.3% at 3 years, and 3-year disease free-progression survival (DFPS) is 55.9%. In the group of patients without advanced or metastatic disease, 3-year OS, OSS and DFPS are 48.8%, 74.5% and 64.4%, respectively. No treatment-related deaths were registered. Toxicity was limited to local radiologic pneumonitis in nearly all pts and dermatitis in some.

Conclusions: Irradiation of localized lung tumors with high dose RT fractions in fragile pts who are not candidates to other types of therapy allow for good rates of both response and survival, with minimum toxicity and lower treatment period.

EP-1289

EVALUATION OF ACUTE AND LATE TOXICITIES FOR STEREOTACTIC RADIOTHERAPY TREATMENT FOR RECURRENT HIGH-GRADE GLIOMAS

A. Lewandowska¹, K. Adamska¹, D. Jezierska¹, W. Liebert²

¹Greater Poland Cancer Centre, Third Radiation Oncology Unit, Poznan, Poland

²University of Medical Sciences, Department of Neurosurgery, Poznan, Poland

Purpose/Objective: Gliomas are second most common primary brain tumors in adults. That way very important is adequate treatment of them and reduce side effect of this treatment. In our study we analyzed acute and late neurological toxicities in patients suffered from recurrent glioma (WHO grade III/IV) and treated with stereotactic radiotherapy.

Materials and Methods: A total of 31 patients with recurrent gliomas were treated with stereotactic radiotherapy from 2005 to 2011. The patients were primarily treated with Intensity Modulated Radiation Therapy- 79% of patients, conformal radiotherapy- 20% of patients and 3,2% with brachytherapy.

Median dose with External Beam Radiation Therapy was 49,5Gy. The dose of the radiosurgery was tumor size-dependent and ranged from 10 Gy for largest to 20 Gy for smallest tumors. Neurological toxicity, both acute and late, was evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (v.3.0). Analyzed toxicities included: cognitive disturbance, dizziness, memory impairment, sensorial and motor neuropathy, seizure, somnolence, speech impairment, headache, nausea and vomiting. Median follow-up for all patients was 7 months.

Results: The incidences of any acute \geq Grade 2 neurological toxicities were in 16,1% of patients. Any acute neurological toxicities \geq Grade 3 were present in 6,4% of patients. In this study patients mostly suffered from headache and nausea.

Late toxicities were rare because only 16 (51,6%) of patients lived longer than 6 months after radiosurgery. Mostly, the late symptoms from CNS, were caused by relapse.

Conclusions: Neurological toxicities for Stereotactic Radiotherapy occur rarely. This kind of treatment for recurrent gliomas is safe and do not deteriorate the quality of life after hospitalization.

EP-1290

ROBOTIC STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF RECURRENT LUNG CANCERS

M. Cengiz¹, G. Ozyigit¹, M. Gultekin¹, P. Hurmuz¹, G. Yazici¹, D.

Sezen¹, F. Zorlu¹, F. Yildiz¹, F. Akyol¹, M. Gurkaynak¹

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

Purpose/Objective: The aim of this study was to evaluate therapeutic results and treatment toxicity of robotic stereotactic body

Radim Lipina
Petr Matoušek
et al.

TRANSNASAL ENDOSCOPIC SKULL BASE SURGERY

BRAIN TUMOURS AND CSF LEAK



**HEAD
AND NECK
MEDICINE**

Editor: Viktor Chrobok

TOBIÁŠ
2015

Editors:

Assoc. prof. Radim Lipina, M.D., Ph.D.
Petr Matoušek, M.D., Ph.D.

Edition Head and Neck Medicine

Editor: Prof. Viktor Chrobok, M.D., CSc., Ph.D.
Co-editor: Prof. Pavel Komínek, M.D., Ph.D., MBA

Illustrations

PhDr. Josef Bavor

Reviewers of the manuscript:

Assoc. prof. Jiří Náhlovský, M.D., CSc.
Prof. Jan Plzák, M.D., Ph.D.
Assoc. prof. Miroslav Vaverka, M.D., CSc.

Important Note:

It is prohibited to translate or copy this book or its parts by any technology.

© Editor: Viktor Chrobok, 2014
© Text, figures and tables: collective of authors, 2014
Translation © Lenka Čábalová, 2015
Language revision: Věra Topilová, 2015
Illustrations © Josef Bavor, 2013
© Cover: Vladimíra Bičíková, 2009
© Logo of the Edition: Kristýna Pochobradská, 2011
© Tobiáš, 2015

ISBN 978-80-7311-158-8

AUTHORS

Petr Buzrla, M.D.

Institute of Pathology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Ing. Jakub Cvek, M.D., Ph.D.

Department of Oncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Prof. Jan Čáp, M.D., CSc.

Department of Internal Diseases, University Hospital Hradec Králové and Faculty of Medicine Hradec Králové, Charles University in Prague, Czech Republic

Martin Formánek, M.D.

Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Martin Chovanec, M.D., Ph.D.

Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Motol, Prague, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

Prof. Nad'a Jirásková, M.D., Ph.D.

Ophthalmology Department, University Hospital Hradec Králové and Faculty of Medicine Hradec Králové, Charles University in Prague, Czech Republic

Tomáš Krejčí, M.D.

Department of Neurosurgery, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Assoc. prof. Radim Lipina, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

Petr Matoušek, M.D., Ph.D.

Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

22 RADIOSURGICAL TREATMENT

J. Cvek, D. Feltl, L. Knybel, B. Otáhal

- 22.1 Principles of stereotactic radiosurgery
- 22.2 Stereotactic radiosurgery of the pituitary adenomas
- 22.3 Stereotactic radiosurgery of craniopharyngiomas
- 22.4 Stereotactic radiosurgery of meningiomas and other tumours

22.1 PRINCIPLES OF STEREOTACTIC RADIOSURGERY

22.1.1 Radiation and systemic treatment

- *Radiation treatment* is the basic non-surgical modality of treatment of skull base tumours. Due to a very intimate relation of the tumours to nervous structures, mainly the structures of the optic tract, it is necessary to use the modern techniques of the radiosurgery (stereotaxis, brachytherapy) which allow a precise administration of a high dose of radiation (Collins 2006). A single high (ablative) dose of radiation is also convenient due to a frequent radioresistance of the skull base tumours. The one fraction therapy is called stereotactic radiosurgery (SRS), if the total dose is divided into several fractions (typically 2 – 5) we use the term stereotactic ablative radiotherapy (SABR). SABR is suitable mainly in lesions larger than 3 cm in which the SRS can be used only in rare cases. The classical fractionated radiotherapy has a generally low curative potential in these indications but it is possible to use it with a palliative objective.
- *Adverse effects* of the radiotherapy consist of an initial transient growth of the lesion volume due to the post-radiation swelling with corresponding neurologic symptomatology according to the location of the lesion. The post-radiation oedema responds very well to the corticosteroid treatment, in some cases a preventive corticotherapy is suitable. Other adverse effects such as hypopituitarism or optic neuritis are very rare in the case of following the basic rules of the radiation therapy. In rare cases post-radiation mucositis can occur but it does not require a systemic treatment. Induced tumours are also often mentioned as an adverse effect

of the radiotherapy but the increase of cancerogenesis incidence is comparable to perioperative mortality (0.5–0.7%) and is not significant for the decision about the suitable treatment modality.

- *Cytotoxic chemotherapy* does not play a significant role in treatment of skull base tumours, with an exception of the rare pituitary adenocarcinomas. The primary systemic treatment is suppression of the functional adenomas which can be permanent or transient (until the onset of the radiation effect). The suppression treatment is convenient because of the immediate onset of its effect but it is suspected that it can have radioprotective effects and therefore it should be terminated several weeks before the planned radiosurgical procedure. A substitution treatment is indicated in the case of non-functional adenomas by an endocrinologist.

22.1.2 Radiation systems

The most common radiation system for the skull base tumour treatment is the Gamma Knife[®], while the Cyber Knife[®] keeps up with the Gamma Knife[®] recently (Collins 2006). *Brachtherapy*, i.e. intraoperative implantation of a radioisotope emitter ³²P (phosphorus) or ⁹⁰Y (yttrium) into the expansion (especially cystic craniopharyngiomas), is another possibility of precise irradiation. The adjusted linear accelerators with a non-invasive stereotactic frame or a mask do not provide a precise enough targeting and are not generally recommended for this region (Maciunas 1992). There are only a few institutions worldwide that use the proton beam for the stereotactic irradiation because the available sighting or fixation systems are not accurate enough (as in the case of the linear accelerators) but due to a very convenient dose distribution the proton radiation systems could be considered for the treatment of sellar lesions after the technical problems are solved (Amichetti 2012).

The principle of the stereotactic radiation is simple and is based on summation of the radiation beams from many directions (angles) which cover the target volume with a high dose of radiation and create a very steep dose gradient towards the surrounding organs which complies the set volume-dose limits (Table 22.1).

Table 22.1 Volume dose limits.

Optic nerve	maximum dose (dose in 0.2 ml of volume)	10 Gy (8 Gy)
Brain stem	maximum dose (dose in 1 ml of volume)	15 Gy (10 Gy)
Pituitary gland	mean dose	15 Gy

- *Gamma Knife[®]*
Gamma Knife[®] (Elekta, Sweden) (Fig. 22.1) applies the radiation dose by a ⁶⁰Co (cobalt isotope) emitter from several dozen directions by many beams which all point into a single point, the isocenter (Niranjan 2010). If the lesion has an irregular shape it is necessary to use more isocenters and the dose covering the tumour

is given by a superposition of the individual isocenters. An invasive stereotactic frame, fixated to the patient's skull throughout the therapy from focusing to irradiation, ensures the accuracy. The rigid metal frame is fixated to the skull under local anaesthesia with screws and serves for fixation of the head also during the sighting CT and MRI examination. The process of planning is based on cooperation of the physicians and physicists. Primarily the data about tumourous infiltration is entered into the system, then the calculation of the dose distribution with one or more isocenters follows. After the irradiation plan optimisation with sufficient dose gradient towards the risk organs the patient is placed on the radiation table with the head fixated by the stereotactic frame in the same (supine) position as during the sighting CT. The table can be moved into desired positions in order to match the irradiation isocentres in the patient and in the planning system. It is not convenient to leave the stereotactic frame on for longer than several hours, therefore the Gamma knife[®] irradiation is usually single dose which is sometimes a limitation in the case of inconvenient anatomical conditions.

- *Cyber Knife[®]*
Cyber Knife[®] (Accuray, USA) (Fig. 22.2) is used for the same spectrum of diagnosis as the Gamma knife[®] but in contrast, it is able to irradiate the lesions located anywhere in the body. The Gamma knife[®] irradiation takes place in one moment from several directions whereas the Cyber Knife[®] performs a step-by-step irradiation by individual beams which converge into the target volume. The high-energy photon source is located on a robotic arm and can be thus placed into any desired position. Compared to the Gamma knife[®] an invasive frame is not necessary for a submillimeter accuracy; the patient is fixated to the radiation table by a thermoplastic mask (Chang 2003). The micromovements of the head are detected "online" by a system of orthogonal skiascopy during the irradiation and compensated robotically. CT and MRI sighting process and the planning process is very similar to the Gama Knife[®] system. Due to the Cyber Knife's[®] non-invasivity it is possible to fractionate the radiation into several doses in the case of inconvenient anatomical conditions.



Fig. 22.1 Gamma Knife[®]



Fig. 22.2 Cyber Knife[®]

22.2 STEREOTACTIC RADIOSURGERY OF PITUITARY ADENOMAS

There are two aspects important for the right choice of the plan of irradiation – functional capacity of the tumour and its distance from the optic nerve. The relation of the tumour to the brain stem is less critical and the dose limits are not as strict as in the case of the optic nerve. The arteries, cavernous sinus or oculomotor nerves are not a problem for the radiosurgery due to their radioresistance which can be used in irradiation of a tumour residue after the neurosurgical intervention. A maximum effort to spare the healthy part of the pituitary gland is essential, however the substitution treatment is usually necessary after the radiotherapy (Fig. 22.3).

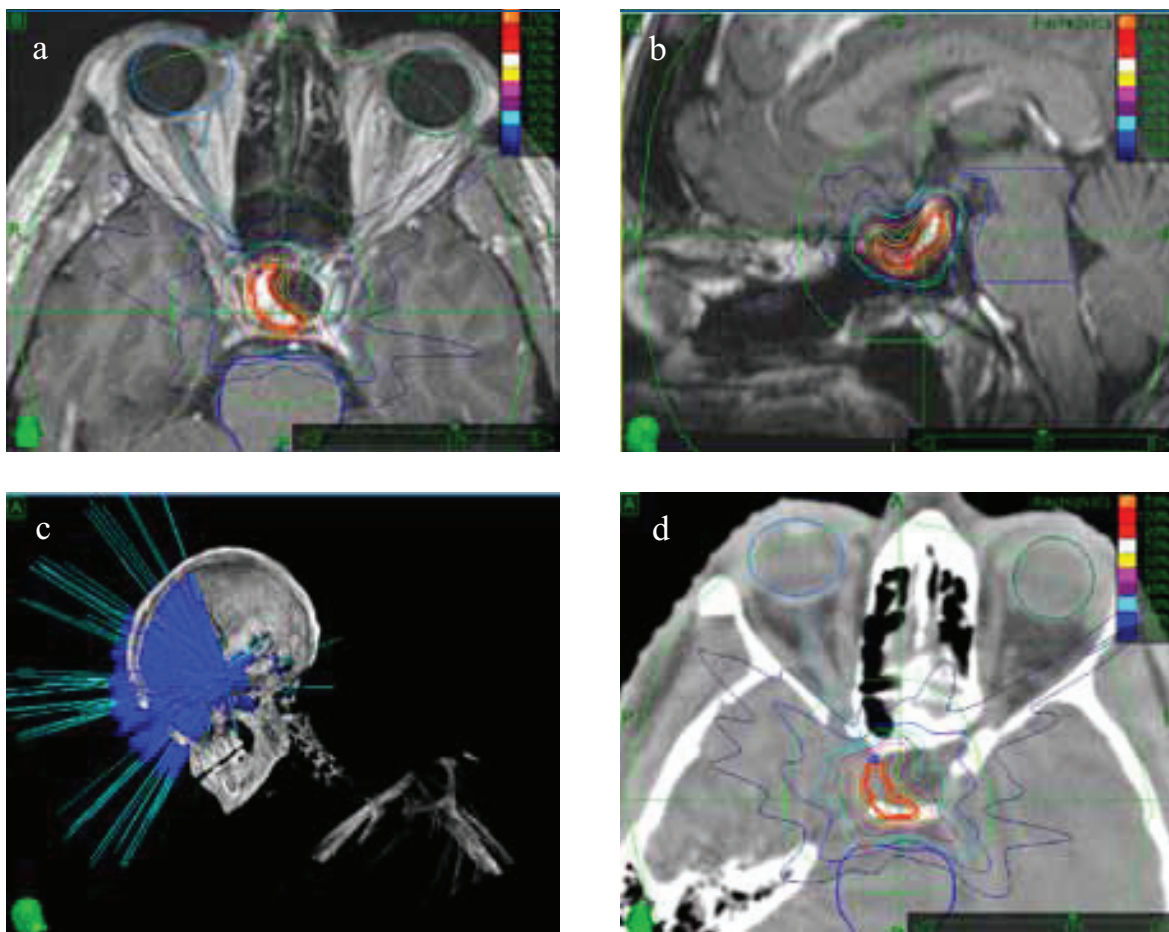


Fig. 22.3 Irradiation plan of a functional adenoma with growth hormone overproduction. Recurrent tumour in the right cavernous sinus after the transnasal endoscopic resection of its parasellar part (a post-operative pseudocysts) according to MRI. Prescribed dose 1x35 Gy corresponding to a 79% isodose.

- *Dosing*

The dose necessary to stop the hypersecretion is significantly higher (35 Gy) than to stop the growth of a non-functional adenoma (<20 Gy), but if the tumour is closer than 1–2 mm to the optic nerve, using a single dose irradiation is often difficult. The dose can be divided into several fractions or it is also possible to

“underradiate” a limited part of the tumour adjacent to the critical structure. The situation is different in patients with a non-functional optic tract in whom it is possible to use a much more aggressive treatment even in the case of inconvenient anatomical conditions. The local control is achieved in 97–100%, the functional control in 40–82%, and with the use of the modern radiosurgical techniques the results correspond with the upper part of the intervals (Liščák 2010, Pollock 2002, Witt 1995). The risk of the optic neuritis with subsequent optic neuropathy is around 1% if the volume-dose limits are not exceeded (Sheehan 2005). Other complications such as the oculomotor nerve dysfunction, carotid stenosis or changes in the temporal lobe are very rare.

22.3 STEREOTACTIC RADIOSURGERY OF CRANIOPHARYNGIOMAS

The biggest problem of the stereotactic radiosurgery planning is that the cystic portion can enlarge the target volume several times and furthermore the response to treatment is usually worse (Niranjan 2010). Therefore it is convenient to reduce the volume of the tumour by a neurosurgery first (aspiration of the cystic part) or to use the brachytherapy. Another problem is the rostral or suprasellar location of the tumour in which the distance from the optic nerve or the chiasm is very low (<1mm). The generally acknowledged dose limits for the craniopharyngioma control are 16–18 Gy (Fig. 22.4).

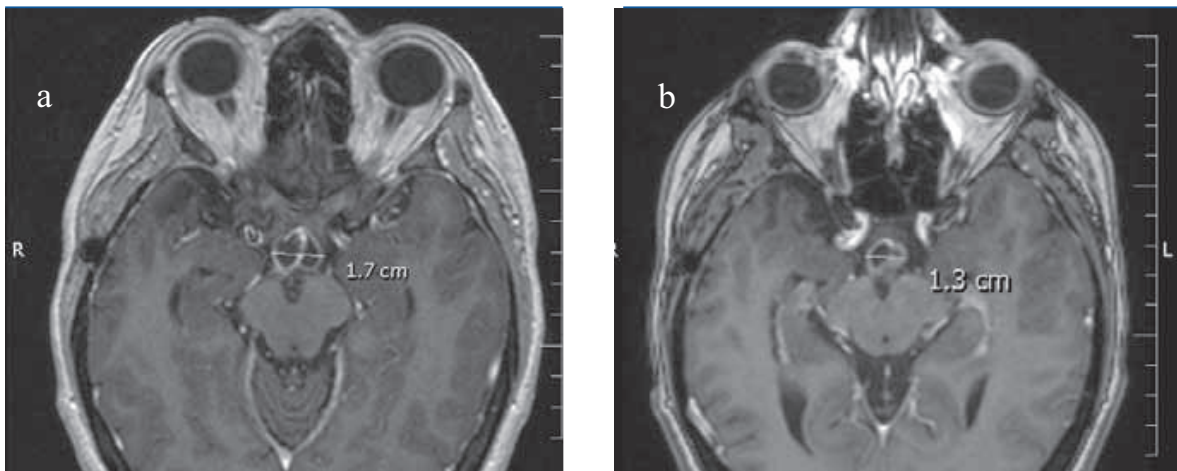


Fig. 22.4 Regression of the craniopharyngioma 6 months after the irradiation: a – before irradiation, b – after irradiation.

The biggest problem of the stereotactic radiosurgery planning is that the cystic portion can enlarge the target volume several times and furthermore the response to treatment is usually worse. Therefore it is convenient to reduce the volume of the tumour by a neurosurgery first (aspiration of the cystic part) or to use the brachytherapy.

22.4 STEREOTACTIC RADIOSURGERY OF MENINGIOMAS AND OTHER TUMOURS

The typical meningiomas are benign, one of the most common intracranial tumours, but only a small number originate in the sellar region. The objective of the radiosurgery is the growth arrest or reduction of the tumour volume (Colombo 2009, Petti 2006) which can be achieved with a lower dose of radiation – 14 Gy and less (Fig. 22.5). If the meningioma grows around the optic nerve it is convenient to divide the dose into several fractions (3x7 Gy, 5x5 Gy).

The other tumours (sarcomas, chordomas) are relatively rare and have various biological features. The irradiation planning is based on the same principles as described above.

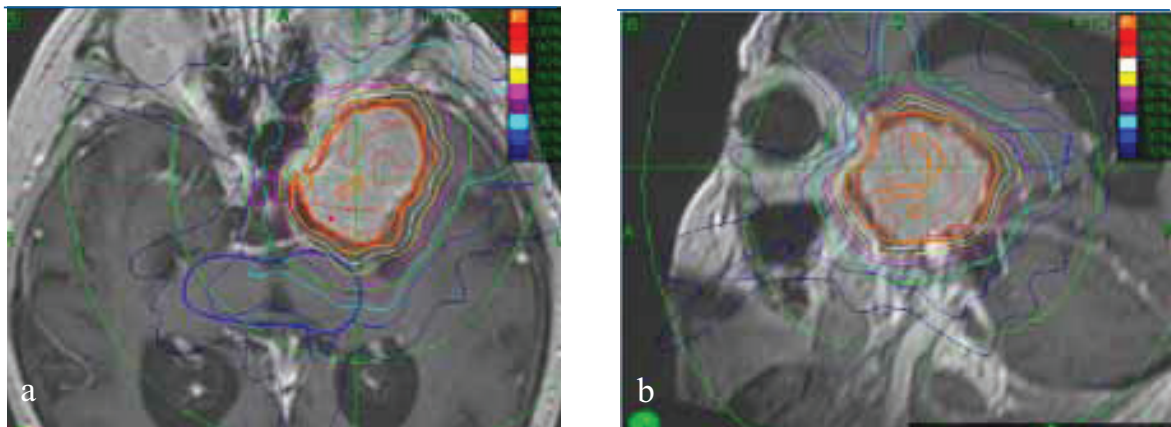


Fig. 22.5 Irradiation plan of a meningioma. Recurrent tumour 4 years after the resection after the surgery. Prescribed dose 2x10 Gy corresponding to a 78% isodose.

Proton irradiation

The physical properties of the proton beam make it possible to form a very steep dose gradient and therefore the “protons” are a very promising field of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. The available technology of the proton centres however provides only limited possibilities to create a good irradiation plan for small target volumes which are furthermore often located in regions with a high tissue inhomogeneity (sphenoid sinus etc.). The suboptimal accuracy of the patient’s positioning is a major setback and prevents a wider indication of the “protons” as the stereotactic modality for the sellar region. In the case of larger lesions of the skull base, without an intimate relation to the brain stem and especially the optic tract, it is possible to use the proton radiation and the best results are achieved in the case of chordomas.

Summary

- The primary non-surgical treatment of non-pituitary skull base tumours is the radiosurgery.
- In the case of pituitary adenomas the radiosurgery is an alternative or a complementary method after the surgical or pharmacological treatment.
- There are two aspects important for the right choice of the plan of irradiation – functional capacity of the tumour and its distance from the optic nerve.
- The most frequent adverse effect of the radiation therapy is a transient increase of the tumour volume with corresponding topical neurologic symptomatology.



Atlas cílových objemů v radioterapii

Lukáš Molenda, Jakub Cvek

Úvod

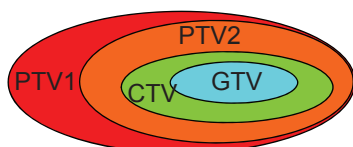
Nádorová onemocnění představují v současné době značný medicínský problém. Některým ze zhoubných novotvarů onemocní v průběhu svého života každý třetí obyvatel civilizované části světa, a každý čtvrtý pak tomuto onemocnění podlehně. Radioterapie zaujímá prominentní postavení mezi neoperačními protinádorovými postupy. Moderní léčba zářením se vyznačuje vysokou efektivitou a relativně nízkou toxicitou, na druhou stranu se však jedná o terapii značně náchylnou na kvalitu provedení. Vedle dobré znalosti radiobiologie je k dobrému léčebnému efektu nutná správná definice cílového objemu, tedy oblasti vystavené vysoké dávce záření. Uvedená publikace je určena především pregraduálním studentům všeobecného lékařství, nicméně věříme, že zejména kapitoly věnované stereotaktickému ozáření mohou být přínosem i pro lékaře v postgraduální přípravě k získání specializované způsobilosti v oboru radiační onkologie.

Do této elektronické publikace jsme vybrali 40 příkladů nádorového onemocnění léčených zevní radioterapií (3D brachyterapie zaznamenává v posledních letech prudký rozvoj, ale tato problematika přesahuje kapacitní možnosti). Uvedené cílové objemy nepředstavují nádorová onemocnění ani s největší incidencí ani s nejmladnějším průběhem. Rovnoměrným pokrytím anatomických lokalit jsme chtěli čtenáře seznámit s typickými aspekty radiační léčby jednotlivých oblastí. Pro lepší přehlednost jsme všechny příklady cílových objemů rozdělili do čtyř hlavních anatomických podskupin, každému případu jsme pak věnovali 5 stran.

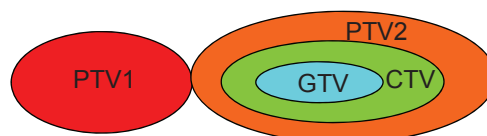
Základem pro definici cílových objemů je zaměření pomocí CT (počítačového tomografu). Je-li výhodné využít fúze obrazu z MRI (nukleární magnetická rezonance), je uvedena i její příslušná sekvence.

Po formální stránce se definici cílových objemů věnují doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Nejmenším cílovým objemem je GTV (Gross Tumor Volume), který odpovídá makroskopické nádorové infiltraci. Mikroskopické šíření nádoru není pochopitelně na těchto 3D zobrazeních patrné, a proto byl zaveden objem CTV (Clinical Target Volume), který vznikne z GTV expanzí o několik milimetrů. Posledním ze základních cílových objemů je PTV (Planning Target Volume), který v sobě kromě CTV zahrnuje všechny nejistoty v průběhu celého plánování i vlastní aplikace radioterapie. PTV je proto oblastí, do které je potřeba dodat tumoricidní dávku záření.

Způsoby rozdělení cílového objemu na oblasti s rozdílnou dávkou záření



Technika postupného zmenšování polí
(PTV2 je podmnožinou PTV1)



Technika simultánního integrovaného boostu
(PTV2 a PTV1 jsou množiny disjunktní)

Potřebná dávka záření se stanovuje nejen s ohledem na citlivost nádorových buněk k záření, ale záleží také na předpokládaném počtu nádorových buněk v léčené oblasti. Tento aspekt pak někdy vede s ohledem na minimalizaci nežádoucích účinků k rozdělení cílového objemu na dvě části (elektivní PTV1 s dávkou okolo 50 Gy a PTV2 s dávkovou eskalací 70 Gy a výše).

Ruku v ruce s definicí cílového objemu jde samozřejmě i zakreslení okolních orgánů, kterým při ozáření na základě špatného ozařovacího plánu hrozí radiční poškození. Tyto orgány jsou označeny velkými písmeny a odpovídají anglickému názvu. Další struktury radiologické anatomie důležité z hlediska definice cílového objemu jsou uvedeny písmeny malými a odpovídají latinské nomenklatuře.

3

Zhoubná onemocnění tvoří velmi různorodou skupinu onemocnění s výrazně odlišným biologickým chováním i citlivostí k protinádorové terapii. Aby byla léčba každému pacientovi „šitá na míru“, je používáno větší množství prognostických a prediktivních faktorů. Tyto skórovací systémy však přesahují rámec této publikace, i když ve vybraných případech je alespoň staging dle TNM klasifikace (cTNM – dle klinického či paraklinického nálezu, pTNM – patologické zhodnocení po resekčním výkonu) a/nebo stupeň diferenciací (grading) histopatologického nálezu uveden.



Elekta Synergy – přístroj pro konformní frakcionovanou radioterapii



CyberKnife – přístroj pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii

4

Seznam kritických orgánů

BRAIN (MOZEK)	B	KIDNEY (LEDVINA)	K
BLADDER URINARY (MOČOVÝ MĚCHÝŘ)	BU	LARYNX (HRTAN)	LX
BRONCHUS (PRŮDUŠKA)	BR	EYE LENS (OČNÍ ČOČKA)	EL
BRAINSTEM (MOZKOVÝ KMEN)	BS	LIVER (JÁTRA)	LI
BULBUS PENIS (TOPOŘIVÉ TĚLESO)	BP	LUNG (PLÍCE)	L
CAUDA EQUINA (CHVOST VLÁKEN)	CE	OPTIC PATHWAY (OPTICKÁ DRÁHA)	OP
COCHLEA (HLEMÝŽĎ)	C	ORAL CAVITY (DUTINA ÚSTNÍ)	OC
CILIARY BODY (ŘASNATÉ TĚLÍSKO)	CB	PAROTID GLAND (PŘÍUŠNÍ ŽLÁZA)	PG
ESOPHAGUS	E	RECTUM (KONEČNÍK)	R
EYEBALL (OČNÍ KOULE)	EB	SPINAL CORD (MÍCHA)	SC
HEART (SRDCE)	H	STOMACH (ŽALUDEK)	S
INTESTINE (STŘEVNÍ KLIČKY)	I	TRACHEA (PRŮDUŠNICE)	T

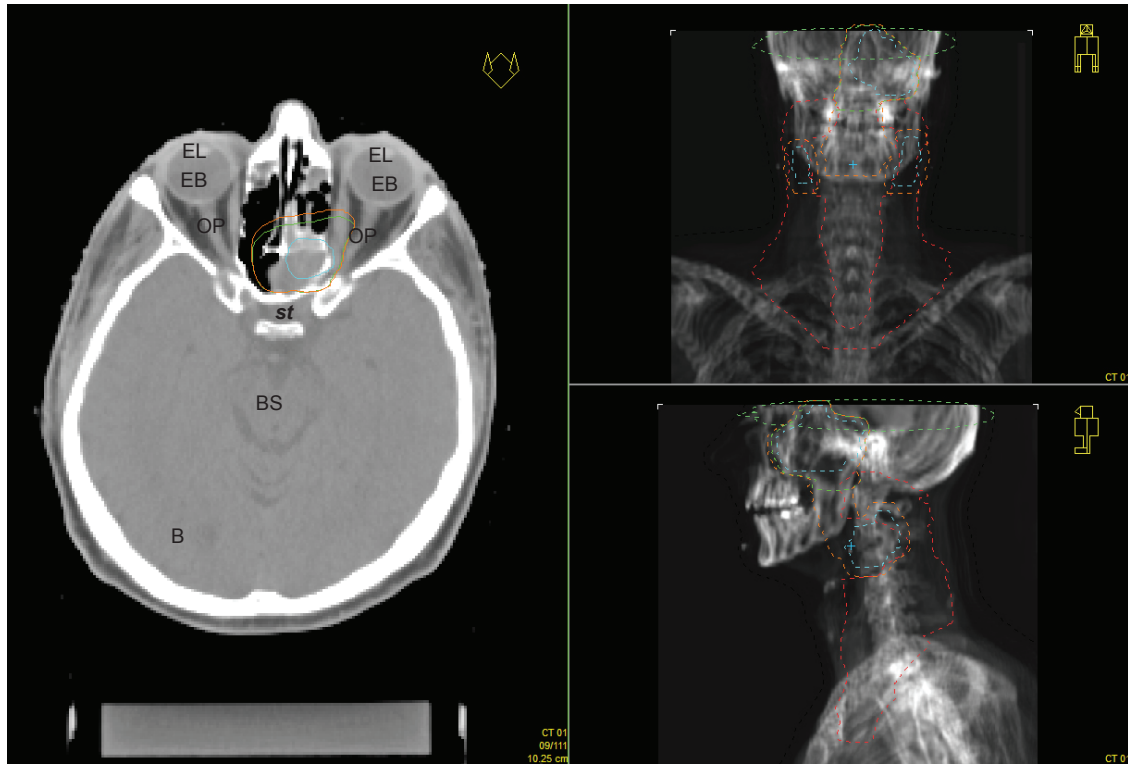
5

Seznam anatomických struktur

aa	aorta ascendens	mld	musculus latissimus dorsi	pdd	pars descendens duodeni
aab	aorta abdominalis	mls	musculus levator scapulae	ppl	processus pterygoideus lateralis
abc	arteria brachyocephalica	moi	musculus obturatorius internus	ss	sinus sphenoidalis
acc	arteria carotis communis	mp	musculus psoas (major et minor)	st	sella turcica
ad	aorta descendens	mpe	musculus pectineus	ti	tuber ischiadicum
aic	arteria iliaca communis	mpl	musculus pterygoideus lateralis	tp	truncus pulmonalis
aie	arteria iliaca externa	mpm	musculus pterygoideus medialis	vbc	vena brachyocephalica
aia	arteria iliaca interna	mpma	musculus pectoralis major	vci	vena cava inferior
al	arteria lienalis	mpmi	musculus pectoralis minor	vcs	vena cava superior
ams	arteria mesenterica superior	mra	musculus rectus abdominis	vic	vena iliaca communis
ap	arteria pulmonalis	msa	musculus serratus anterior	vie	vena iliaca externa
as	arteria subclavia	mscm	musculus sternocleidomastoideus	vii	vena iliaca interna
mbb	musculus biceps brachii	mss	musculus subscapularis	vji	vena jugularis interna
md	musculus deltoideus	mt	musculus trapezius	vms	vena mesenterica superior
mgm	musculus gluteus maximus	mtm	musculus teres minor	vr	vena renalis
mi	musculus iliacus	oh	os hyoideum	vs	vena splenica

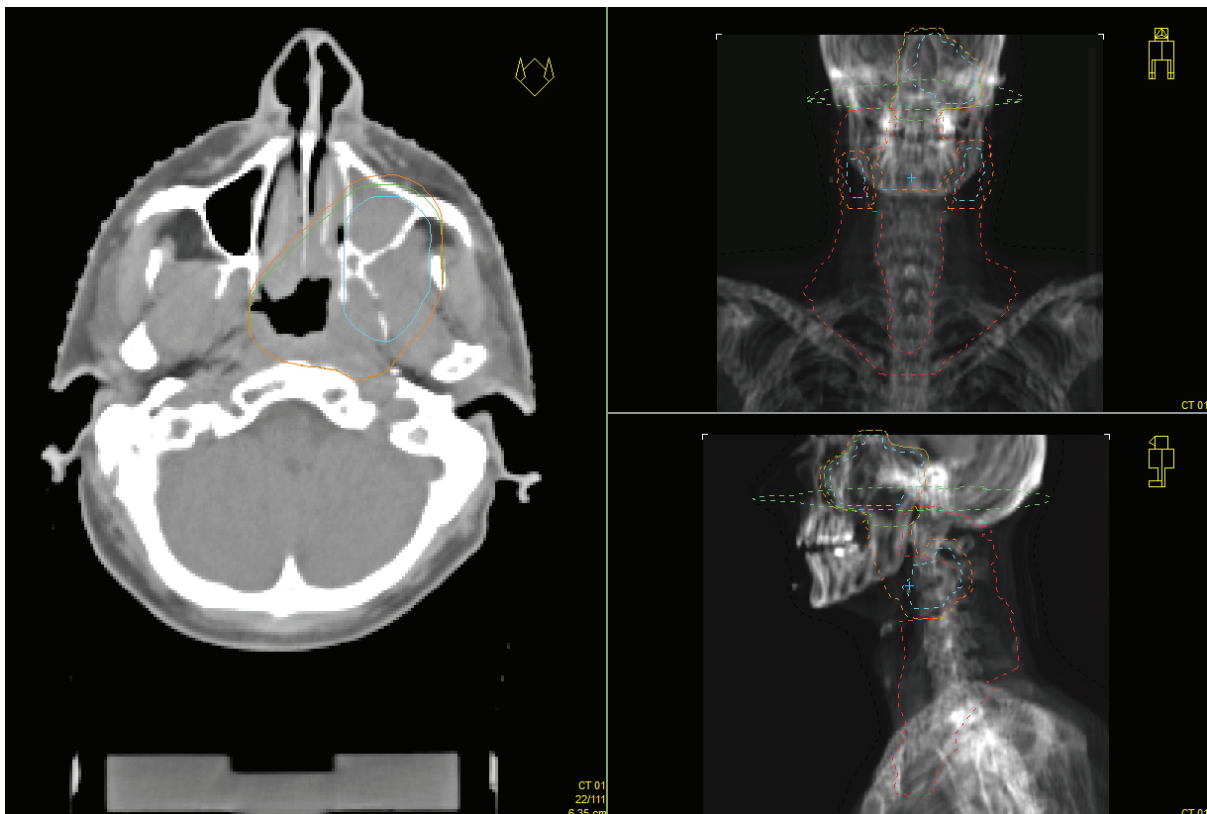
6

Nediferencovaný karcinom nosohltanu s krční lymfadenopatií, cT3N2cM0



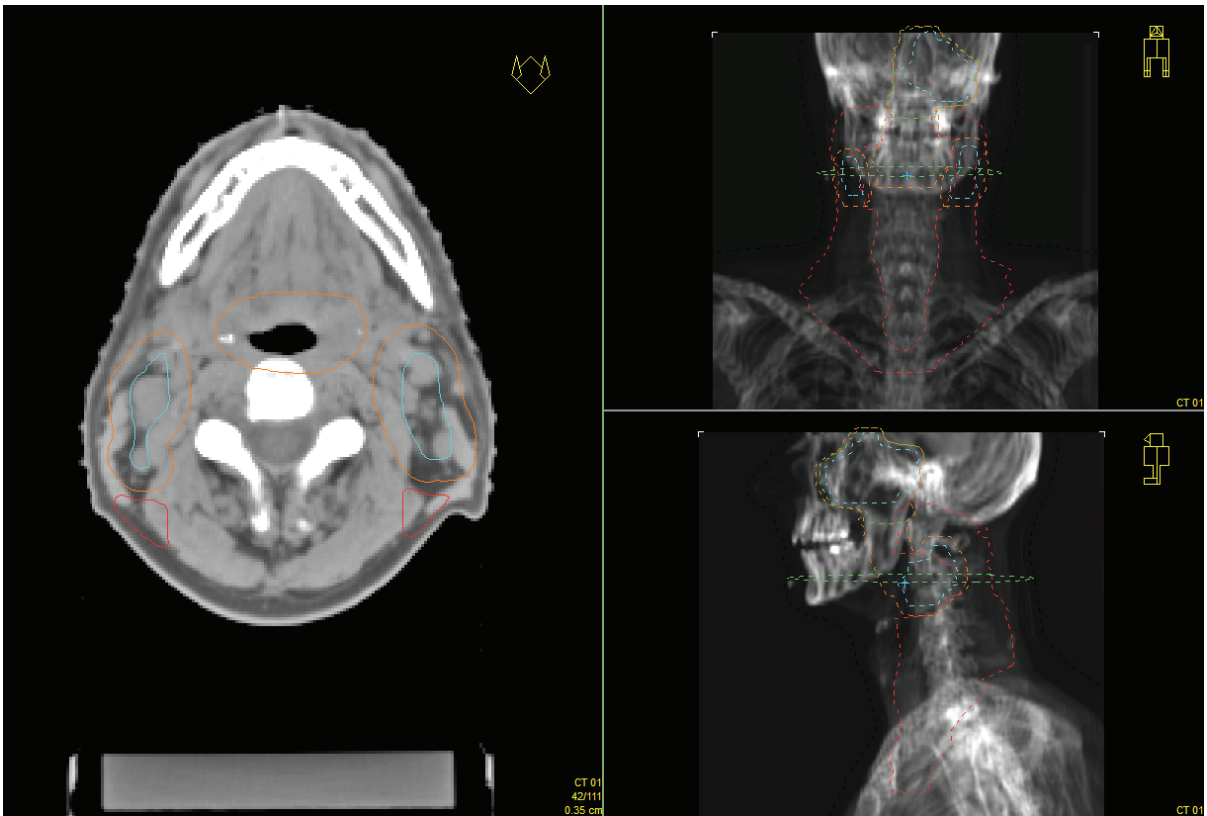
7

Kurativní radioterapie: nosohltan s lymfadenopatií 70 Gy, krční lymfatické uzliny 56 Gy / 35 frakcí / 7 týdnů

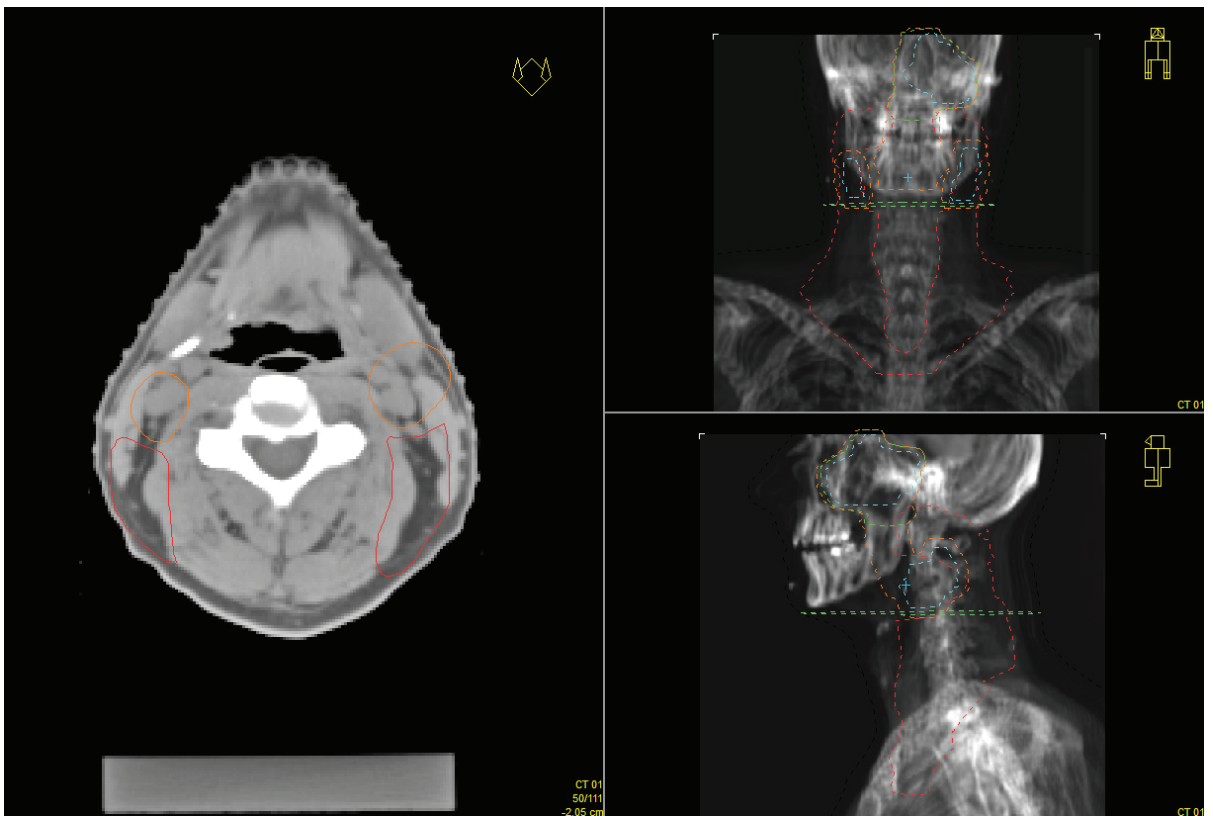


8





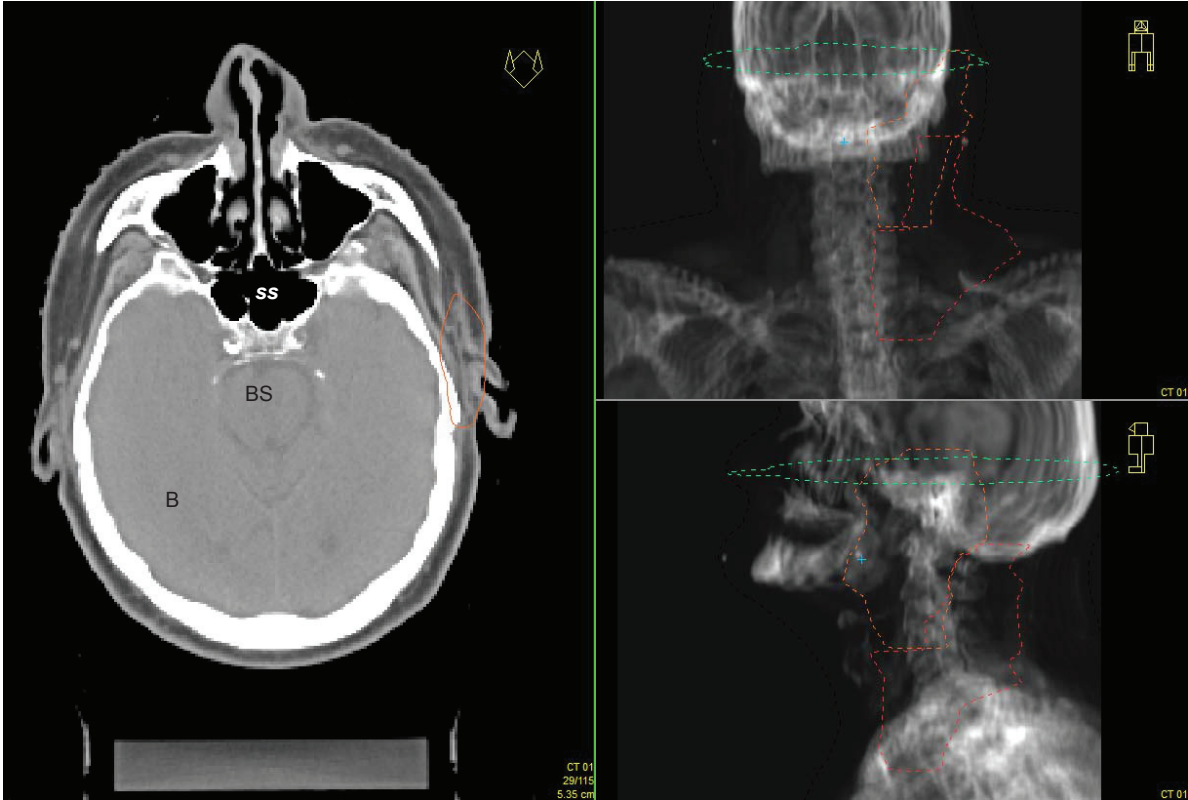
9



10

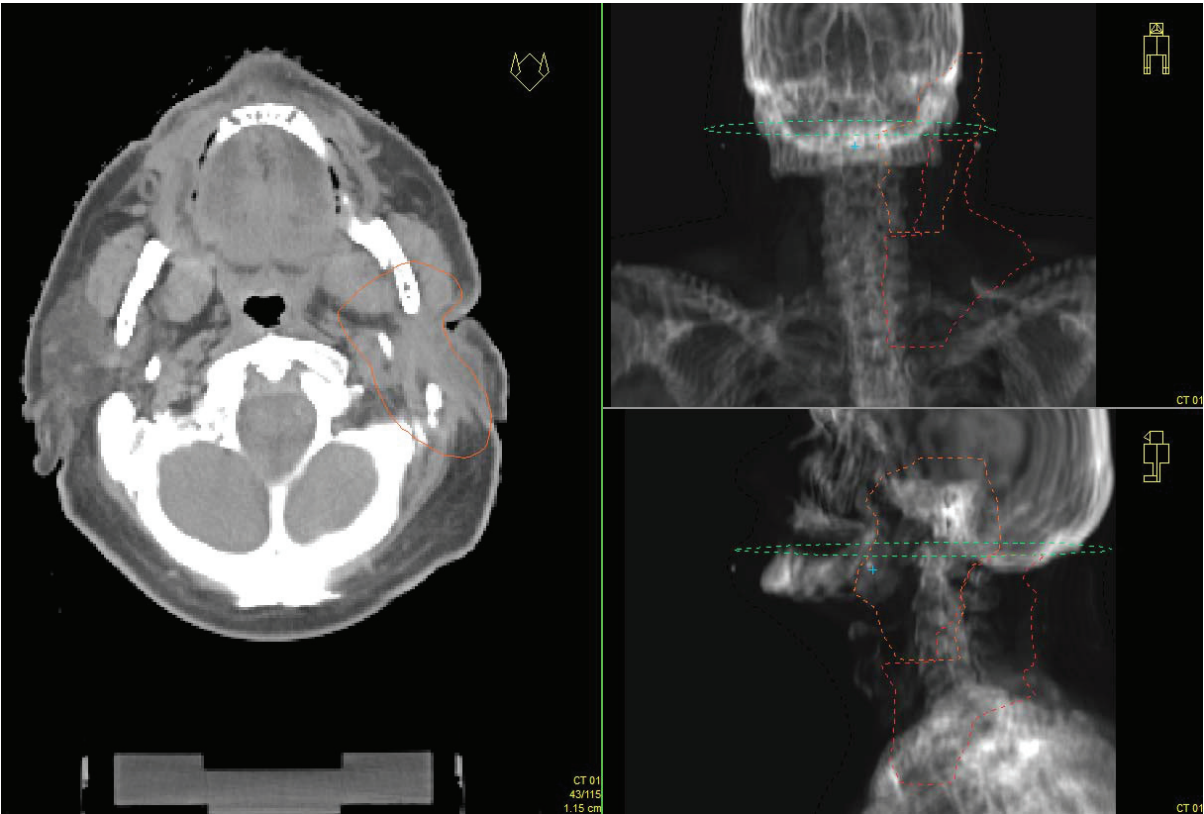


Středně diferencovaný adenokarcinom průšší žlázy vlevo, pT3N1 cM0



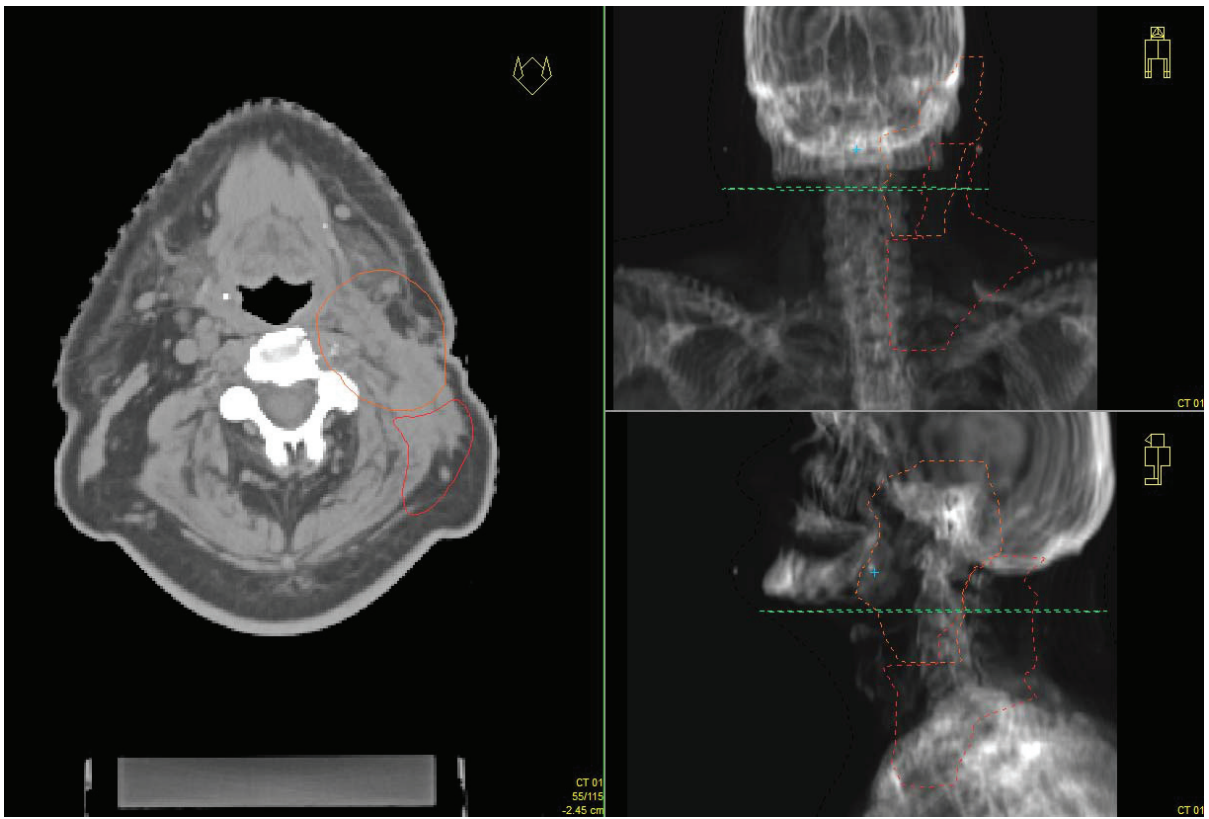
11

Pooperační radioterapie: lůžko tumorózní infiltrace 70 Gy, krční lymfatické uzliny ipsilaterální 56 Gy / 35 frakcí / 7 týdnů

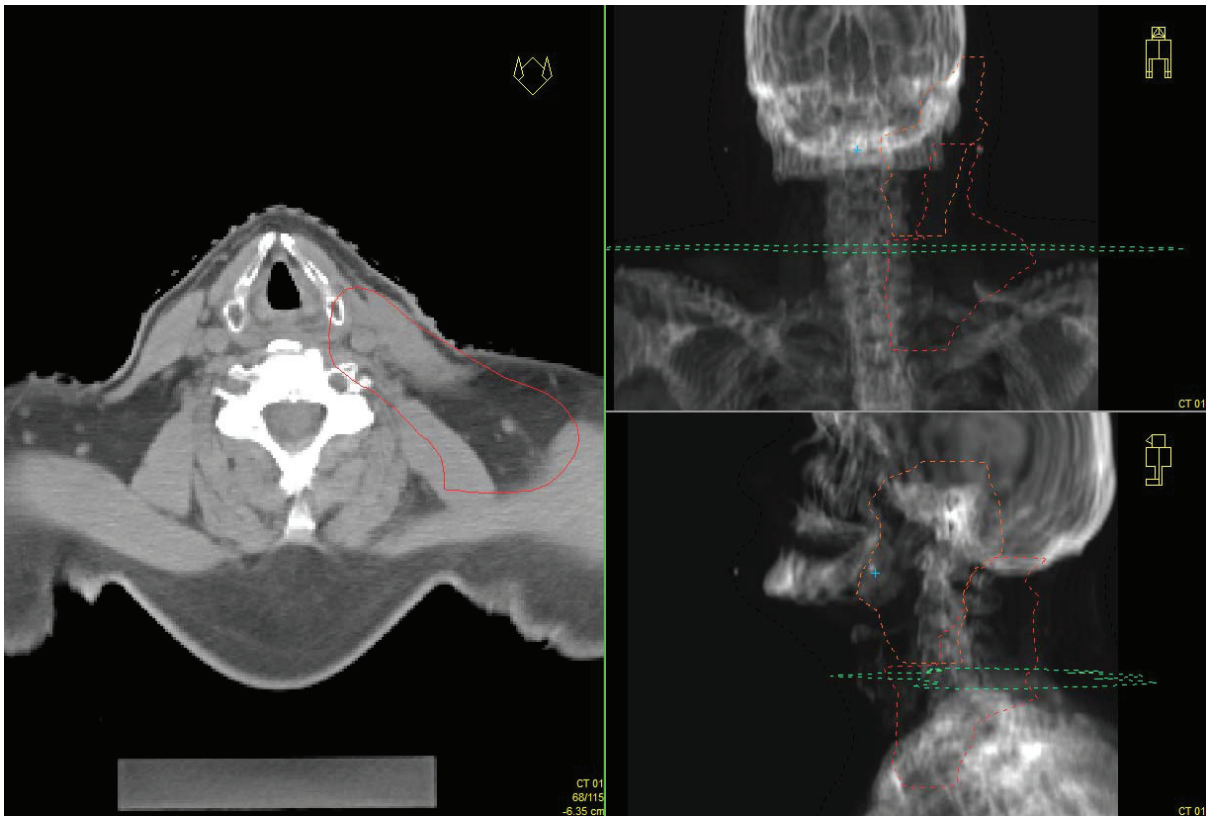


12





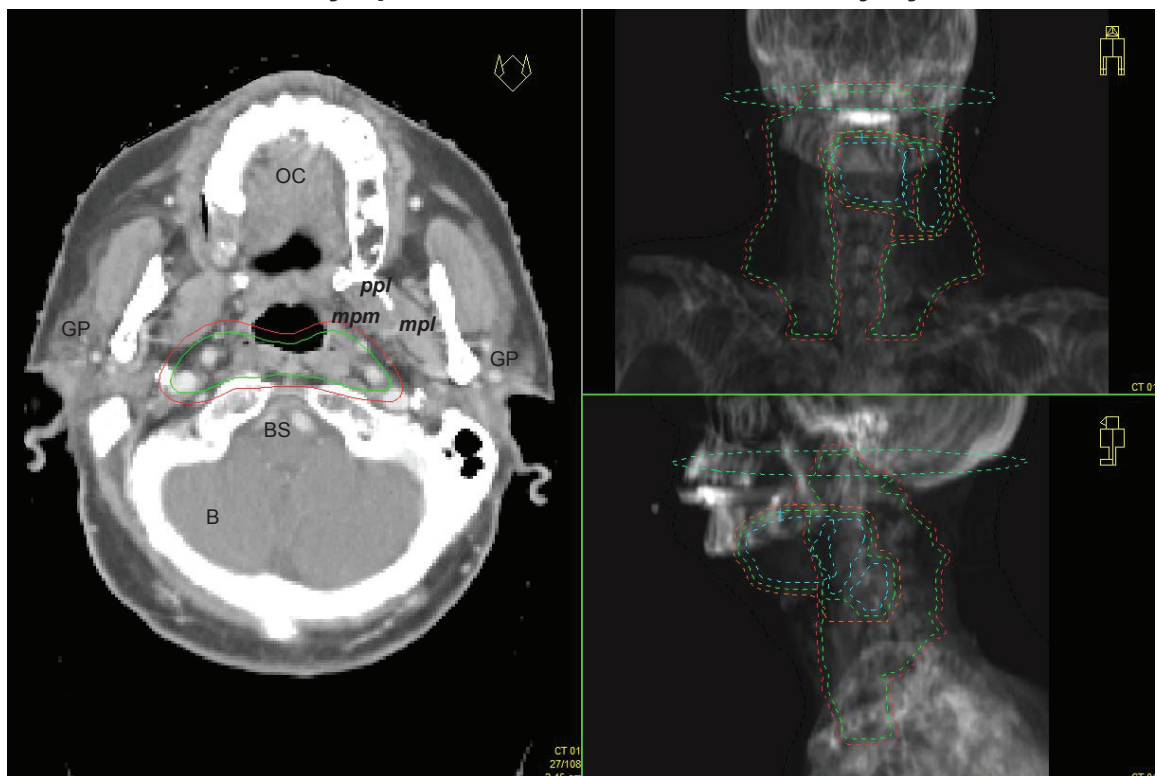
13



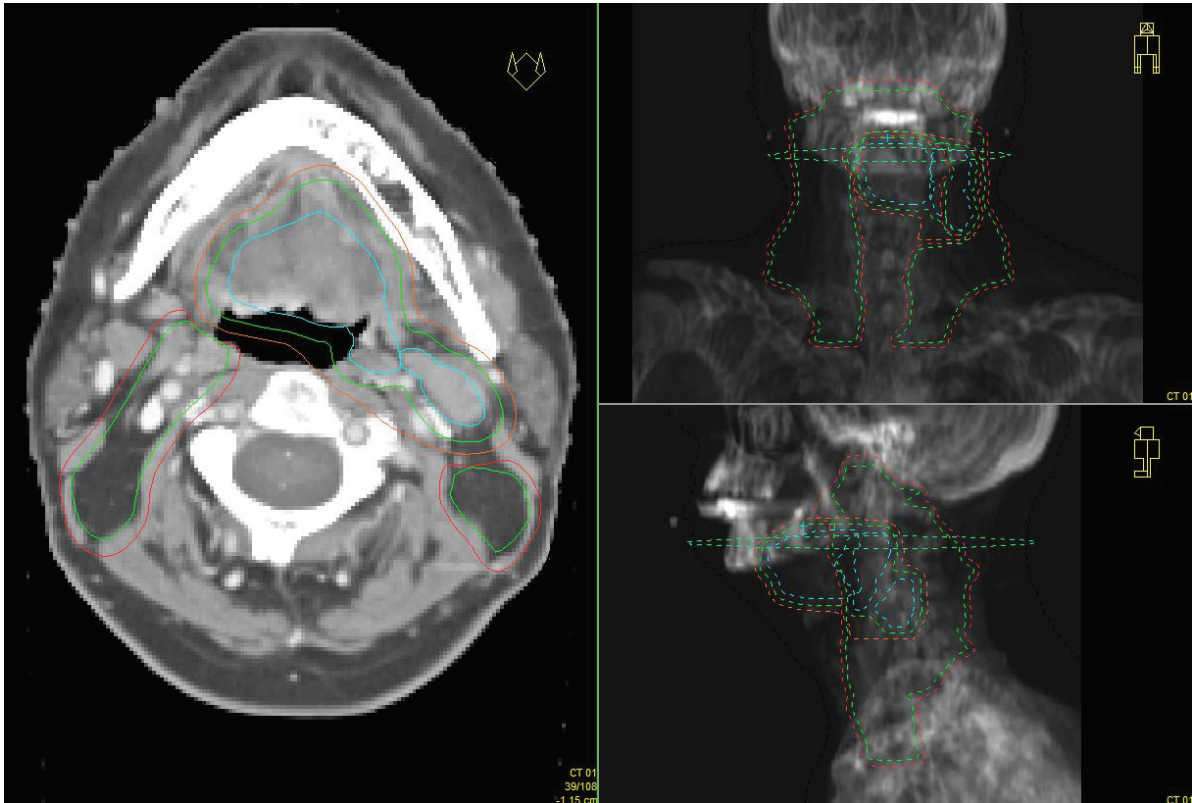
14



Dobře diferencovaný epidermoidní karcinom kořene jazyka, cT3N2bM0

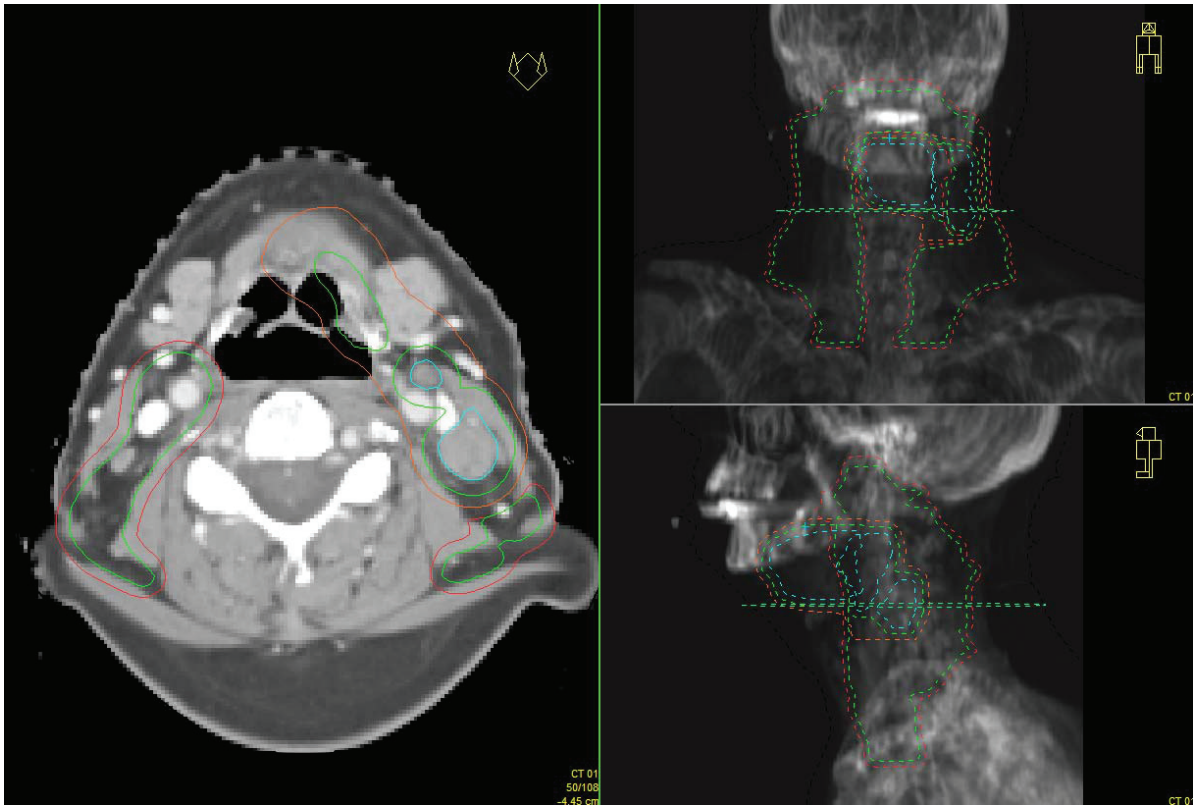


15 **Kurativní radioterapie:** tumorosní infiltrace s lymfadenopatií 70 Gy, krční lymfatické uzliny 55 Gy / 50 frakcí / 5 týdnů, hyperfrakcionovaně 2 x denně

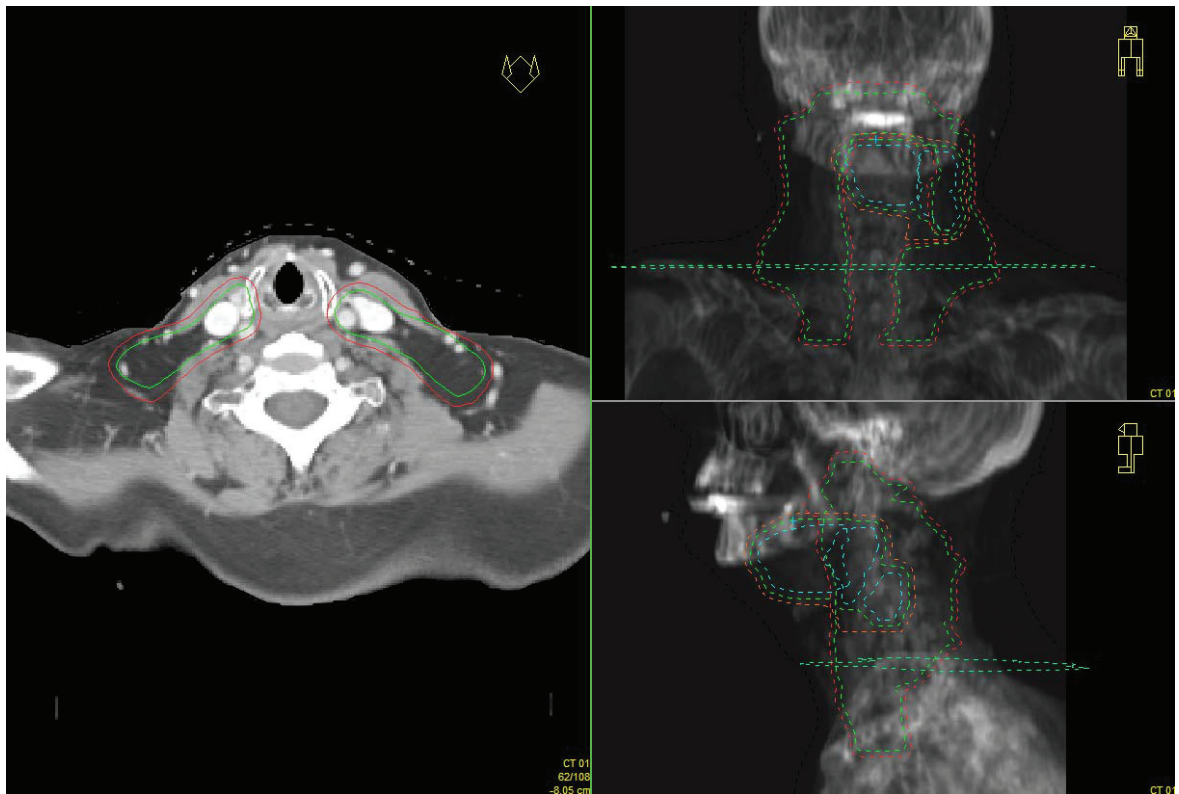


16





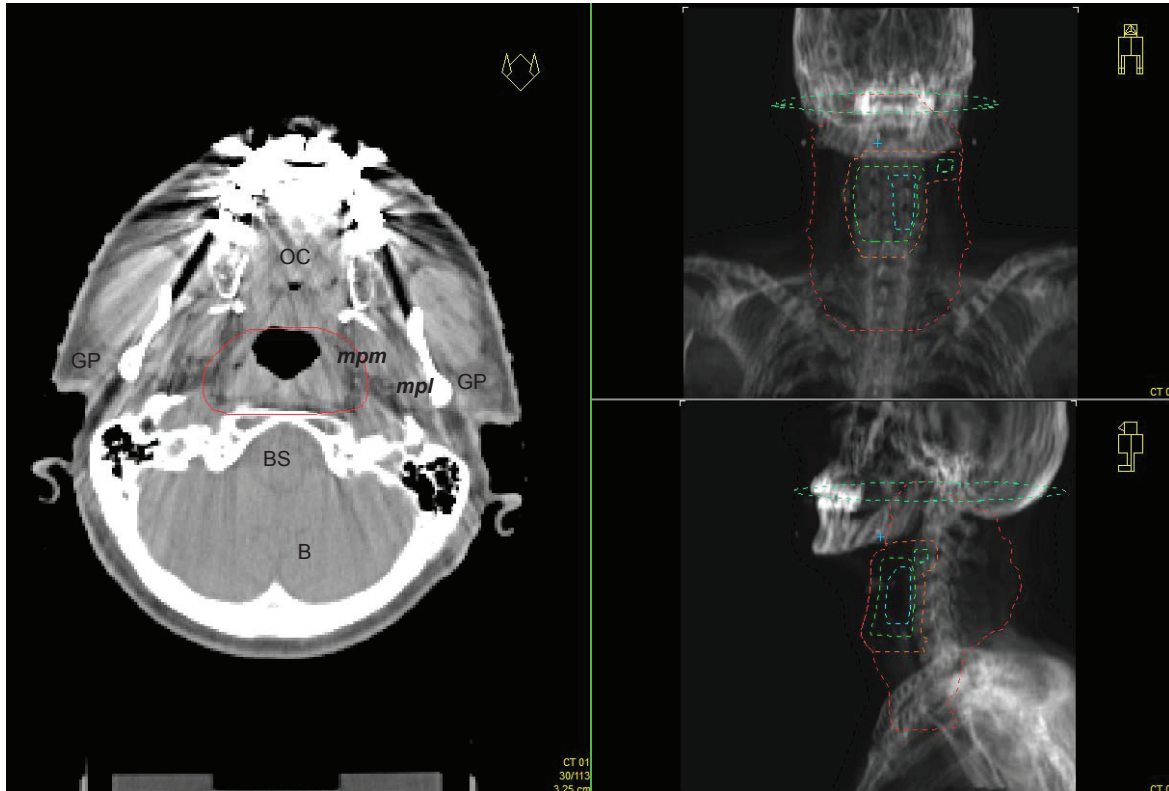
17



18

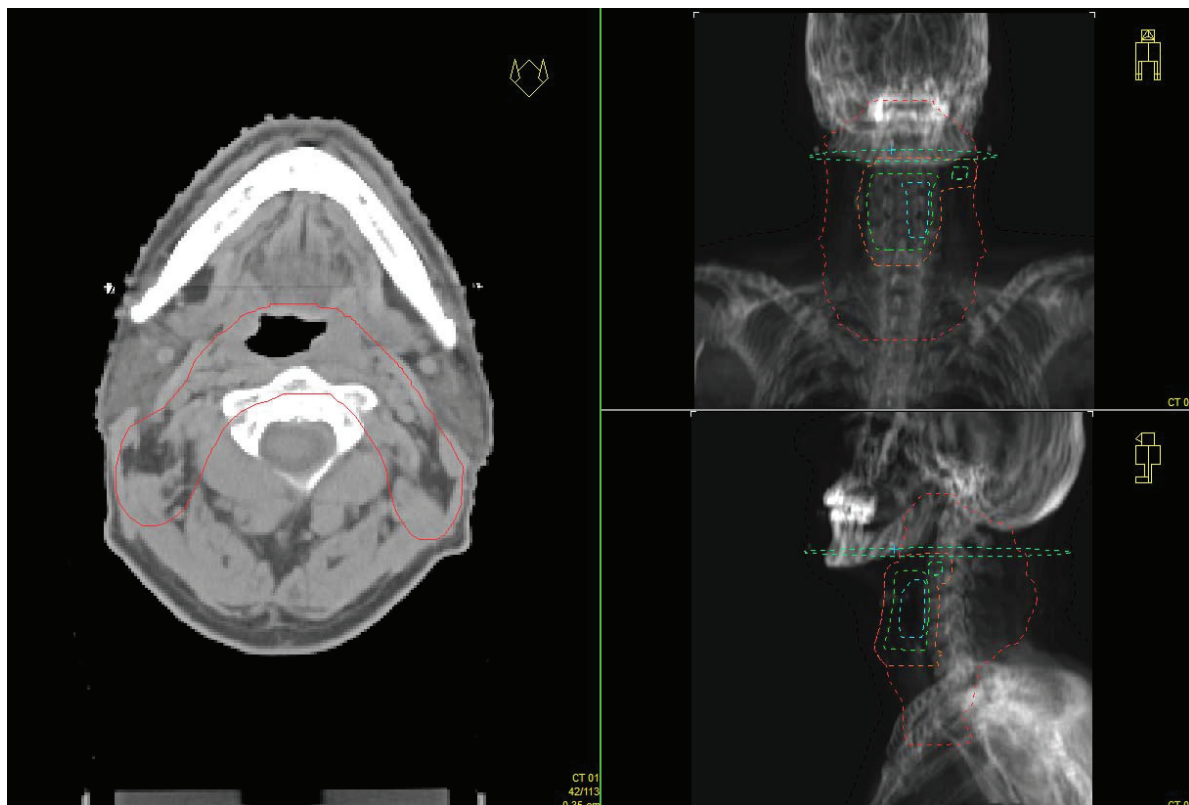


Středně diferencovaný epidermoidní karcinom hypofaryngu, cT2N1M0



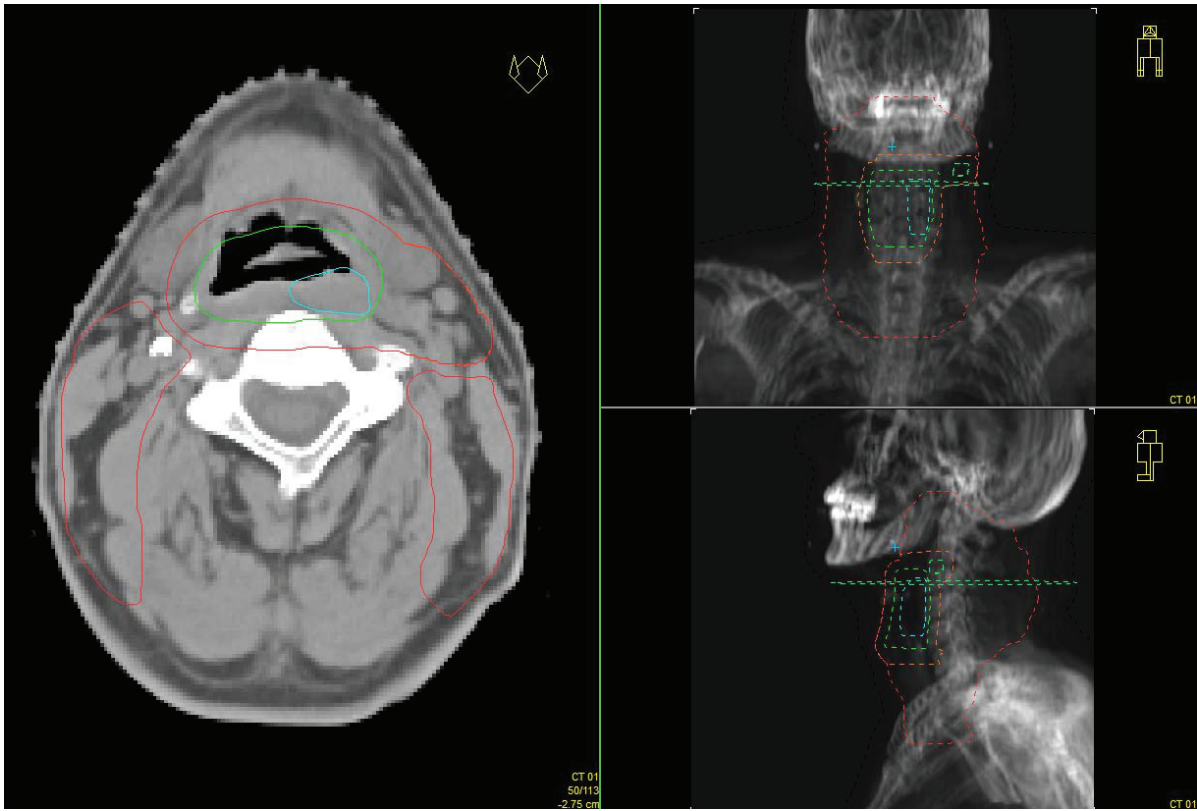
19

Kurativní radioterapie: hypofarynx s lymfadenopatií 70 Gy, krční lymfatické uzliny 55 Gy / 50 frakcí / 5 týdnů, hyperfrakcionovaně 2 x denně

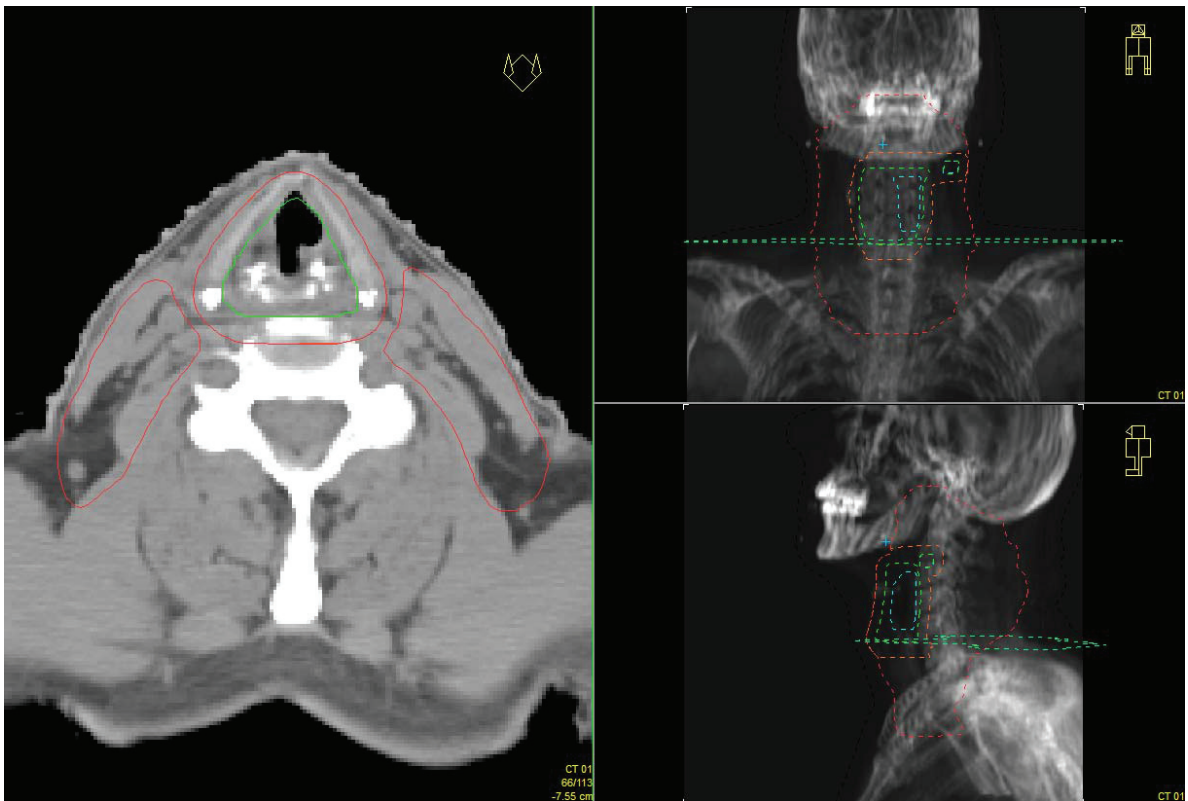


20





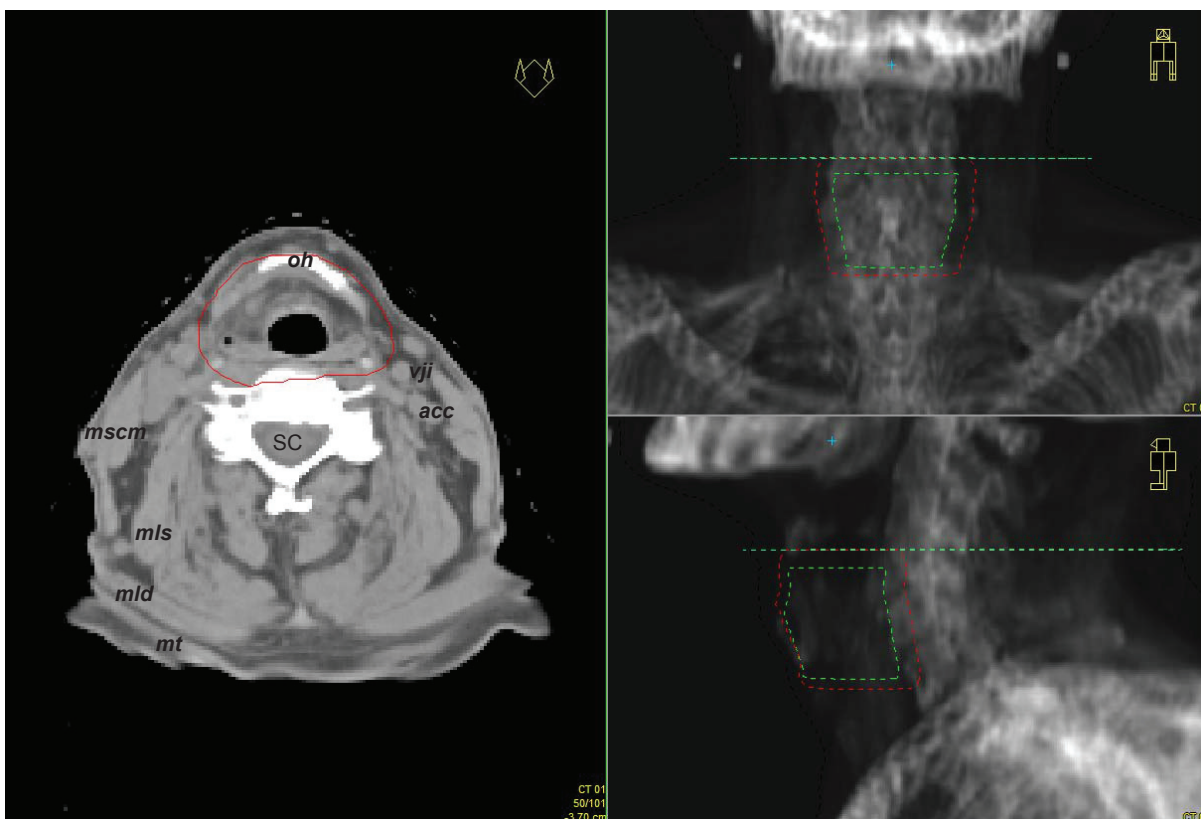
21



22

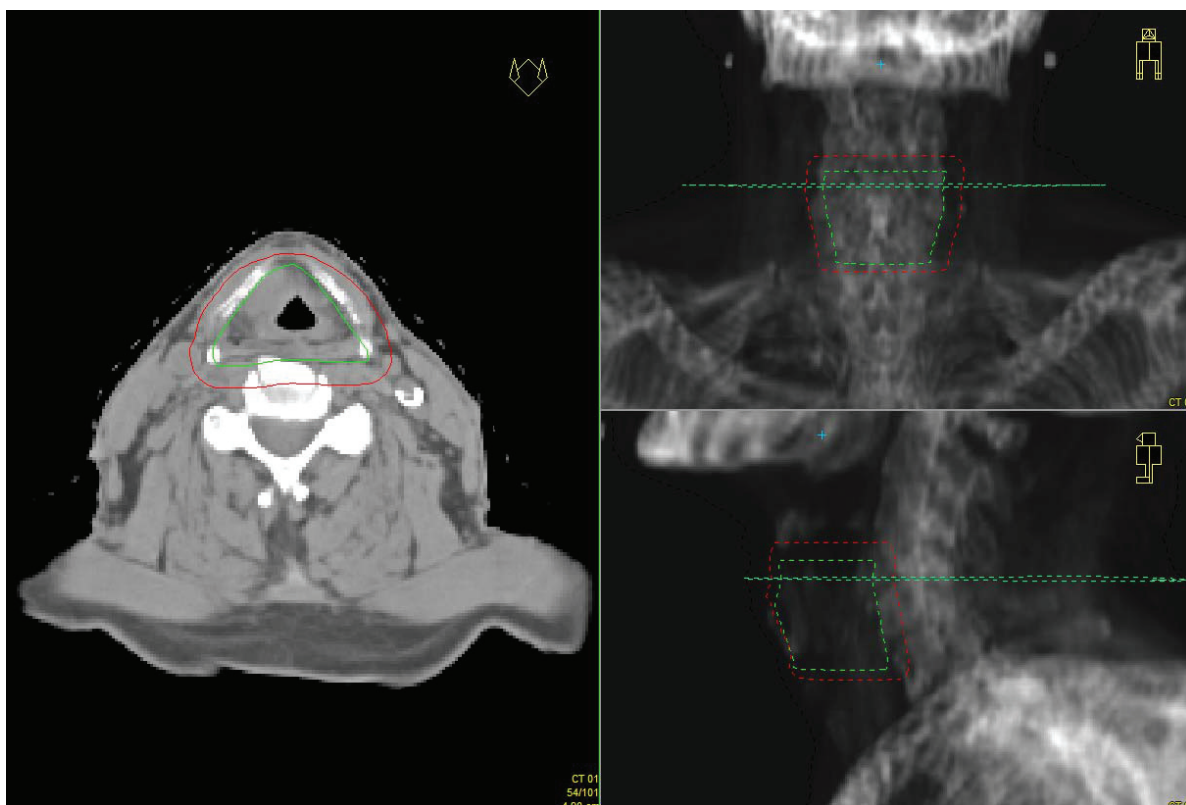


Dobře diferencovaný karcinom hrtanu, hlasivka vlevo, T1aN0M0



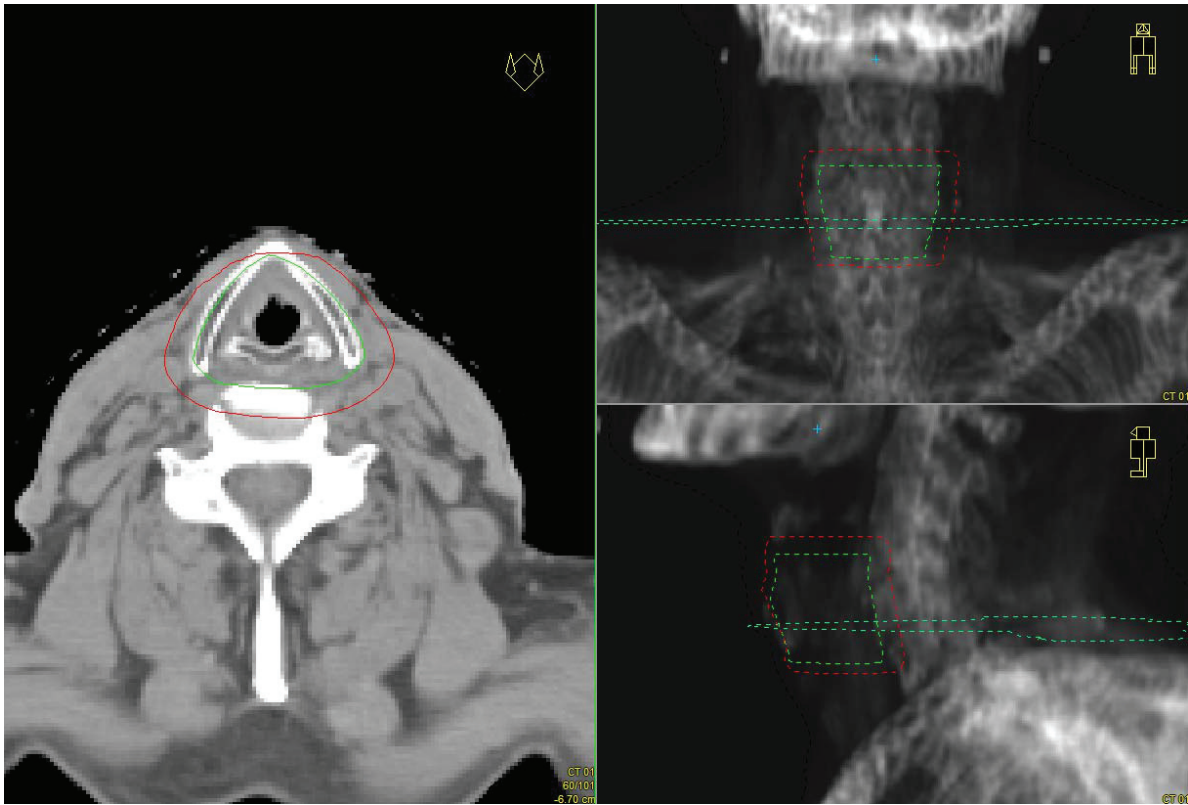
23

Kurativní radioterapie: 55 Gy / 20 frakcí / 4 týdny

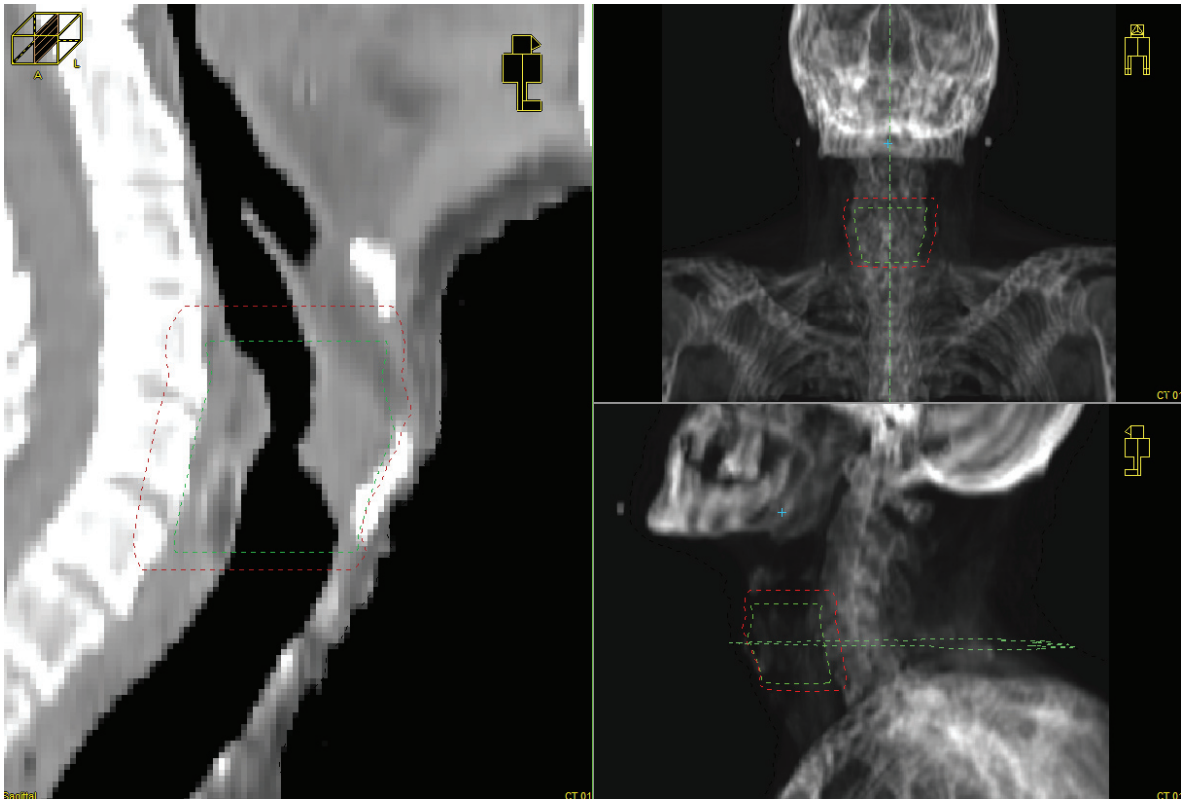


24





25



26



Kombinace radioterapie se systémovou léčbou

V nerandomizované studii “Hyperfrakcionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokočilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I” bylo léčeno 13 pacientů s nemetastatickým nádorem hlavy krku IV stádia s mediánem tumorosní infiltrace 72 ml. 5 pacientů obdrželo celkovou dávku 70 Gy á 1,4 Gy, 5 pacientů 72,5 Gy á 1,45 Gy a 3 pacienti 75 Gy á 1,5 Gy, konkomitantní aplikace cetuximabu probíhala dle standardního dávkovacího schématu. Akutní toxicitu stupně č. 3 vykazalo 51% pacientů v oblasti sliznic dutiny ústní nebo hltanu a žádný pacient se nemanifestoval výraznou kožní toxicitou. Při dávkách 75Gy/5 týdnů byla u dvou pacientů zaznamenána excesivní toxicita ve smyslu akutní periferní paresy lícního nervu a mukositivity vyžadující přerušování léčby. Lokální kontrola a celkové přežití v jednom roce byla 35%, resp. 30%. Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantní antiEGFR terapií byla stanovena na 72,5 Gy/5 týdnů. Při vyšších dávkách radioterapie byla detekována excesivní akutní toxicita, která způsobovala nežádoucí přerušování léčby.

Studie fáze I „Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer“ hledala doporučenou dávku inhibitoru cyklooxygenázy – 2 (COX-2) podávaného konkomitantně s kurativní radioterapií 72 Gy za 6 týdnů. Léčbu podstoupilo 32 pacientů, dávka celecoxibu byla eskalována z 200 mg na 800 mg 2 × denně s následnou deescalací na 600 mg 2 × denně. Metodou ELISA byla systematicky měřena hodnota cirkulujícího Vaskulární endoteliálního růstového faktoru (VEGF) k ověření korelace s imunoexpresí COX-2 v tumoru. Doporučená dávka celecoxibu pro budoucí testování byla stanovena na 600 mg 2 × denně (dřívější práce doporučovaly 2 × 400 mg). Byl potvrzen pokles sérové hladiny VEGF po léčbě, v případě tumorů s overexpresí COX-2 se jednalo o pokles statisticky signifikantní.

Hyperfrakcionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I

Jakub Cvek, Jiří Kubeš, Břetislav Otáhal, Pavel Komínek, Eva Skácelíková, Magdalena Halamka, David Feltl
Onkologická klinika, FN Ostrava

Cíl: Cílem této práce je nalezení maximální dávky radioterapie při standardním dávkování cetuximabu. Byla provedena analýza akutní toxicity a účinnosti konkomitantní antiEGFR terapie a hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu (HARTCIB) 70–75 Gy v 5 týdnech při léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku.

Materiál a metody: V prospektivní, nerandomizované studii bylo léčeno 13 pacientů s nemetastatickým nádorem hlavy a krku IV. stadia s mediánem tumorózní infiltrace 72 ml. Pět pacientů obdrželo celkovou dávku 70 Gy á 1,4 Gy, 5 pacientů 72,5 Gy á 1,45 Gy a 3 pacienti 75 Gy á 1,5 Gy. Léčba trvala 5 týdnů (10 frakcí za týden), všichni pacienti byli ozařováni 2x denně a s využitím integrovaného boostu byla ozářena spádová lymfatická oblast dávkou 55 Gy á 1,1 Gy. Dávka byla normalizována na střední hodnotu a pro inverzní plánování byl použit plánovací systém Precise PLAN® 2.11, Elekta, Crawley, UK.

Výsledky: Akutní toxicita byla hodnocena dle RTOG/EORTC a gr. 3 vykázalo 51 % a 0 % pacientů v oblasti sliznic dutiny ústní nebo hltanu a kůže. Akutní toxicita grade 3 ustoupila u všech pacientů do 6 týdnů od ukončení RT. Při dávkách 75Gy/5 týdnů byla u dvou pacientů zaznamenána excesivní toxicita ve smyslu akutní periferní parézy nVII a mukositivity vyžadující přerušeni léčby. Maximální tolerovaná dávka byla tedy stanovena jako 72,5 Gy/5 týdnů. Pozdní toxicita byla hodnocena také dle RTOG/EORTC a dominuje gr. 1 v oblasti podkoží a slinných žláz. Žádná toxicita gr. 4 nebo 5 nebyla zaznamenána. Tři měsíce od ukončení RT vykázalo kompletní remisi 7 pacientů (54 %), parciální remisi 4 (31 %) a progresi 2 pacienti (15 %). Lokální kontrola a celkové přežití v jednom roce je 35 %, resp. 30 %.

Závěr: Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantní antiEGFR terapií je 72,5 Gy/5 týdnů. Při vyšších dávkách radioterapie byla detekována excesivní akutní toxicita, která způsobovala nežádoucí přerušeni léčby.

Klíčová slova: alterovaná frakcionace, IMRT, hlava a krk.

Hyperfractionated radiation therapy of 70-75 Gy over 5 weeks with concomitant administration of cetuximab in advanced head and neck cancers: a phase I trial

Objective: The purpose of this study is to find the maximum radiation therapy dose with a standard dosing regimen of cetuximab. An analysis of acute toxicity and efficacy of concomitant anti-EGFR therapy and hyperfractionated accelerated radiation therapy with concomitant integrated boost (HARTCIB) of 70-75 Gy was performed at 5 weeks of treatment for advanced head and neck cancers.

Material and methods: In a prospective, nonrandomized trial, 13 patients with nonmetastatic stage IV head and neck cancer with a median tumorous infiltration of 72 ml were treated. Five patients received a total dose of 70 Gy at 1.4 Gy per fraction, five patients received 72.5 Gy at 1.45 Gy per fraction, and three received 75 Gy at 1.5 Gy per fraction. The treatment lasted for 5 weeks (10 fractions per week), all the patients were irradiated twice a day, and, using integrated boost, the lymphatic drainage area was irradiated with a dose of 55 Gy at 1.1 Gy per fraction. The dose was normalized to a median value and the Precise PLAN® 2.11 (Elekta, Crawley, UK) treatment planning system was used for inverse planning.

Results: Acute toxicity was graded using the RTOG/EORTC scale and grade 3 was observed in 51% and 0% of patients in the oral or pharyngeal mucosa and in the skin, respectively. Acute grade 3 toxicity resolved in all the patients within six weeks after completion of RT. With the doses of 75Gy/5 weeks, excessive toxicity was observed in two patients, manifested as acute peripheral facial paralysis and mucositis requiring treatment discontinuation. Thus, the maximum tolerated dose was determined to be 72.5 Gy/5 weeks. Late toxicity was also graded using the RTOG/EORTC scale, with grade 1 in the subcutaneous and salivary gland areas being predominant. No grade 4 or grade 5 toxicity was noted. Three months after completion of RT, complete remission was seen in seven patients (54%), partial remission in four (31%) and progression in two patients (15%). Local control and overall survival at one year were 35% and 30%, respectively.

Conclusion: The maximum tolerated dose of radiation therapy with concomitant anti-EGFR therapy is 72.5 Gy/5 weeks. With higher doses of radiation therapy, excessive acute toxicity was detected that resulted in unwanted discontinuation of treatment.

Key words: altered fractionation, IMRT, head and neck.

Onkologie 2011; 5(6): 359–362

Úvod

Radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku zaujímá zcela zásadní roli, ale léčebné výsledky jsou v případě pokročilých stadií stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití je možno očekávat od

přidání konkomitantní chemoterapie (1) či biologické léčby (2), ale za cenu vyšší toxicity, která může způsobovat nízký terapeutický index (3, 4). Pro zvýšení účinnosti radioterapie je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy,

zejm. hyperfrakcionaci a akceleraci (5). Lepší ozáření cílového objemu za současného šetření okolních orgánů lze docílit použitím techniky IMRT, zejména je-li naplánována jako integrovaný boost (6). V Bonnerově studii byl používán převážně režim

Tabulka 1. Srovnání toxicity a účinnosti standardních a experimentálních režimů. CB-konkomitant boost, HFR-hyperfrakcionace, CIB-konkomitantní integrovaný boost, nf-normofrakcionované. EQD2-dávka ekvivalentní standardní frakcionaci

	70Gy/ 35fr/nf	CB 72Gy/6w	CB 69,5Gy/5w	HFR 81,6Gy/7w	CIBa (1,4 Gy)	CIBb (1,45 Gy)	CIBc (1,5 Gy)
celková dávka	70	72	69,5	81,6	70	72,5	75
dopoledne d/fr	2	1,8	1,8	1,2	1,4	1,45	1,5
odpoledne d/fr	0	1,5	1,5	1,2	1,4	1,45	1,5
celková doba (dny)	47	40	33	47	33	33	33
počet frakcí	35	42	40	68	50	50	50
EQD2 acute	42,00	47,00	49,44	48,16	49,83	52,51	55,20
EQD2 late	70,00	68,04	66,17	68,54	61,60	64,53	67,50
EQD2 tumor	70,00	74,35	76,11	76,16	74,50	77,18	79,88

72 Gy/6 týdnů, který se jeví z radiobiologického pohledu jako suboptimální. Některé alterované frakcionační režimy způsobovaly akceptovatelnou akutní toxicitu (7, 8, 9, 10, 11). Režimy jako např. CAIR, HARDE, GORTEC musely být modifikovány a Fowler ukazuje, že pokud je více než několik cm² sliznice vystaveno dávce EQD2 < 49 Gy, pak je akutní, resp. konsekvenci toxicita akceptovatelná (12).

Zde popsany frakcionační režim integruje tři výše uvedené výhody (hyperfrakcionace, akcelerace, dozimerie) a je tedy teoretický předpoklad pro zvýšení účinnosti. Cílem této práce je nalezení maximální dávky radioterapie a analýza toxicity a předběžné zhodnocení účinnosti konkomitantní antiEGFR terapie a hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu (HARTCIB) 70–75 Gy v 5 týdnech při léčbě nádorů hlavy a krku stadia IV.

Materiál/metody

V prospektivní, nerandomizované studii bylo léčeno 13 pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku stadia IV. Pacienti byli zařazováni do studie od května 2008 do února 2010 a analyzována byla toxicita, lokální kontrola a celkové přežití. Staging byl prováděn prostřednictvím multidisciplinárního týmu na základě TNM klasifikace 2002 AJCC standardním postupem s využitím biopsie cestou fyzikálního vyšetření nebo endoskopie, CT/MRI a rtg plic. Staging byl doplněn rutinní analýzou krevních buněk a funkce jater a ledvin. Před zahájením radioterapie proběhla po vyšetření stomatochirurgem sanace chrupu stejně jako nutriční intervence po screeningu. Vyšetření PET, scintie skeletu, CT břicha nebo hrudníku bylo provedeno jen v indikovaných případech.

Charakteristika pacientů

Podmínkou zařazení do tohoto protokolu byla tato kritéria: neoperovaný epidermoidní karcinom oro/hypofaryngu, laryngu nebo spodiny dutiny ústní, klinické stadium IV, informovaný souhlas

a kontraindikace k podání konkomitantní cisplatin. Průměrný věk pacientů v době zahájení RT byl 61 let (40–84), 35 (90%) bylo mužů. O karcinom oro/hypofaryngu se jednalo u 9 pacientů (70%), dutiny ústní nebo jazyka u 2 (15%) a laryngu u 2 (15%). Střední hodnota GTV byla 72 ml (40–240 ml), pro primární tumor 50 ml (20–200) a pro lymfadenopatii 10 (0–120). PEG byl zaveden před zahájením RT u 7 pacientů (54%) s výraznějšími polykacími potížemi nebo větším váhovým úbytkem.

Simulace a plánování léčby

Po fixaci 5bodovou orifitovou maskou bylo provedeno CT s řezy á 3 mm od báze lebni pod dolní okraj sternoklavikulárního sklobení. Snímky byly následně poslány do plánovacího systému ke konturaci cílových objemů a rizkových orgánů. GTVboost zahrnoval tumorózní infiltraci primárního tumoru a lymfatických uzlin identifikovanou na základě CT a fyzikálního vyšetření nebo endoskopie. CTVboost vznikl izometrickou expanzí GTVboost o 4 mm. CTvelektivní zahrnovalo bilaterální uzlinové oblasti dle Robinse II-V, v případě karcinomů spodiny dutiny ústní I-V. Lem CTV-PTV byly v obou případech 3 mm. IGRT bylo prováděno v týdenních intervalech cestou coneBeam CT, v případě potřeby i častěji.

Radiobiologická analýza

Při návrhu frakcionačního schématu jsme vycházeli z režimů založených na konkomitantním boostu, se kterými má naše oddělení dlouholeté zkušenosti. Cílem bylo navrhnout srovnatelně účinný režim s nižším rizikem pozdní toxicity, akceptovatelnou akutní toxicitou a možností dávkové eskalace. Níže uvedená tabulka srovnává různé alterované frakcionační režimy s normofrakcionovanou radioterapií 70 Gy/7w na základě LQ modelu.

Předepsaná dávka

Akcelerovaná hyperfrakcionovaná radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu

(HARTCIB) používá ozáření stejným ozařovacím plánem 2x denně s odstupem alespoň 6 hodin, 10 frakcí za týden, celkově 50 frakcí za 5 týdnů. Primární tumor s lymfadenopatií (CTVboost) obdržel dávku 70 Gy á 1,4 Gy (5 pacientů), 72,5 Gy á 1,45 (5 pacientů) a 75 Gy á 1,5 Gy (3 pacienti). Nepostižené uzlinové oblasti (CTvelektivní) byly ozářeny dávkou 55 Gy á 1,1 Gy. Předepsaná dávka v PTV byla normalizována na Dmean a pro výpočet bylo využito plánovacího systému PrecisePlan (Elekta) nebo Oncentra (Nucletron) pro fotonové 6 MeV IMRT step and shoot. Inverzní plánování umožnilo dodržet maximální dávku na míchu Dmax < 48 Gy ve všech případech. Bylo-li možno chránit parotidy, pak byla střední dávka na alespoň jednu parotidu < 26 Gy. Hrtan, dutina ústní nebo polykací cesty byly zakresleny jako kritické orgány, pokud nebyla zřejmá infiltrace tumorem. Střední dávka pak byla minimalizována na nejnižší možnou úroveň bez konkrétních objemově dávkových parametrů. Pokud to vyžadovaly anatomické poměry, byla zakreslena i mandibula, mozkový kmen nebo plexus brachialis.

Hodnocení toxicity a léčebné odpovědi

Akutní toxicita byla zaznamenávána stejným radiačním onkologem 1x týdně během radioterapie a až do odeznění. Za akutní toxicitu byly považovány nežádoucí účinky během RT a dalších 90 dní po ukončení RT. Byla zaznamenávána podle RTOG/EORTC stupnice. Léčebná odpověď byla hodnocena 3 měsíce od ukončení RT na základě fyzikálního vyšetření, CT a ve vybraných případech direktoskopie (zejm. karcinomy hrtanu). Pacienti nepodstupovali rutinní krční disekci, i když v případě reziduální lymfadenopatie indikována byla. Po zhodnocení efektu radioterapie byli pacienti sledováni ve 2–6měsíčních intervalech ENT specialistou a radiačním onkologem. Pozdní toxicita byla hodnocena na základě škály RTOG/EORTC.

Statistická analýza

S ohledem na fázi I byla pečlivě monitorována limitující toxicita, která byla definována jako nutnost přerušit radioterapie. Vedle primárního cíle byl vyhodnocen LR-PFS, OS a incidence a doba trvání akutní toxicity. Charakteristika pacientů byla zaznamenána v době zahájení léčby. Léčebná odpověď a akutní a pozdní toxicita byla hodnocena prospektivně ve výše uvedených intervalech. LR-PFS byl počítán od zahájení radioterapie do data první dokumentované progresse (lokální nebo regionální). Celkové přežití bylo počítáno podle data úmrtí z jakékoli příčiny.

Datum pro zhodnocení přežití byl konec srpna 2011. Data byla analyzována programem

Graph Pad Prism for Windows 4.0. Kumulativní přežití a lokální kontrola byla počítána na základě metody Kaplan-Meier.

Výsledky

Od května 2008 do února 2011 bylo léčeno 13 pacientů s histologicky verifikovaným HNSCC stadia IV podle protokolu HARTCIB s konkomitantním podáním erbituxu. Všichni pacienti jsou ve sledování alespoň 6 měsíců, resp. do úmrtí, a medián je 10 měsíců pro přeživší pacienty.

Toxicita

Dávkou 70, resp. 72,5 Gy byli ozáření všichni pacienti a nebyla zaznamenána excesivní toxicita vyžadující přerušeni léčby. Při dávce 75 Gy byla zaznamenána toxicita u 2 pacientů ze 3, která si vyžádala přerušeni léčby. V jednom případě se jednalo u výraznou periferní obrnu n. VII, ve druhém případě pak o excesivní slizniční toxicitu. Průměrné trvání ozařovací série bylo 37 dní (33–48), prodloužení zapříčinily neplánované odstávky přístrojů a/nebo státní svátky ve všech případech. Incidence grade 3 akutní toxicita byla v 51 %, 0 % pro sliznice (dutina ústní nebo hltan) a kůži. Žádná grade 4 nebo 5 nebyla zaznamenána. Následující tabulka srovnává incidenci a délku odeznívání konfluentní mukozitidy.

Hospitalizace byla většinou nutná jen v případech velké vzdálenosti mezi bydlištěm a nemocnicí. V 6 případech (10 %) byla důvodem infuzní podpora pro výraznější akutní toxicitu.

Jak bylo uvedeno výše, PEG byl preventivně zaveden u 7 pacientů (54 %), ale 5 pacientů dokončilo radioterapii s per os nutriční podporou bez nutnosti používat PEG.

Pozdní toxicita byla hodnocena u pacientů v kompletní remisi s minimální dobou sledování 6 měsíců. Dominuje podkoží a xerostomie gr. 1, vyšší stupeň toxicity nebyl zaznamenán. Žádný pacient v kompletní remisi není závislý na PEG. Nebyla zaznamenána žádná osteonekróza.

Léčebná odpověď

Tři měsíce od ukončení RT vykazalo kompletní remisi 7 pacientů (54 %), parciální remisi 4 (31 %) a progresi 2 pacienti (15 %). Během follow up bylo zaznamenáno 10 progresí. Jen v jednom přípa-

Tabulka 2. Akutní toxicita

Dávka (Gy)	Incidence gr. 3 toxicity %	Střední délka trvání (týdny)	Max. doba trvání (týdny)
70	50	5,3	4
72,5	54	5,2	4
75	50	5,3	6

dě se jednalo o vzdálené metastázy, v ostatních případech se jednalo o progresi v oblastech s vysokou dávkou záření (in-field). Lokální, regionální a lokoregionální progresi byla zaznamenána u 2, 5 a 3 pacientů. Lokální kontrola a celkové přežití v jednom roce je 35 %, resp. 30 %.

U 3 pacientů byla indikována salvage BND pro perzistující lymfadenopatii, ostatní případy progresi byly léčeny reiradiací, chemoterapií nebo bylo postupováno symptomaticky. Grafy znázorňují OS a LR-PFS.

Diskuze

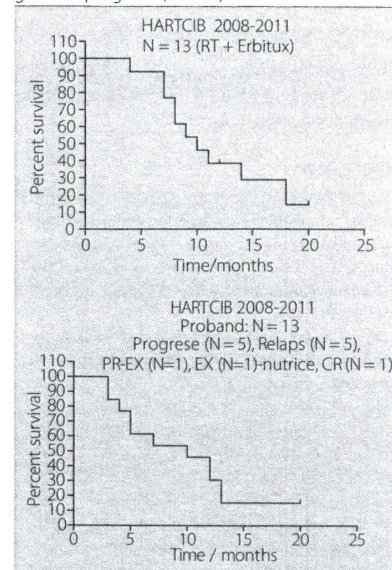
Standardním postupem léčby inoperabilních lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy a krku je konkomitantní radiochemoterapie (13), ale mnoho pacientů není z důvodů interkurenci stavu schopno tuto léčbu podstoupit. Alternativou může být použití konkomitantní antiEGFR terapie (2), ale neznáme optimální frakcionační schéma radioterapie.

Vyšší efekt radioterapie lze docílit akceleraovanými frakcionačními režimy, které však skýtají nebezpečí v excesivní akutní (resp. konsekvenční) toxicitě. To bylo potvrzeno v několika studiích, ve kterých musela být frakcionace upravena a máme k dispozici i radiobiologický model (12), který definuje riziko excesivní akutní toxicity. Většina dosud publikovaných dat však vychází z technik shrinking field (14, 15). Vysoce konformní techniky radioterapie, jako IMRT, umožňují toxicitu naopak snížit. Studie RTOG 00–22 (16) a Laueve (17) používali IMRT s IB v normofrakcionaci. Do dnes bylo publikováno relativně málo studií o možnostech dávkové eskalace s využitím IB a akceleraované hyperfrakcionované režimů (18). Tato „dose escalation“ studie si klade za cíl nalézt maximální tolerované dávky radioterapie při konkomitantní antiEGFR terapii.

Incidence a doba trvání konfluentní akutní mukozitidy byla na hladině 70 Gy i 72,5 Gy nižší než při použití techniky konkomitantního boostu 72 Gy/6w, a proto mohlo být přistoupeno k eskalaci na 75 Gy/5 w. Při dávce 75 Gy byla zaznamenána toxicita u 2 pacientů ze 3, která si vyžádala přerušeni léčby. V jednom případě se jednalo o výraznou periferní obrnu n. VII, ve druhém případě pak o excesivní slizniční toxicitu. Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu je 72,5 Gy za 5 týdnů.

Radiobiologický model predikuje příznivý vliv hyperfrakcionace na míru pozdních nežádoucích účinků, čemuž odpovídají naše výsledky. Závislost na PEG byla po 3 měsících jen u pacientů s perzistujícími nebo progredujícími

Graf 1. Celkové přežití (OS) a interval do lokoregionální progresi (LR-PFS)



tumorem v oblasti polykacích cest, u pacientů v remisi nebyla závislost pozorována. Nebyla zaznamenána žádná osteonekróza, což může být i výsledkem velmi dobré mezioborové spolupráce se stomatochirurgy (19). Fibróza podkoží je mírná ve všech případech a xerostomie se pohybuje mezi stupněm 1 a 2. Nebyla detekována žádná další výraznější pozdní toxicita a není tedy důvod se domnívat, že by se k late efektům přidávala konsekvenční toxicita.

Lokální kontrola onemocnění i celkové přežití je neuspokojivě, ale zřejmě očekávatelné při mediánu nádorové infiltrace 72 ml. U pacientů byla kontraindikována konkomitantní chemoterapie s ohledem na interkurenci, což je zřejmě dalším důvodem nízkého přežití. Zajímavým zjištěním je velmi nízká incidence vzdálených relapsů a pro přežití je tedy zásadní lokální kontrola onemocnění. Všechny lokoregionální relapsy byly v oblastech s vysokou dávkou záření a je tedy potřeba hledat další cesty k intenzifikaci. Začali jsme testovat schůdnost stereotaktického boostu 5 Gy (Cyberboost) na oblast vysokého rizika recidivy (lymfadenopatie > 5 cm, nádory dutiny ústní) na konci ozařovací série, podobně jako brachyterapeutický boost na oblast karcinomu nosohltanu.

Další výhodou IMRT s integrovaným boostem je malá tendence k tvorbě chyb během procesu plánování a denní aplikace, protože je jeden plán používán po celou dobu radioterapie.

Závěr

Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantní antiEGFR terapií je 72,5 Gy/5

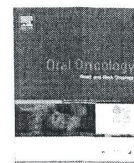
týdnů. Při vyšších dávkách radioterapie byla detekována excesivní akutní toxicita, která způsobovala nežádoucí přerušení léčby. Prognóza těchto značně pokročilých stadií však zůstává špatná, a je proto potřeba hledat další možnosti intenzifikace terapie.

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; 355(9208): 949–955.
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
3. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85: 156–170.
4. Giro C, Berger B, Bölke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009; 90: 166–171.
5. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 2006; 368: 843–854.
6. Mohan R, et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for Intensity Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3): 619–630.
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; 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; 362(9388): 933–940.
9. 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; 62(1): 62–69.
10. Horiot JC, LeFur 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; 25: 231–241.
11. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123–136.
12. Fowler J, King CR. Don't squeeze hypofractionated schedules into too-short overall times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 323–325.
13. Dirix P, Nuyts S. Value of intensity-modulated radiotherapy in Stage IV head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(5): 1373–1380.
14. McGinn CJ, Harari PM, Fowler JF, et al. Dose intensification in curative head and neck cancer radiotherapy—linear quadratic analysis and preliminary assessment of clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(2): 363–369.
15. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2873–2878.
16. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00–22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1333–1338.
17. 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.
18. Gunn GB, Endres EJ, Parker B, et al. A phase I/II study of altered fractionated IMRT alone for intermediate T-stage oropharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(9): 489–495.
19. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 396–402.
20. 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; 66(3): 706–713.
21. Stell G. Basic clinical radiobiology. 3rd edition. Hodder Arnold, London 2002.
22. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines.
23. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. *Radiother Oncol* 2003; 69(3): 227–236.
24. Fowler JF, Harari PM, Leborgne F, et al. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: Tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol* 2003; 69: 161–168.
25. Harrison LB, Ferlito A, Shaha AR, et al. Current philosophy on the management of cancer of the base of the tongue. *Oral Oncol* 2003; 39(2): 101–105.
26. Han P, Hu K, Frank DK, et al. Management of cancer of the base of tongue. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1): 75–85.

MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.

Onkologická klinika, FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba
jakub.cvek@fnspo.cz



Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer[☆]

Magdalena Halamka^a, Jakub Cvek^a, Jiri Kubes^b, Eva Zavadova^c, Pavel Kominek^d, Jaroslav Horacek^e, Ladislav Dusek^f, David Feltl^{a,*}

^a Department of Oncology, University Hospital Ostrava, 17 Listopadu 1790, Ostrava-Poruba 708 52, Czech Republic

^b Radiation Oncology Institute, University Hospital Bulovka Prague, Budinova 2, Praha 8, Liben 180 00, Czech Republic

^c Department of Immunology, First Faculty of Medicine, Charles University Prague, Studnickova 7, Praha 2, 128 00, Czech Republic

^d Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Ostrava, 17 Listopadu 1790, Ostrava-Poruba 708 52, Czech Republic

^e Department of Pathology, University Hospital Ostrava, 17 Listopadu 1790, Ostrava-Poruba 708 52, Czech Republic

^f Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Kamenice 126/3, Brno 625 00, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 March 2011

Received in revised form 17 May 2011

Accepted 18 May 2011

Available online 21 June 2011

Keywords:

Head and neck cancer

Celecoxib

Radiotherapy

VEGF

COX-2 expression

SUMMARY

Celebrex and radiotherapy in advanced head and neck cancer. This phase I dose-escalation study seeks to determine the phase II recommended dose of cyclooxygenase type 2 (COX-2) inhibitor in patients with locally advanced squamous cell head and neck (H&N) cancer, treated with accelerated radiotherapy. Anti-vasculogenic effect of this treatment on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is examined. Patients were irradiated with curative intent (72 Gy in 6 weeks). Celecoxib was administered throughout the radiotherapy course. Serum VEGF level were tested during radiotherapy and in follow-up. Tumor specimens were stained to quantify the COX-2 expression. Thirty-two patients completed the treatment. The dose of celecoxib was escalated (200, 400 and 800 mg bid, then de-escalated to 600 mg bid). The acute toxicity related to the treatment in the first and second cohort did not reach grade III; in the third cohort three patients had grade III radiation toxicity and one had celecoxib-related toxicity. In the last fourth cohort the toxicity was acceptable. Significant VEGF level drop ($p = 0.011$) was found between radiation day 1 and post-treatment visit. Significant decrease ($p = 0.022$) of the VEGF level was shown in patients with high COX-2 expression in the tumor. Phase II recommended dose of celecoxib combined with accelerated radiotherapy in advanced H&N cancer was 600 mg bid. A significant decrease of the post-treatment serum VEGF level compared to the initial level was noticed only in patients with high COX-2 expression in tumors.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Cyclooxygenase-2 (COX-2) plays pathophysiological roles in inflammation and cancerogenesis. In various tumors, e.g. breast,

Abbreviations: COX-2, cyclooxygenase type 2; H&N, head and neck; VEGF, vascular endothelial growth factor; BID, bis in die, twice daily; Gy, gray; GTV, gross target volume; CTV, clinical target volume; PTV, planned target volume; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; ICRU, International Commission on Radiation Units; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; DVH, dose-volume histogram; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

ETHICS: The work was approved by local institutional Ethics Committee related to University Hospital Ostrava, 17 Listopadu 1790, Ostrava-Poruba 708 52, Czech Republic. Study was performed as approved and all included subject signed a written informed consent to the work, separately to radiotherapy, Celebrex administration, and serum VEGF samples collection.

* Corresponding author. Tel.: +420 597 732 264; fax: +420 596 919 010.

E-mail addresses: magdalena.klimesova@fnspo.cz (M. Halamka), jakub.cvek@fno.cz (J. Cvek), jiri.kubes@fnb.cz (J. Kubes), zavadova@hotmail.com (E. Zavadova), pavel.kominek@fno.cz (P. Kominek), dusek@iba.muni.cz (L. Dusek), david.feltl@fno.cz (D. Feltl).

lung, brain or prostate cancer as well as in oral, oropharyngeal and laryngeal carcinomas the expression of COX-2 gene is up-regulated 100-fold or more times and its subsequent products over-expressed.^{1–7} These are linked to the inhibition of apoptosis, advancement of tumor blood supply^{8,9} and aberrant clinical behavior of disease; progressive growth, pronounced invasiveness, neo-vascularization, etc.^{7,8,10} The extensive summary on the role of COX-2 in cancer was given earlier in literature.¹⁰ The pharmacotherapeutic applications of COX-2 inhibitors in oncology have been demonstrated in various experimental tumors and summarized in reviews published in the past.^{11–14}

Vasculogenesis appears to be an important factor of disease progression and vascular endothelial growth factor (VEGF) one of the most potent pro-vasculogenic agents. Levels of COX-2 in tumors were found to correlate with both VEGF expression and tumor vascularisation.^{8,9,15} Selective inhibition of COX-2 was associated with decrease in VEGF production in tumors^{8,16} and reduction in number and length of capillaries.^{17–20} Several models

of blood vessel regulation related to COX-2 have been studied on the cell line and animal models^{8,21–24,26} and were reviewed and summarized earlier by Dormond and Rüegg.²⁵ In vitro, the suppression of proliferation and agar colony formation was reported to be dependent on concentration of COX inhibitor. In vivo as well, use of COX-2 specific inhibitors like celecoxib in high concentrations produced a cytotoxic effect^{27,28} or inhibition of blood vessel production.¹² In murine tumor model of oral cancer, delay of growth or relapse has been reported and the inhibiting effect was inversely dependent to celecoxib concentration.²⁸

Combined to radiation, COX-2 inhibitors showed an enhancing effect, preferentially on tumor tissue,^{23,24,29,30} clinically represented by the increased rate of cure and prolonged time to recurrence. The radio-enhancement effect has been studied from many aspects in murine tumor models and human glioma xenografts by Milas group and others with encouraging results and reported enhancement ratio from 1.7 up to 3.6.^{6,7,23,24,30–35,38} The inhibition of COX-2 synthesis and VEGF production induced by radiation seems to be one of the mechanisms of radio-resistance of tumors, the inhibition by COX-2 inhibitor a mechanism overcoming it.^{38,39}

In advanced H&N cancer, radiotherapy represents the main treatment modality; hence the synergistic effect observed in vitro on H&N cell lines^{5,29,35–37} would be presumably of benefit in the clinical setting. Given the dose dependence of the cytotoxic effect of inhibitors mentioned earlier,^{35,40,41} the attempt should be made to reach the highest possible concentration of inhibitor in tumor in vivo. In lung, prostate, esophagus cancer the highest dose of celecoxib tested combined to irradiation was 400 mg bid; higher doses were either not examined or the predefined limiting toxicity was not reached.^{42–46} The same dose was investigated in palliative setting in H&N cancer.⁴⁷

In our series, we re-examined the dose escalation in irradiated H&N cancer due to specific location of tumor (mucositis, dysphagia). Further, we investigated the possible correlate of tumor vascularisation in vivo and relate it to the initial COX-2 expression rate in tumor cells.

The primary objective of the study was to determine the phase II recommended dose of celecoxib in combination with accelerated radiotherapy in locally advanced H&N cancer. The study sought to explore the toxicity profile and the correlation between the circulating VEGF and tumor COX-2 expression in patient treated with Celebrex (COX-2 inhibitor).

Patients and methods

Between January 2007 and June 2008, patients with locally advanced, inoperable, biopsy proven squamous H&N cancer were included in the study. The inclusion criteria were: WHO performance status 0 or 1, ability to swallow oral medication, initial hemoglobin level >100 g/l, absolute neutrophil count >1.5 × 10⁹/l, platelet count >100 × 10⁹/l, serum creatinine level <100 μmol/l, ALT and AST levels lower than 2.5 × ULRR, signed written informed consent. Patients with prior positive cancer anamnesis (except nonmelanoma skin cancer or in situ cervical cancer), active gastric ulcer disease, serious impairment of renal hepatic function, cerebrovascular disease or chronic cardiac failure were excluded as well as patients allergic to celecoxib or sulfonamides.

Radiotherapy was performed with curative intent using the 6-week concomitant boost regimen (54 Gy in 30 fractions to PTV1, additional 18 Gy in 12 fractions simultaneously to PTV2). Target volume comprised primary tumor and adjacent lymphatics according to the RTOG guidelines. The GTV included macroscopic tumor extension as detected by the contrast-enhanced diagnostic CT images and endoscopy. The CTV covered the microscopic extension of the tumor that corresponded to the GTV with 5 mm margin.

The PTV compensated for variability in daily treatment set-up, i.e. the CTV plus a margin of 10 mm; PTV2 encompassed GTV plus 5 mm margin. All fields were positioned and shaped using the “beam’s eye view” technique. Treatment planning system capable of 3D conformal radiotherapy and IMRT was used (PrecisePlan, Elekta). Dose distribution was obtained in a 3D pattern with DVH that was used to assess the dose to the PTVs and all normal tissues at risk. Dose homogeneity in the PTV followed the ICRU recommendations, i.e. minimum dose 95% and maximum dose 107%. Electronic portal images were obtained during the course of treatment once a week and compared with the digitally reconstructed images from CT scan. Discrepancies exceeding 5 mm were corrected. For tumors close to the spinal cord with high risk of exceeding the maximum tolerated dose, step-and-shoot IMRT technique with aperture-based inverse planning was used.

Patients were administered COX-2 inhibitor celecoxib (Celebrex) throughout the entire course of radiotherapy including weekends. The dose was escalated among the cohorts according to the predefined dose increments – doubling the dose (200, 400 and 800 mg bid), de-escalation by 200 mg when reaching dose-limiting toxicity. The starting dose 200 mg bid was based on preceding studies of the same agent.^{42–49} The dose 800 mg bid was up-front considered the maximum administered dose, due to possible gastrointestinal or cardiac risks of the drug and due to an excessive pill burden. Three patients were enrolled in each cohort; cohort expansion by two to three patients if one of the initial three subjects experience dose-limiting toxicity. More patients were enrolled for further toxicity profiling in the maximum dose-cohort. “Intra-patient” drug dose reductions were not permitted.

Treatment related toxicity was evaluated daily according to the RTOG criteria, which was considered a national and institutional standard.⁵⁰ The dose limiting toxicity was defined as any hematologic or non-hematologic toxicity grade III or higher, mucositis or/and dermatitis grade III within the target irradiated volume, swallowing disorders that disable the oral intake of study medication or any acute toxicity resulting in radiotherapy treatment discontinuation or interruption for more than 5 days (including weekend days). One dose level below maximum administered dose (the dose limiting toxicity reached) was to be considered the phase II recommended dose.

Immunohistochemistry

The original diagnostic tumor specimens obtained from biopsy of included subjects were analyzed for expression of tissue COX-2. Serial sections (3–4 μm) were produced from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. The initial histopathologic diagnosis was reviewed on freshly prepared hematoxylin and eosin-stained slides. Consecutive sections were stained manually using a monoclonal antibody COX-2 (Dako, clone CX-294) according to the manufacturer’s instructions. Diaminobenzidine was used as the chromagen (Liquid Dab, Dako). Normal liver tissue staining was conducted in each run as a positive control. COX-2 immunexpression evaluation by an experienced institutional pathologist was expressed as percentage of cells stained positively out of all.

The serum level of VEGF was examined in study participants. Serum samples were collected on 1st, 15th and 30th day of the radiotherapy and on the first follow-up visit (6 weeks post-treatment), further referred as VEGF samples I, II, III and IV. Samples were stored at –30 °C. Serum VEGF level was determined by ELISA using monoclonal anti-VEGF antibodies (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) according to manufacturer instructions.

Standard robust summary statistics (median, range, percentiles and frequency tables) were used to describe primary data. No values were excluded from the analysis and all variables were analyzed in original scale. Non-parametric McNemar’s test for

Table 1
Anatomical location of primary tumor.

Tumor site	No. of patients	Percentage (%)
Oral cavity	9	28
Oropharynx	10	31
Larynx	10	31
Hypopharynx	3	10

Table 2
Treatment toxicity in cohorts.

Grade III toxicity	Dermatitis	Mucositis	Other	Overall grade III toxicity in patients
200 mg bid	0	0	0	0
400 mg bid	0	1	0	1
800 mg bid	3*	1	1	4
600 mg bid	0	0	0	0

* Two DLT events in one patient.

matched pairs of subjects was applied to compare changes in dichotomous variables (coded COX-2 expression, therapeutic response). VEGF serum level was analyzed as a continuous variable with sample distribution of non-normal shape (Shapiro–Wilk’s test). Non-parametric rank tests were applied for intergroup analyses (Mann–Whitney *U* test) and for pair-wise comparisons (Wilcoxon test). Spearman rank correlation was used to measure correlation between VEGF serum level and COX-2 expression scored in percent of positive cells. Universal significance level $\alpha = 0.05$ was applied in all applied tests. The analyses were performed in Graph Pad Prism version 4.00 for Windows (Graph Pad Software, San Diego, CA) and SPSS 17.02 (SPSS for Windows, Rel. 12.0.1. 2003. Chicago: SPSS Inc.).

Results

Thirty-two patients were enrolled in the study, 29 males, 3 females; age median 59 years (range 44–78). For anatomical distribution of disease see Table 1.

Twenty-two patients (69%) had stage IV disease, the remaining 10 stage III, inoperable due to perioperative risks or not operated due to patient’s preference.

All patients completed the radiotherapy as prescribed with no treatment interruption.

Patients were administered celecoxib in escalating dosage among cohorts, according to the protocol. In the first cohort of three patients 200 mg celecoxib bid was administered and no case of treatment-related toxicity grade III or higher occurred. In the 2nd cohort five patients administered 400 mg celecoxib bid, one case of mucositis grade III in the last week of radiotherapy was observed. In the third cohort, among 18 patients administering 800 mg celecoxib bid three developed toxicity grade III. Three cases of grade III dermatitis appeared, one patient had grade III mucositis as well. One patient suffered from generalized allergic rash that was considered Celebrex-related. Since four cases of DLT were noticed in this cohort, the dose was de-escalated to 600 mg bid. Six patients were involved in, no case of grade III toxicity occurred; Table 2. Further toxicity profile of treatment is presented in Table 3.

Expression of COX-2 in the tumor tissue in percent of positive cells was determined; samples of all patients were included. The expression in less than 50% of positive cells was rated as low (in 14 tumor specimens) while expression of 50 and more percent cells was considered high (in 18 specimens).

No statistically significant pair-wise difference occurred in serum levels of VEGF during the radiotherapy course (comparison of I with II and I with III, $p = 0.12$ and 0.52 , respectively). The decrease between VEGF levels the 1st day of radiotherapy (I) and 6 weeks

Table 3
Overall toxicity during the treatment.

Toxicity of any grade	200 mg bid	400 mg bid	800 mg bid	600 mg bid	Any dose
Mucositis	3	5	18	6	32
Dermatitis	3	5	18	6	32
Dysphagia with reduced oral intake	1	2	9	2	14
Dry mouth	1		1		2
Anemia	1	1	6	1	9
Leukopenia			1		1
Lymphopenia			1		1
Hepatopathia		3	1	1	5
Renal function impairment		1	1		2
Fatigue	2		3		5
Weight loss		1	7	1	9
Oral candidiasis	1	2	8	4	15
Nausea	1	1	1		2
Pain requiring use of opioids	1	1	4	1	7
Hemoptoe			1		1
Pyrosis			1		1
Laryngeal edema				1	1

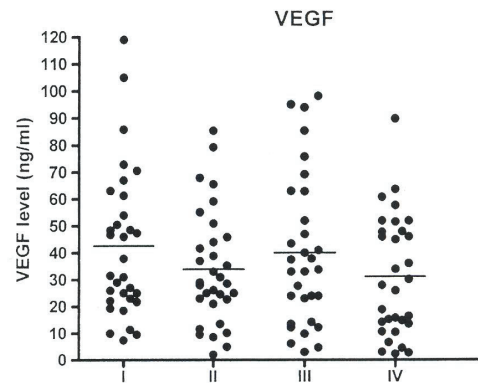


Figure 1 Serum level of VEGF during radiotherapy and in the follow-up: I, II, III and IV – time of sample collection. I, 1st day of radiotherapy; II, 15th day of radiotherapy; III, 30th day of radiotherapy; and IV, 6 weeks post-treatment.

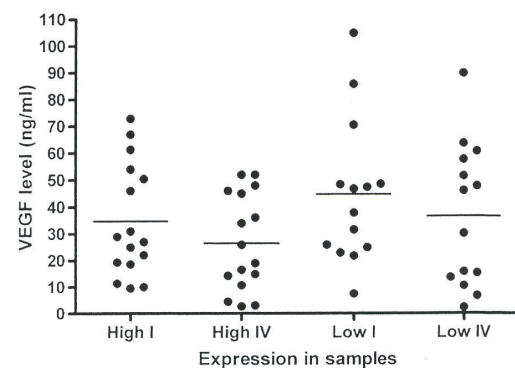


Figure 2 Comparison of serum VEGF level dynamics. High I, serum levels on day 1 of radiotherapy in patients with >50% of COX2 positive cells in biopsy tissue; High IV, serum levels on 6-week follow-up after radiotherapy in patients with >50% of COX2 positive cells in biopsy tissue; Low I, serum levels on day 1 of radiotherapy in patients with <50% of COX2 positive cells in biopsy tissue; Low IV, serum levels on 6-week follow-up after radiotherapy in patients with <50% of COX2 positive cells in biopsy tissue.

post-treatment (IV) reached statistical significance ($p = 0.011$), Fig. 1.

Serum VEGF levels were correlated to tissue expression of COX-2. Within the whole study population, there was no correlation discovered between tumor COX-2 expression and the dynamics of serum VEGF level (rank correlation, p -value 0.419). However, within the cohort of patients with high expression of COX-2, level of serum VEGF decreased significantly in follow-up period (IV) when compared to the initial level (I), $p = 0.022$. In patients with low COX-2 expression, such decrease was not observed, Fig. 2.

Treatment response was evaluated 3 and 6 months after completion of the radiotherapy. The difference in relative proportion of complete and partial remissions between the time points was not statistically significant ($p = 0.073$). Nonetheless, the nature of the study (phase I design) and the extent of the study cohort cannot be considered representative for clinical response evaluation.

Discussion

Raju et al. conducted a trial on H&N cancer cell lines and confirmed the growth inhibition effect caused by celecoxib, its radiation enhancing potential and at the same time COX-2 inhibitor concentration dependency of these effects.⁴¹ In literature on variety of tumors treated with COX-2 inhibitor in vivo, the “high dose” celecoxib dose was 400 mg bid^{42–46} and, to the best of our knowledge, the dose was not escalated further. In our setting the dose of 600 mg bid (1200 mg/day) appeared to be the highest safe dose that did not cause any extra toxicity.

Tumor cells expression of COX-2 was evaluated in biopsy specimens. Since the evaluation was not the primary endpoint of our trial, original diagnostic specimens were used and no further biopsies were collected. Semi-quantitative method of evaluation was considered sufficient for the purpose of this study. In 56% of biopsies, high COX-2 expressing cells formed a dominant population (over 50% of cells). These findings correspond to the data reported earlier by other authors.^{3,4,37,42,51} Although the immunohistochemistry evaluation widely used does not allow a detailed comprehensive analysis, the routinely used kits serve nonetheless a good purpose for an initial scoring, in terms of identifying high or low expression.

A number of trials observed that tumors with increased COX-2 expression often show an overexpression of VEGF,^{8,35,38,52} and at least a partial COX-2 dependency of VEGF production.⁵³ In our work, we tried to establish a possible serum correlate of tumor vasculature. Carbone et al. presented preliminary data on serum VEGF level changes in non-small cell lung cancer, showing a decrease of serum/plasma VEGF levels after combined treatment with chemotherapy, radiotherapy and celecoxib.⁵² Zhu et al. reported that in non-small cell lung carcinoma the production of VEGF was significantly reduced in cell lines with high levels of COX-2, whereas uninfluenced in lines not expressing COX-2.⁵³ We identified a significant difference in serum levels of VEGF in patients administering COX-2 inhibitor in time period between the beginning of treatment and 6 weeks after completion of treatment. Analysis revealed that initial high COX-2 tumor tissue expression predisposed for subsequent serum VEGF level drop. The study, as performed, does not explain the mechanism or does not answer the question of the extent of interference among the COX-2 and VEGF intercellular pathways.

Conclusions

The phase II recommended dose for accelerated radiotherapy with celecoxib in locally advanced head and neck cancer is 600 mg of celecoxib bid. There is a significant decrease in VEGF serum level in early follow up in patients administered celecoxib

during the course of accelerated radiotherapy. The serum VEGF decrease is statistically significant in patients with tumors where more than 50% of cells express COX-2.

These findings may help to design of complex phase II study, involving more variables – subsets according tumor locality, initial tumor/patient characteristics, and timing of administration of celecoxib.

Conflict of interest statement

The authors declare they have no competing interests.

Acknowledgments

The authors would like to express the acknowledgment to all participating patients and to local Cancer Foundation (Nadace proti rakovine) for the financial support.

References

- Won JH. Cyclooxygenase-2: a potential target in human cancer. *Canc Treat Res* 2004;**36**(3):161–2.
- Haller DG. COX-2 inhibitors in oncology. *Semin Oncol* 2003;**30**(4 Suppl. 12):2–8.
- Chang BW, Kim DH, Kowalski DP, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;**10**:1678–84.
- Nix P, Lind M, Greenman J, et al. Expression of cox-2 protein in radioresistant laryngeal cancer. *Ann Oncol* 2004;**15**:797–801.
- Teracado N, Shintani S, Yano J, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with radioresistance in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004;**40**:383–9.
- Sminia P, Kuipers G, Geldof A, et al. COX-2 inhibitors act as radiosensitiser in tumour treatment. *Biomed Pharmacother* 2005;**59**:272–5.
- Koki AT, Leathy KM, Masferrer JL. Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. *Expert Opin Invest Drugs* 1999;**8**:1623–38.
- Gallo O, Franchi A, Magnelli L, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with vegf expression in head and neck cancer. Implication for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001;**3**(1):53–61.
- Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;**93**:705–16.
- Milas L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumor radiosensitivity. *Semin Radiat Oncol* 2001;**11**:290–9.
- Liao Z, Mason KA, Milas L. Cyclo-oxygenase-2 and its inhibition in cancer. Is there a role? *Drugs* 2007;**67**(6):821–45.
- Snyderman CH. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002;**24**:792–9.
- Lin DT, Subbaramiah K, Shah JP, et al. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer (review). *Head Neck* 2002;**24**:792–9.
- Subd J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancer? *J Oral Pathol Med* 2003;**32**:63–70.
- Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metast Rev* 2000;**19**:19–27.
- Zweifel B, Omberg R, Woerner M, et al. Inhibition of prostaglandins by celecoxib results in suppression of tumor growth, reduces VEGF levels in human head, neck xenograft model. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001;**43**:77.
- Leathy ML, Ornberg RL, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vitro. *Cancer Res* 2002;**62**:625–31.
- Masferrer J. Approach to angiogenesis inhibition based on cyclooxygenase-2. *Cancer J* 2001;**7**(Suppl.):144–50.
- Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, et al. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest* 1999;**79**:1469–77.
- Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. *J Urol* 2000;**164**:820–5.
- Masferrer JL, Leathy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;**60**:1306–11.
- Wei D, Wang L, He Y, et al. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity. *Cancer Res* 2004;**64**(6):2030–8.
- Milas L, Kishi K, Hunter N, et al. Enhancement of tumor response to gamma-radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme. *J Natl Cancer I* 1999;**91**(17):1501–4.
- Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radiosensitivity by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000;**60**:1326–31.
- Dormond O, Ruegg C. Inhibition of tumor angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: emerging mechanisms and therapeutic perspectives. *Drug Resist Update* 2002;**4**:314–21.

26. Dittmann KH, Mayer K, Ohneselt PA, et al. Celecoxib induces tumor cell radiosensitization by inhibiting radiation induced nuclear EGFR transport and DNA-repair: a COX-2 independent mechanism. *Int J Radiat Oncol* 2008;**70**(1):203–12.
27. Yang CY, Meng CL, Liao CL, et al. Regulation of cell growth by selective COX-2 inhibitors in oral carcinoma cell lines. *Prostag Oth Lipid M* 2003;**72**:115–30.
28. Wang Z, Fuentes CF, Shapshay SM. Angiogenic and chemopreventive activities of celecoxib in oral carcinoma cell. *Laryngoscope* 2002;**122**:839–43.
29. Pyo H, Choy H, Amorino GP, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* 2001;**7**:2998–3005.
30. Petersen C, Petersen S, Milas L, et al. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;**6**:2513–20.
31. Futura Y, Hunter N, Barkley Jr Y, et al. Increase in radioresponse of murine tumors by treatment with indomethacin. *Cancer Res* 1988;**48**:3008–13.
32. Milas L, Futura Y, Hunter N, et al. Dependence of indomethacin-induced potentiation of murine tumor radioresponse on tumor host immunocompetence. *Cancer Res* 1990;**50**:4473–7.
33. Petersen C, Petersen S, Milas L, et al. Human glioma cell radiosensitisation by a selective COX-2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;**6**:2513–20.
34. Weppelmann B, Monkemeier D. The influence of prostaglandin antagonists on radiation therapy of carcinoma of cervix. *Gynecol Oncol* 1984;**17**:196–9.
35. Davis TW, O'Neal JM, Pagle MD, et al. Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2, a survival factor for tumor and associated vasculature. *Cancer Res* 2004;**64**:279–85.
36. Shin YK, Park JS, Kim HS, et al. Radiosensitivity enhancement by celecoxib, a cyclooxygenase(COX)-2 selective inhibitor, via COX-2-dependent cell cycle regulation on human cancer cells expressing differential COX-2 levels. *Cancer Res* 2005;**65**(20):9501–9.
37. Rich TA, Shepard R. COX-2 inhibitors as radiation sensitizers for upper GI tract cancer: esophagus, stomach, and pancreas. *Am J Clin Oncol* 2003;**26**(4 Suppl. 2):S110–3.
38. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, et al. Blockade of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999;**59**:3374–8.
39. Terakado N, Shintani S, Yano J, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with radioresistance in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004;**40**:383–9.
40. Joki T, Heese O, Niklas DC, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res* 2000;**60**:4926–31.
41. Raju U, Ariga H, Dittmann K, et al. Inhibition of DNA repair as a mechanism of enhanced radioresponse of head and neck carcinoma cells by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, Celecoxib. *Int J Radiat Oncol* 2005;**63**(2):520–8.
42. Laio Z, Milas L, Komaki R, et al. Combination of COX-2 inhibitor with radiotherapy or radiochemotherapy in treatment of thoracic cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2003;**26**(4 Suppl. 2):85–91.
43. Ganswindt U, Budach V, Jendrosseck V, et al. Combination of celecoxib with percutaneous radiotherapy in patients with localised prostate cancer—a phase I study. *Radiat Oncol* 2006;1–9.
44. Javle MM, Cao S, Durrani FA, et al. Celecoxib and mucosal protection: translation from an animal model to a phase I clinical trial of celecoxib, irinotecan and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 2007;**13**(3):965–71.
45. Dawson SJ, Michael M, Biagi J, et al. A phase I/II trial of celecoxib with chemotherapy and radiotherapy in the treatment of patients with locally advanced oesophageal cancer Abstract. *Invest New Drugs* 2007;**25**(2):123–9.
46. Liao Z, Komaki R, Milas L, et al. A phase I clinical trial of thoracic radiotherapy and concurrent celecoxib for patients with unfavorable performance status, inoperable/unresectable non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;**11**(9):3342–8.
47. Wirth LJ, Haddad RI, Linderman NI, et al. Phase I study of gefitinib plus celecoxib in recurrent of metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *J Clin Oncol* 2005;**23**(28):6976–81.
48. Dent SF, Eisenhauer EA. Phase I trial design: are new methodologies being put into practice? *Ann Oncol* 1996;**7**:561–6.
49. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program 2003. Available from: <http://ctep.cancer.gov/guidelines/templates.html> accessed 14.01.10.
50. Radiation Therapy Oncology Group, Cooperative Group Common Toxicity Criteria. Available from: <http://www.rtog.org/members/toxicity/tox.html> accessed 14.01.10.
51. Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U, et al. High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;**11**(23):8341–7.
52. Carbone D, Choy H, Dang T, et al. Serum/plasma VEGF level changes with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition in combined modality therapy in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II trial Abstract. ASCO Annual Meeting 2002.
53. Zhu YM, Azahri NSM, Yu DC, et al. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells. *BioMed Central Cancer* 2008;**8**:218.

Salvage terapie a vedlejší účinky léčby

„Hyperfractionated Stereotactic Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer“ je retrospektivní analýzou čtyřiceti pacientů s rekurentními nádory hlavy a krku, u kterých nebyla schůdná systémová léčba nebo hypofrakcionovaná stereotaktická reiradiace. Medián objemu nádorové infiltrace byl 76 ml (14–193 mL) a předchozí dávka radioterapie byla vyšší než 60 Gy v místě rekurence. Stereotaktické podmínky ozáření byly zajištěné precizním řízením obrazem. Celková dávka radioterapie 48 Gy byla aplikována v 16-ti frakcích (á 3 Gy 2x denně). Všichni pacienti dokončili léčbu dle plánu, mezi významné vedlejší nežádoucí účinky patřila mukositida 3. stupně (incidence 37 % s restitucí do 4 týdnů od ukončené léčby) a osteoradionekrosa čelisti (incidence 10% s komplikovaným a protrahovaným hojením). Život ohrožující komplikace, zejm. ruptura cévy (blow-out syndrom) však vlivem šetrného frakcionačního schématu nebyla zaznamenána. Celkové přežití v jednom roce bylo 33 %, lokální kontrola ve stejném období pak 44 %. Performance status v době zahájení reiradiace a rozsah nádorové infiltrace jsou signifikantními prediktory přežití.

„Prevence osteonekrosy čelistí před onkologickou léčbou“ formou přehledového sdělení připomíná svízelnou léčbu této komplikace a zdůrazňuje nutnou prevenci. Osteoradionekrosa dolní čelisti patří mezi závažné pozdní nežádoucí účinky radioterapie na oblast dutiny ústní, která se typicky rozvíjí v odstupu 6–24 měsíců. Mezi rizikové faktory patří špatný stav chrupu před radioterapií, použití ortovoltážního záření, velký objem dolní čelisti vystavené záření, vysoká celková i jednotlivá dávka záření a mužské pohlaví. Při použití moderních ozařovacích technik s precizním plánováním a při dodržení základních preventivních opatření lze incidenci výrazně snížit.



Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer

Jakub Cvek · Lukas Knybel · Eva Skacelikova · Jiri Stransky · Petr Matousek · Karol Zelenik · Oldrich Res · Bretislav Otahal · Lukas Molenda · David Feltl

Received: 15 April 2015 / Accepted: 31 July 2015 / Published online: 28 August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Purpose The goal of this work was to evaluate the efficacy and toxicity of hyperfractionated stereotactic reirradiation (re-RT) as a treatment for inoperable, recurrent, or second primary head and neck squamous cell cancer (HNSCC) that is not suitable for systemic treatment.

Patients and materials Forty patients with recurrent or second primary HNSCC were included in this study. The patients had a median gross tumor volume of 76 ml (range 14–193 ml) and a previous radiotherapy dose greater than 60 Gy. Treatment was designed to cover 95% of the planning target volume (PTV, defined as gross tumor volume [GTV] +3 mm to account for microscopic spreading, with no additional set-up margin) with the prescribed dose (48 Gy in 16 fractions b.i.d.). Treatment was administered twice daily with a minimum 6 h gap. Uninvolved lymph nodes were not irradiated.

Results Treatment was completed as planned for all patients (with median duration of 11 days, range 9–14 days).

Acute toxicity was evaluated using the RTOG/EORTC scale. A 37% incidence of grade 3 mucositis was observed, with recovery time of ≤ 4 weeks for all of these patients. Acute skin toxicity was never observed to be higher than grade 2. Late toxicity was also evaluated according to the RTOG/EORTC scale. Mandible radionecrosis was seen in 4 cases (10%); however, neither carotid blowout syndrome nor other grade 4 late toxicity occurred. One-year overall survival (OS) and local progression-free survival (L-PFS) were found to be 33 and 44%, respectively. Performance status and GTV proved to be significant prognostic factors regarding local control and survival.

Conclusion Hyperfractionated stereotactic re-RT is a reasonable treatment option for patients with recurrent/second primary HNSCC who were previously exposed to high-dose irradiation and who are not candidates for systemic treatment or hypofractionation.

Keywords Stereotactic radiotherapy · Squamous cell carcinoma of the head and neck · Reirradiation · Overall survival · Toxicity

J. Cvek, M.D., PH.D. (✉) · L. Knybel, M.S. ·
E. Skacelikova, M.D. · B. Otahal, M.S. · L. Molenda, M.S. ·
D. Feltl, M.D., PH.D, MBA
Department of Oncology, University Hospital Ostrava,
listopadu 1790,
708 52 Ostrava, Czech Republic
e-mail: jakub.cvek@fno.cz

J. Stransky, M.D., PH.D. · O. Res, M.D.
Department of Maxillofacial Surgery,
University Hospital Ostrava,
Ostrava, Czech Republic

P. Matousek, M.D., PH.D. · K. Zelenik, M.D., PH.D.
Department of Otolaryngology, University Hospital Ostrava,
Ostrava, Czech Republic

Hyperfraktionierte akzelerierte stereotaktische Wiederbestrahlung von rekurrennten Kopf-Hals-Karzinomen

Zusammenfassung

Ziel Ziel der Studie war es, die Effektivität und Toxizität der hyperfraktionierten akzelerierten stereotaktischen Wiederbestrahlung (re-RT) für die Behandlung von Patienten mit Lokalrezidiv von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (“head and neck squamous cell cancer”, HNSCC), die für eine systemische Therapie nicht geeignet sind, zu untersuchen.

Patienten und Methodik In die Studie wurden 40 Patienten mit rekurrennten oder sekundären HNSCC eingeschlossen. Die Patienten hatten ein medianes makroskopisches Tumolvolumen von 76 ml (Spanne 14–193 ml) und bereits Strahlentherapiedosen des primären Tumors von 60 Gy oder größer erhalten. Die Fraktionierung betrug 48 Gy in 16 Fraktionen über 8 Tage. Die Behandlung erfolgte 2-mal täglich mit einer Pause von minimal 6 h zwischen den Fraktionen. Die Behandlung musste 95 % des Planungszielvolumens (PTV, definiert als makroskopisches Tumolvolumen [GTV] +3 mm zur Berücksichtigung der mikroskopischen Streuung, ohne zusätzlichen Saum) abdecken. Unbeteiligte Lymphknoten wurden nicht bestrahlt.

Ergebnisse Alle Patienten absolvierten die Behandlung plangemäß (mediane Behandlungsdauer 11 Tage; Spanne 9–14 Tage). Für die Beurteilung der Akut- und Spättoxizität wurde die RTOG/EORTC-Skala verwendet. Die Inzidenz einer akuten Mukositis vom Grad 3 betrug 37%, mit einer Heilungszeit von höchstens 4 Wochen bei allen betroffenen Patienten. Eine akute Hauttoxizität war nie größer als Grad 2. Spättoxizitäten wurden ebenfalls mit der RTOG/EORTC-Skala bewertet. Eine Kiefernekrose hatten 4 Patienten (10%); allerdings wurde keine Ruptur der Karotide bzw. keine andere Grad-4- oder Grad-5-Toxizität beobachtet. Die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) lag bei 33%, das lokale progressionsfreie Überleben (L-PFS) bei 44%. Patientenstatus und GTV waren signifikante prognostische Faktoren für die lokale Tumorkontrolle und das Überleben. **Schlussfolgerung** Hyperfraktionierte akzelerierte stereotaktische re-RT ist eine interessante Wahl für Patienten mit rekurrennten oder sekundären HNSCC, die für eine systemische Therapie nicht geeignet sind.

Schlüsselwörter Stereotaktische Strahlentherapie · Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region · Wiederbestrahlung · Gesamtüberleben · Toxizität

Despite advancements in treatment of patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), including altered radiation fractionation and the addition of chemotherapy regimens to radiation therapy, treatment outcomes remain poor [1]. A considerable portion of head-and-neck cancer patients develop persistent or recurrent disease after definitive treatment [2]. Most relapses occur within the first 2 years after the primary treatment, and 96% of these local or regional failures are located inside the 95% isodose lines. Curative salvage resection is possible in relatively few of these patients [3]. For the majority, their treatment options have been limited to either supportive care alone or palliative chemotherapy [4]. Salvage therapy using external beam re-irradiation (re-RT) has been used rather infrequently in the past due to concerns about potential toxicity

[1]. In 2001, the RTOG 96–10 trial observed 7% grade 5 (fatal) toxicity and 15% grade 4 acute toxicity [5]; however, with the advent of new technologies, there is now renewed interest in re-RT.

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) may be an appropriate option for re-RT in the head and neck region, due to its ability to deliver a high dose to a limited target volume in a short amount of time [6, 7]. In patients treated with re-RT, almost all of the locoregional recurrences occur within the reirradiated recurrent gross tumor volume (rGTV), despite efforts made to avoid prophylactic radiotherapy (RT) of tissue that is at risk of subclinical disease, which underscores the importance of minimizing the volume of reirradiated tissue [8]. Approaches that decrease the daily dose and increase the number of radiation treatments, while still maintaining the precision of stereotactic radiotherapy, may be desirable options to reduce late toxicity [9]. Brachytherapy (BT) has been used in treatment of recurrent head-and-neck cancer with impressive outcomes [10], but technical and anatomical constraints limit its scope of use.

The purpose of this study was to evaluate the toxicity and efficacy of hyperfractionated stereotactic re-RT as a salvage treatment for head and neck cancer in terms of overall survival (OS), local control, and complications. To the best of our knowledge, this is the first study of the use of hyperfractionated SBRT to treat head and neck cancer.

Materials and methods

A total of 40 patients with HNSCC were included in this study between November 2011 and July 2014. The following inclusion criteria were used: HNSCC was locally recurrent, inoperable, and not suitable for brachytherapy, hypofractionation or systemic treatment. Contraindications to chemotherapy were the following: low performance status (13 patients, 33%), low liver functions (11 patients, 28%), low kidney functions (9 patients, 23%), low cardiac and/or pulmonary function (7 patients, 18%). Karnofsky performance status (KPS) was >60%; and signed informed consent was obtained. The patient characteristics are summarized in Tables 1 and 2. The median gross tumor volume (GTV) was 76 ml (range 14–193 ml). The primary radiotherapy dose was higher than 60 Gy, and the time gap between primary treatment and the start of re-RT was greater than 9 months for all patients. No adjuvant therapy was used, including chemotherapy, hyperthermia, and external-beam radiation.

This study was approved by the local institutional review board (University Hospital Ostrava). The patient inclusion criteria were evaluated by a multidisciplinary team after standard staging procedures, which included endoscopy with biopsy, computed tomography (CT), magnetic reso-

Table 1 Patient characteristics

		Number	%
Sex	Male	30	75
	Female	10	25
Age	Median (year)	63	
	Range (year)	44–85	
Sites	Oropharynx	16	40
	Larynx/hypopharynx	9	23
	Oral cavity	8	20
	Paranasal sinus	4	10
	Nasopharynx	2	5
	Parotid gland	1	3
HPV status	HPV negative	20	50
	HPV positive	7	18
	HPV unknown	13	33
Smoking habits	>10 per day	16	40
	1–10 per day	19	48
	Smoking negative	5	13
Time to re-RT	Median (months)	14	
	Range (months)	19–28	

HPV human papillomavirus, re-RT reirradiation.

Table 2 Initial and recurrent stage of disease

		Number	%
Initial stage	T1	3	8
	T2	7	18
	T3	11	28
	T4	19	48
	N0	4	10
	N1	16	40
	N2	18	45
	N3	2	5
Recurrent stage	rT2 rN0	4	10
	rT3 rN0	15	38
	rT4 rN0	16	40
	rT0 rN2	3	8
	rT0 rN3	2	5

nance imaging (MRI), and chest X-ray. Positron emission tomography was optional; it was performed only in a subset of cases. Patients whose disease progressed after SBRT were provided best supportive care.

Treatment planning

The target volume was defined based on simulation using CT images combined with magnetic resonance imaging (MRI). Patients were immobilized noninvasively a supine position with a rigid thermoplastic face mask. The planning target volume (PTV) was defined as the radiographic gross tumor volume (GTV) plus a 3 mm margin. During treatment, repeated pairs of orthogonal X-ray images were used to provide on-line image guidance based on the skull base (20%) or cervical spine (80%).

Dose prescription

Treatment was provided using a linear accelerator with 6 MV photons. The treatment plans were non-isocentric (sequential optimization) and non-coplanar, using approximately 200 pencil beams. Plans were designed to cover 95% of the PTV with the prescribed dose, providing 48 Gy in 16 fractions (Fig. 1). The dose was administered as twice daily sessions comprising 3 Gy fractions, with a minimum 6 h gap between treatments. Table 3 compares BED calculations based on the linear-quadratic model of our and other re-RT regimens. The following parameters were used: $T_k=21$ days, $T_p=2.5$ days and $\alpha/\beta=10$ Gy for tumor response; $\alpha/\beta=3$ Gy for late effects. Uninvolved lymph nodes were not irradiated. The median duration of treatment was 28 min (range 17–52 min).

Evaluation of toxicity and response

The analysis was performed after a median follow-up of 12 months (range 3–36 months). Acute toxicity was evaluated by the same radiation oncologist both during SBRT and each week after treatment until recovery. The RTOG/EORTC scale was used for scoring. Toxicity was considered to be acute if it was detected either during the course of RT or within 90 days after completion. The therapeutic response was evaluated 3 months after completion of the treatment. Follow-up evaluations were performed at 3-month intervals by the otolaryngology specialist and the radiation oncologist. The RTOG/EORTC scale was also used for scoring of late toxicity.

Statistical analysis

Dose-limiting toxicity was defined as toxicity that required interruption of the course of RT due to the intolerance. Other parameters that were evaluated included the incidence and duration of acute toxicity, incidence of late toxicity, local progression-free survival (L-PFS), metastatic progression-free survival (M-PFS), and overall survival (OS).

Initial patient characteristics were recorded at the start of re-RT. L-PFS and M-PFS were calculated from the start of re-RT until the date of first documented disease progression. OS was calculated from the start of re-RT until the date of death from any cause, not limited to HNSCC. The data collection cut-off was the end of October 2014. Cumulative survival and local control were calculated using the Kaplan–Meier method, and intergroup comparison was performed using the Gehan–Wilcoxon test. Predictors of OS were analyzed using Cox proportional hazards regression.

Fig. 1 Isodose plan and dose-volume histogram (pointer at planning target volume curve)

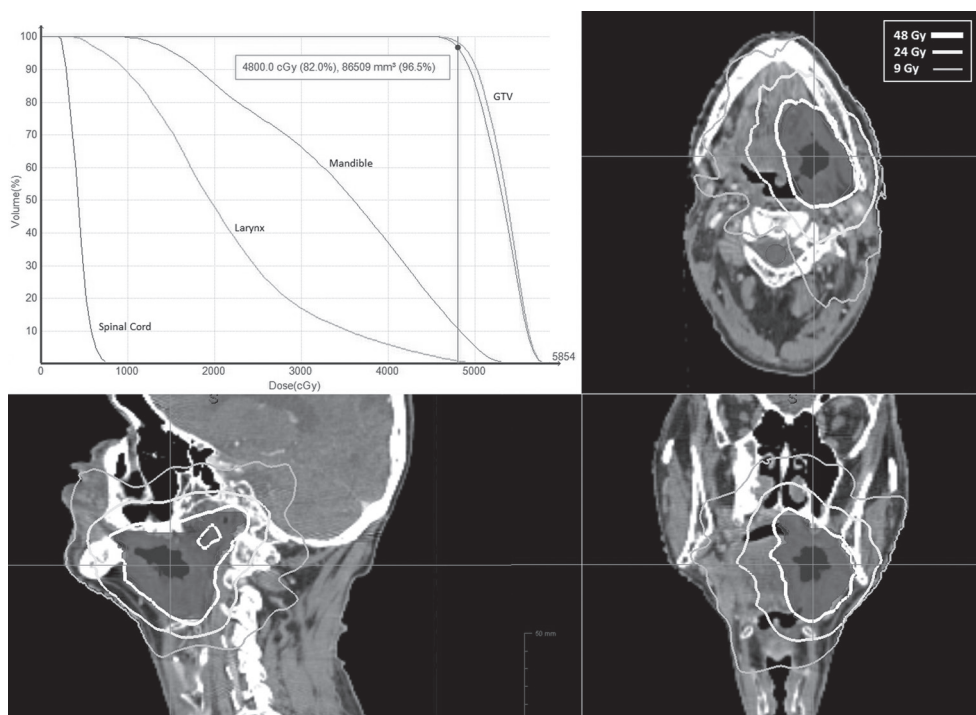


Table 3 Comparison of different fractionations

Schedule	16 ≤ 3 Gy	Hepel et al.	Friedrich et al.	Roh et al.	Lartigau et al.	Yamazaki et al.
Total dose (Gy)	48	34	30	36	36	30
Morning dose (Gy)	3	3.4	10	12	6	6
Afternoon dose (Gy)	3	3.4	0	0	0	0
Total time (days)	10	5	19	3	8	5
Fractions	16	10	3	3	6	5
BED (Gy ₁₀)	62	46	60	79	58	48
BED late effects (Gy ₃)	96	73	130	180	108	90

BED biologically equivalent dose.

Results

The entire treatment schedule was completed as planned for all patients (median duration 11 days, range 9–14 days). The median isodose line at the prescribed dose was 80% (range 71–82%). The median duration of each fraction was 28 min (range 17–52 min). The median conformity index, new conformity index, coverage, and homogeneity index were 1.21 (range 1.11–1.32), 1.28 (range 1.2–1.41), 96.4 (range 95.3–98.7), and 1.24 (range 1.22–1.41), respectively. The median maximal dose to the spinal cord was 9 Gy (range 0–21 Gy).

Toxicity

All of the patients completed the treatment course as planned; none experienced excessive acute toxicity that required suspension of treatment. The incidence of mucosal grade 3 acute toxicity was 37% (oral cavity and/or pharynx), and the recovery time was ≤4 weeks for all of these patients. In 4 cases (21%), patients were hospitalized to provide parenteral support for severe mucositis.

There was 0% incidence of grade 3 acute toxicity of skin. No grade 4 or 5 toxicities were recorded. Late toxicity was evaluated using the RTOG/EORTC scale. Grade 2 subcutaneous toxicity was found to be common. In 4 cases (10%), mandible radionecrosis was observed. Neither carotid blow-out syndrome nor any other grade 3 or 4 late toxicity was observed.

Outcomes

During follow-up, 14 patients (35%) showed disease progression, of which 4 cases (10%) involved distant metastasis. The remaining 10 patients (25%) had new tumors in areas that had received a high dose of radiation. The actuarial OS at 12 and 24 months was 33 and 29%, respectively (Fig. 2a). LR-PFS (Fig. 2b) and M-PFS at 12 months was 44 and 90%, respectively.

A history of surgery during primary treatment (Fig. 3a), KPS greater than 80 (Fig. 3b) before re-RT, and low GTV (Fig. 3c, d) were found to be statistically significant prognostic factors for OS by univariate analysis. Outcomes

for second tumors, compared with outcomes for locally relapsed tumors, were not found to be statistically different ($p=0.74$).⁶⁷

Variables tested in univariate analysis with $p<0.2$ were allowed to enter into the multivariate analysis. Based on multivariate analysis, both KPS (relative risk [RR] 2.54, 95% confidence interval [CI] 1.3–6.3; $p=0.04$) and GTV (RR 1.01, CI 1.01–1.025; $p=0.007$) were found to be significantly predictive of OS. Patients with KPS of 80–100 and GTV <40 ml had the best prognosis (Fig. 3b, c). Dose of primary radiotherapy, time to re-RT and history of OS were found to not be significantly predictive of OS.

Discussion

The treatment of recurrent HNSCC in previously irradiated patients remains a therapeutic challenge. The goal of the present study was to examine toxicity, extent of local control, and OS resulting from the use of hyperfractionated SBRT to treat recurrent HNSCC. Surgical salvage is possible in only approximately 20% of cases [11], and chemotherapy response rates range from 10–40% [12, 13]. Several studies have demonstrated that re-irradiation (>60 Gy) is a feasible and effective alternative option, using a variety of techniques and fractionation schedules in carefully selected patients [14], and subset analysis indicates that an increased total dose correlated with increased local control and survival [15]. Highly conformal techniques, such as SBRT, have the potential both to administer a high dose to the target volume and to reduce treatment-related toxicity. Another benefit of SBRT over conventional reirradiation is that it requires a shorter treatment duration (usually 1–2 weeks). The effectiveness of SBRT has been demonstrated, but concern exists that the high dose per fraction could cause considerable treatment-related morbidity and mortality [16, 17]. Hyperfractionated stereotactic radiotherapy combines the dosimetric advantages of stereotaxy with the radiobiological advantages of fractionation. To our knowledge, this is the first study of the use of hyperfractionated SBRT for treatment of recurrent/second primary HNSCC.

In this study, the incidence of grade 3 acute mucositis was 37%, and the median and maximum duration of confluent mucositis were 19 days and 4 weeks, respectively. This is in accordance with George et al. [18], who first reported on the use of frameless SBRT for treatment of recurrent HNSCC; in this pioneering work no acute grade 4 or 5 toxicities or long-term adverse events were observed. In contrast to our findings, Lartigau et al. [19] observed grade 3 mucosal toxicity in only 7 of 56 patients (13%); however, this patient group was different with respect to tumor burden. The median tumor size was 29 mm compared to 47 mm in our patients.

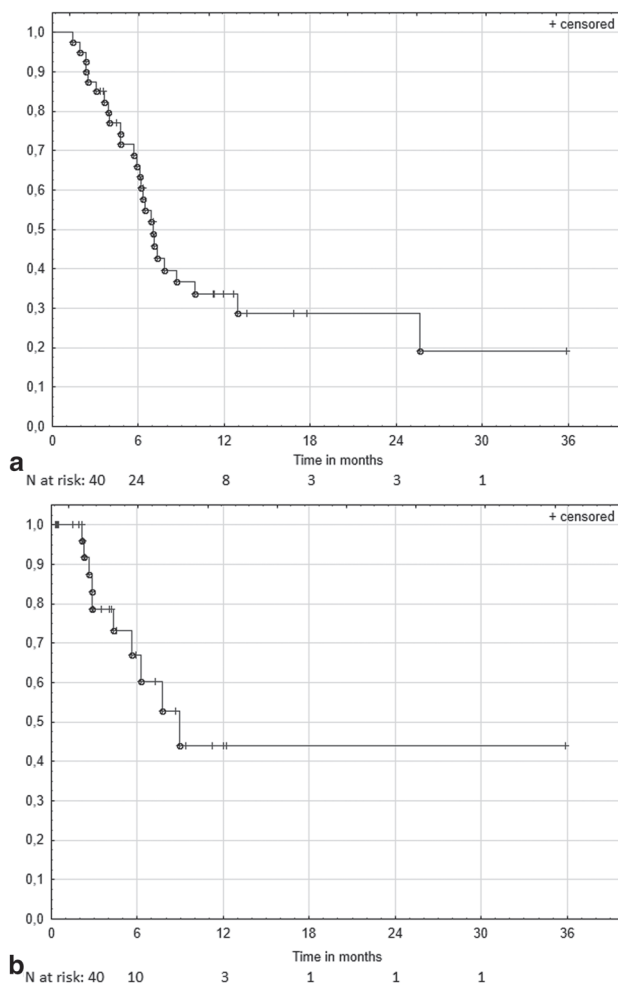
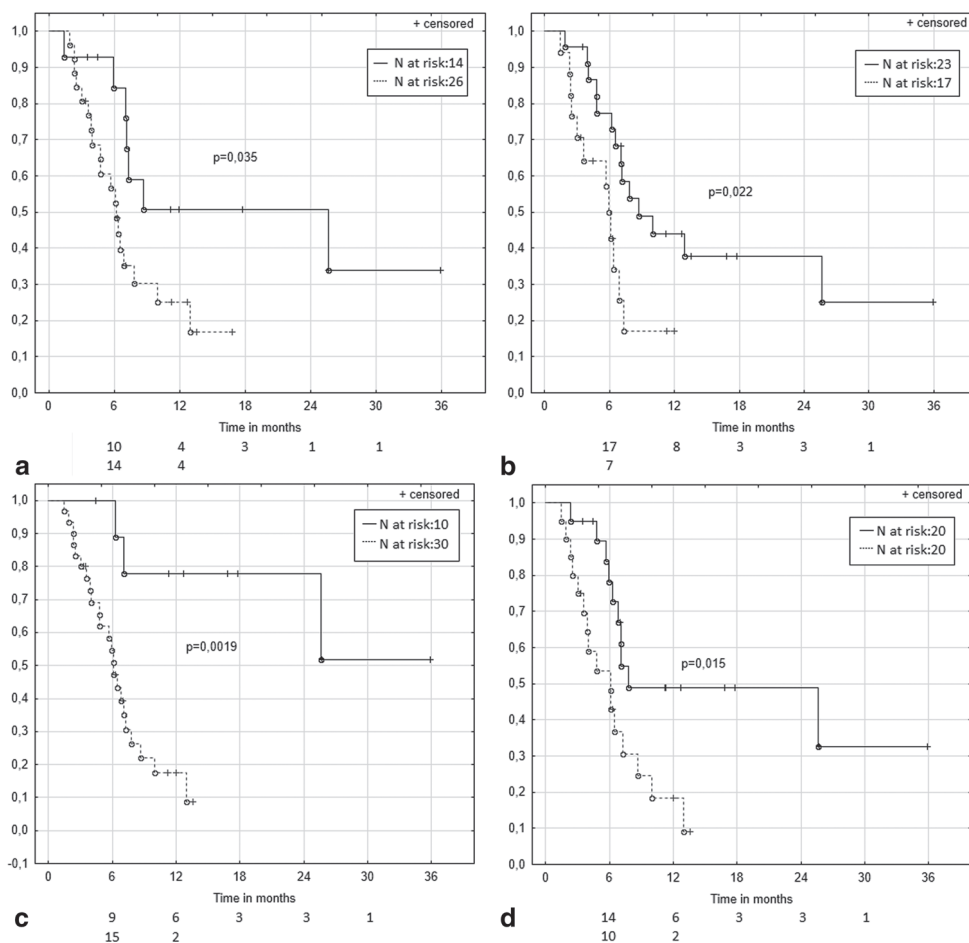


Fig. 2 **a** Kaplan–Meier (KM) plot of overall survival (OS), 1-year 34% (95% CI 18–49%). **b** KM plot of local progression-free survival (L-PFS), 1-year 44% (95% CI 19–69%). *N at risk* number at risk in 200-day increments

During the follow-up period, 4 cases (10%) of mandible radionecrosis were observed. None of the patients experienced carotid blowout syndrome nor other grade 3/4 late toxicity. Although it is generally believed that large arteries are relatively resistant to radiotherapy, there are some reports of fatal hemorrhage or occlusion of large vessels resulting from treatment [20]. Yamazaki et al. [17] reported an 8.4% incidence of severe hemorrhage with treatments of 30 Gy in 5 fractions. We did not observe such complications in our study, probably because of the low dose used per fraction.

In our group of heavily pretreated patients, the 1-year and 2-year L-PFS were both 44%. This is in accordance with Lartigau et al. [19]. In previous studies using a reirradiation dose ranging from 20 to 30 Gy in 5 fractions, the 2-year local control (LC) obtained was 26%. Roh et al. [20] achieved a 1-year LC of 61.0% when using a higher dose

Fig. 3 Univariate analysis of overall survival (OS). **a** History of surgery vs. no surgery, 1-year 51% (95% CI 22–79%) vs. 1-year 25% (95% CI 7–43%), **b** Karnofsky performance status (KPS) ≥ 80 vs. KPS < 80 , 1-year 44% (95% CI 23–65%) vs. 1-year 17% (95% CI 0–38%), **c** gross tumor volume (GTV) ≤ 40 ml vs. GTV > 40 ml, 1-year 78% (95% CI 50–100%) vs. 1-year 18% (95% CI 2–33%), **d** GTV ≤ 80 ml vs. GTV > 80 ml, 1-year 49% (95% CI 25–72%) vs. 1-year 18% (95% CI 0–37%). *N at risk* number at risk in 200-day increments



of up to 30–39 Gy in 3 fractions, but this schedule could be considered “too hot”.

Comparison between the use of SBRT and brachytherapy favors the latter treatment method. Puthawala et al. [21] reported a 2-year LC of 60% in a study of 220 patients treated with a temporary low dose rate (LDR) technique. Some data also exist regarding high dose rate (HDR) brachytherapy. Friedrich et al. [22] reported a 1-year LC of 47% when HDR BT was delivered with large fraction sizes of 10 Gy per fraction, which were given weekly to total doses of 10–30 Gy. Hepel et al. [23] reported using a 3–4 Gy twice-daily fractionation to a median dose of 34 Gy, with a 2-year LC of 67%. There are two possible explanations for the better effectiveness observed with BT: (1) the dose inhomogeneity typical of BT produces higher equivalent uniform dose, and (2) the target volumes of typical brachytherapy patients is much smaller than those of patients treated with external beam RT.

OS is a better indicator of the treatment outcome in patients with recurrent HNSCC cancers, because it reflects the cumulative effect of both LC and treatment toxicity. The 1 and 2-year OS in this study were 34 and 28%, respectively. The results are inferior to those of studies using con-

comitant chemoradiation; however, our patients were not suitable candidates for systemic treatment. In the RTOG 96–10 phase II trial comparing external beam radiation to 60 Gy with concurrent 5-fluorouracil and hydroxyurea chemotherapy, the median OS observed was 8.2 months and the estimated 1-year survival rate was 41.7% [5]. Based on multivariate analysis, KPS ($p=0.04$) and GTV ($p=0.007$) were significant predictors of OS. This is in agreement with previous reports observing that significantly improved clinical outcomes are associated with doses above 35 Gy and tumor volumes below 25 ml [18].

Although our study is limited by its retrospective nature and its small patient population, it still demonstrates that re-RT can be curative in patients with good performance status who have small tumors. The acute toxicity of hyperfractionated SBRT was manageable and the incidence of late toxicity was acceptable. Long-term disease control and survival can be achieved in patients who begin treatment in good shape and with a low tumor burden. Further improvement might be expected after incorporation of improved systemic therapy into the treatment regimen [24].

Conclusion

Hyperfractionated SBRT is a reasonable treatment option for patients with inoperable recurrent/second primary HNSCC who were previously subjected to high-dose irradiation and who are not suitable candidates for systemic treatment or hypofractionation. Longer survival could be expected in patients with good performance status who have small tumors.

Acknowledgment Institutional support—RVO-FNOs/2012—was received for this work.

Compliance with ethical guidelines

Conflicts of interest J. Cvek, L. Knybel, E. Skacelikova, J. Stransky, P. Matousek, K. Zelenik, O. Res, B. Otahal, L. Molenda, and D. Feltl state that there are no conflicts of interest.

All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

References

- McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al (2011) ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1292–1298
- Budach V, Becker ET, Boehmer D et al (2014) Concurrent hyperfractionated accelerated radiotherapy with 5-FU and once weekly cisplatin in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 190:250–255
- Temam S, Pape E, Janot F et al (2005) Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1078–1083
- Wong SJ, Bourhis J, Langer CJ (2012) Retreatment of recurrent head and neck cancer in a previously irradiated field. *Semin Radiat Oncol* 22:214–219
- Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al (2001) RTOG 96-10: re-irradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1299–1304
- Unger KR, Lominska CE, Deeken JF et al (2010) Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1411–1419
- Vargo JA, Ferris RL, Ohr J et al (2015) A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:480–488
- Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB et al (2009) The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1342–1347
- Simonova G, Novotny J, Novotny J Jr et al (1995) Fractionated stereotactic radiotherapy with the Leksell Gamma Knife: feasibility study. *Radiother Oncol* 37:108–116
- Strnad V, Lotter M, Kreppner S et al (2015) Reirradiation for recurrent head and neck cancer with salvage interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 191:495–500
- Taussky D, Dulguerov P, Allal AS (2005) Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck* 27:182–186
- Gibson MK, Li Y, Murphy B et al (2005) Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:3562–3567
- Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE et al (2004) Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 22:77–85
- Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE (1996) Reirradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 7:913–918
- Chen AM, Phillips TL, Lee NY (2011) Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head and neck cancer: who, why, how and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1211–1219
- Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ et al (1995) Linac radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: rationale and technique. *Head Neck* 17:14–19
- Yamazaki H, Ogita M, Kodani N et al (2013) Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 107:305–309
- George V, Dwight EH, Steven B et al (2006) Frameless stereotactic radiosurgery for recurrent head and neck carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 5:529–535
- Lartigau EF, Tresch E, Thariat J et al (2013) Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 109:281–285
- Donald MW, Moore MG, Johnstone PAS (2012) Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1083–1089
- Puthawala A, Nisar SAM, Gamie S et al (2001) Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head and neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:354–362
- Friedrich RE, Krull A, Schwarz R et al (1997) Salvage therapy of advanced squamous cell carcinoma of the mouth cavity and oropharynx: results of interstitial high-dose-rate brachytherapy combined with ablative tumor surgery. *Strahlenther Onkol* 173:507–512
- Hepel JT, Nisar AMS, Puthawala A et al (2005) Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1444–1450
- Strnad V, Lotter M, Kreppner S et al (2015) Reirradiation for recurrent head and neck cancer with salvage interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy: long-term results. *Strahlenther Onkol* 191:495–500

Prevence osteonekrózy čelistí před onkologickou léčbou

Radomír Hodan¹, Maryla Mendreková², Josef Gruna², Jakub Cvek³

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN Ostrava

²Onkologické centrum J. G. Mendela Nový Jičín

³Klinika onkologická, FN Ostrava

Osteonekróza čelisti je málo častou, ale obávanou komplikací dlouhodobé terapie bisfosfonáty u pacientů s metastatickým postižením skeletu u nádorového onemocnění. Osteoradionekróza dolní čelisti vzniká jako pozdní závažná komplikace radioterapie v oblasti dutiny ústní. Tyto komplikace výrazně zhoršují kvalitu života a příjem potravy. Mechanismus vzniku osteonekrózy není přesně znám, ale dodržování preventivních opatření před zahájením a v průběhu terapie bisfosfonáty nebo radioterapie dutiny ústní by zcela jistě vedlo ke snížení incidence této nepříjemné komplikace.

Klíčová slova: osteonekróza, osteoradionekróza, bisfosfonáty.

Prevention of jaw osteonecrosis prior to oncological therapy

Osteonecrosis of the jaw is an uncommon but feared complication of long-term therapy with bisphosphonates in patients with tumoral metastases to the skeleton.

Osteoradionecrosis of the lower jaw arises as a serious late complication related to radiotherapy in the oral cavity. These complications significantly interfere with the quality of life and food intake. The mechanism of origin of osteonecrosis is not well understood but adherence to preventive measures prior to and during the therapy with bisphosphonates or radiotherapy in the oral cavity would most likely result in a reduced incidence of this unpleasant complication.

Key words: osteonecrosis, osteoradionecrosis, bisphosphonates.

Onkologie 2009; 3(1): 62–65

Úvod

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Ostrava se podílí spolu s onkology na léčbě orálních malignit. Dále také zajišťuje stomatologickou a stomatochirurgickou konziliární péči všem onkologickým pracovištím v kraji. Úkol stomatochirurgů není jen v pečlivém provedení chirurgického zákroku pro nádor v dutině ústní a přilehlých oblastech, ale také v následném zajištění dostatečně funkční dutiny ústní, včetně přísunu potravy. Bezproblémová, klidná a bezbolestná dutina ústní tak jistě přispívá

k dosažení plnohodnotného života onkologicky nemocných.

Existuje celá řada pravidel majících vztah k orálnímu zdraví těchto pacientů. Jedním z velmi důležitých opatření je to, které má zamezit vzniku osteonekrózy čelistních kostí.

Osteonekrózy čelistí u onkologicky nemocných jsou v podstatě dvojí:

- osteoradionekróza,
- osteonekróza, čili přetrvávající defekt čelisti, trvající déle jak 8 týdnů, bez předchozího ozáření čelistí nebo bez dřívější přítomnosti kostní metastázy (1).

a) Osteoradionekróza

Osteoradionekróza dolní čelisti patří mezi závažné pozdní nežádoucí účinky radioterapie

(RT) na oblast dutiny ústní, která se typicky rozvíjí v odstavu 6–24 měsíců. Dojde-li však v krátkém časovém intervalu k traumatickému zásahu (zejm. extrakci zubu), může se vznik značně uspokojit. Při použití moderních megavoltážních ozařovačů, při precizním plánování a dodržení základních preventivních opatření lze incidenci výrazně snížit (na cca 2%).

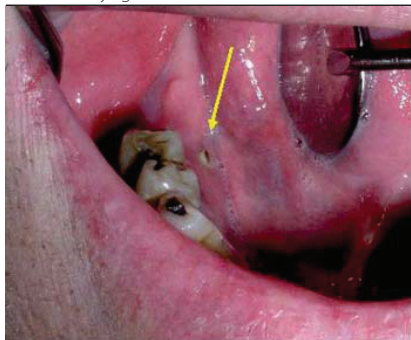
Osteoradionekróza je hypocelulární a hypovaskulární kostěný defekt, kde v klinickém obraze dominuje erytém sliznice s ulcerací a nekrotickou kostí. Nejvíce náchylnou částí mandibuly je oblast molárů a premolárů. Diagnóza osteoradionekrózy by nikdy neměla být stanovena, je-li v daném místě perzistující nebo recidivující tumor.

Mezi rizikové faktory pro vznik osteoradionekrózy patří: špatný stav chrupu před RT, použití ortovoltážního záření, velký objem dolní čelisti vystavené záření, vysoká celková i jednotlivá dávka záření a mužské pohlaví.

Léčba

Léčba je svízelná, lokální ošetřování, nekrektomie, toaleta, příp. rozsáhlejší stomatochirurgický výkon, event. hyperbarická oxygenoterapie.

Obrázek 1. Osteoradionekróza alveolu dolní čelisti vpravo, 1,5 roku po radioterapii pro karcinom orofaryngu



Obrázek 2. Osteoradionekróza těla dolní čelisti vpravo u téhož pacienta, dále patrný devastovaný chrup po radioterapii



Obrázek 3. Plastový nosič fluoridových iontů**Prevence**

- před zahájením radioterapie stomatologické vyšetření včetně OPG s pečlivou sanací chrupu (RT možno začít 7–10 dní po event. sanaci),
- použití pouze moderních megavoltážních přístrojů,
- precizní plánování radioterapie (3D nebo IMRT) s eliminací horkých míst (hot spots),
- jednotlivou i celkovou dávku volit na základě radiobiologických poznatků (je-li dávka ekvivalentní normofrakcionací á 2 Gy < 70 Gy, je incidence osteonekrózy < 2%, jinak > 9%)
- podpůrná léčba během radioterapie k minimalizaci mukozitidy,
- vyhnout se traumatickému zásahu v dutině ústní min. 2 roky po ukončení RT.

b) Osteonekróza

Osteonekróza je jakákoliv nekróza čelisti u onkologického pacienta, který nebyl ozářen v orofaciální oblasti. V poslední době se nejen na našem pracovišti objevují nekrózy alveolárního výběžku čelisti u pacientů s generalizovaným onkologickým onemocněním, u kterých je vedle onkologické terapie zavedena také podpůrná léčba bisfosfonáty. Bisfosfonáty, jako syntetické analogy pyrofosfátu, které se vážou na hydroxyapatit kostní hmoty, vedou k inhibici osteoklastů, čímž brání resorpci kosti. Díky těmto vlastnostem se používají v léčbě osteoporózy, Pagetovy choroby a v onkologii k léčbě mnohočetného myelomu, osteolytických metastáz nádorů prsu, prostaty, ledvin aj.

Prokazatelně zlepšují kvalitu přežívání, mírní bolest, snižují riziko patologických zlomenin a hyperkalcémie.

Bisfosfonáty se rozdělují na nedusíkaté, které byly vyrobeny nejdříve (klodronát, etidronát), a dále na dusíkaté (pamidronát, alendronát, ibandronát, zoledronát, risedronát).

Dusíkatá sloučenina mění jednak mechanismus účinku na osteoklasty a dle dostupných zdrojů také zvyšuje schopnost ovlivnit resorpci kosti (3).

Vznik

O mechanismu vzniku osteonekrózy u onkologických pacientů užívajících bisfosfonáty se vedou polemiky, není známa jasná příčina vzniku nekrózy. Existuje celá řada možných a navíc klinicky doložených hypotéz:

Spoluúčast toxicity chemoterapie: Od 1982 bývá v literatuře popisována toxicita chemoterapie s následnou osteonekrózou čelisti. Chemoterapie nastartuje poruchu endotelu s následným poškozením vyživujících koncových cév v kosti. Jde v podstatě o chemické poškození tkáně (4, 5).

Porucha neoangiogeneze: bisfosfonáty brání neoangiogenezi, inhibují buňky endotelu kapilár, způsobují jejich apoptózu a vznik avaskulární nekrózy kosti (6).

Snížení kostního metabolismu: sekundárně vede ke snížení krevního průtoku kostí, což vede k odumření kostních buněk a nekróze, která ve spojení s infekcí vede k nehojícím se kostním defektům (7).

Porucha epitelizace: způsobena toxicitou bisfosfonátů na orální sliznici. Snížená schopnost hojení sliznice má za následek průnik mikroorganismů do kosti a vznik nehojících se defektů (8).

Vedle nejednoznačných mechanismů vzniku existuje celá řada možných vyvolávajících faktorů. Mezi nejčastější patří *poškození slizničního krytu*. Jde o extrakce zubu, zákroky na parodontu, poranění, defekty od zubní protéz (9, 10). K dalším patří *přidružená onemocnění a léky*, které mají také nepopíratelný vliv na kvalitu sliznice ústní. Patří k nim: diabetes mellitus, revmatoidní artritida, imunodeficit buď infekční nebo polékový, steroidy, imunosupresiva, cytostatika aj. (11). Následují *jiná rizika*, jako jsou kouření, alkoholismus a špatná ústní hygiena.

Bylo stanoveno riziko vzniku osteonekrózy u *základního onkologického onemocnění*. Největší riziko je u pacientů s mnohočetným myelomem a poté s rakovinou prsu (15).

Dalšími mohou být *délka podávání bisfosfonátů*. Popisují se osteonekrózy u pacientů dlouhodobě (rok a více) používajících bisfosfonáty typu zoledronát, pamidronát, alendronát. Jedná se o nejčastěji používané typy. Trvá-li léčba déle jak 3 roky, riziko vzniku osteonekrózy se zvyšuje.

Také *způsob podávání* je dle dostupných zdrojů velmi podstatný. Jsou popisovány nekrózy čelistí převážně u pacientů, kteří dostávají lék i. v. Udává se vznik osteonekrózy v 0,8–12 % (15). Nekrózy se nevyhnuly také p. o. podání (7, 10). Udávané riziko je však podstatně menší, udává

se 0,7 případů na 100 tis. obyvatel za rok (15). Toto číslo však zahrnuje i nekrózy vzniklé u pacientů na bisfosfonátech v neonkologické indikaci, léčených např. pro osteoporózu (7, 12, 13).

Panuje shoda, že příčina osteonekrózy je multifaktoriální, závislá nejenom na podávaných bisfosfonátech, ale i na základním onkologickém onemocnění, typu chemoterapie, hormonální léčbě, přidružených chorobách, věku pacienta.

Léčba

Léčebné možnosti shrnula AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ve svém sdělení, kde také rozděluje pacienty podle stupně postižení osteonekrózou a také podle způsobu aplikace bisfosfonátu (15).

Asymptomatický pacient na i. v. bisfosfonátech

Hlavní snahou je edukace pacienta. Pečlivá hygiena dutiny ústní, sanace chrupu výplněmi, s cílem zabránit extrakci zubu. Dále vyvarovat se zlomenin čelistních kostí.

Asymptomatický pacient na p. o. bisfosfonátech

Můžou se provádět drobné dentoalveolární zákroky, je však nutno upozornit pacienta na možné zdlouhavé hojení extrakční rány. Ke snížení rizika vzniku osteonekrózy je možné vysadit léčbu bisfosfonáty před chirurgickým zákrokem v dutině ústní po dobu min. 3 měsíců.

U asymptomatického pacienta léčeného p. o. bisfosfonáty méně než 3 roky není omezení v dentoalveolární chirurgii včetně zavádění implantátů. Nutno je však myslet na možnou dlouhodobou léčbu bisfosfonáty, a tím protetické řešení chybějícího chrupu upravit tak, aby v budoucnu nebyl pacient osteonekrózou ohrožen.

Naopak u pacientů užívajících p. o. bisfosfonáty spolu s kortikoidy je nutné před chirurgickým zákrokem vysadit bisfosfonáty na minimálně 3 měsíce, poté je opět nasadit až při prokázaném kostním hojení.

Pacient již se zjištěnou osteonekrózou čelisti

AAOMS zde rozlišuje 3 stupně postižení dle závažnosti:

- Stupeň 1. – jde o asymptomatickou nekrózu, bez známky infekce nebo jiných projevů.
- Stupeň 2. – zde se jedná již o osteonekrózy způsobující bolest a s projevy infekce v oblasti měkkých tkání.

- Stupeň 3. – jde o rozsáhlou nekrózu kosti čelisti doprovázenou bolestí, infekcí v okolí a také například patologickou zlomeninou nebo osteolýzou kosti čelisti v celé tloušťce, nebo lze pozorovat zánětlivou extraorální píštěl.

Léčba spočívá ve výplachu úst lokálními dezinfekčními roztoky, například chlorhexidinu 0,12 %, a v lokální toaletě defektu pomocí šetrného odstranění nekrotických hmot. Při projevech zánětu se podávají dlouhodobě antibiotika (PEN, CLI, ERY, TET). Při rozsáhlém postižení je indikována segmentální resekce a rekonstrukce defektu, i přes zvýšené riziko neúspěchu ošetření. Toto ošetření je tak možno považovat pouze za paliativní zákrok vedoucí k dlouhodobějším zlepšení potíží.

Dalším problémem je *přerušení léčby bisfosfonáty* při nález osteonekrózy.

U pacientů na i. v. bisfosfonátech nemá krátkodobé přerušení dle statistických dat smysl. Pouze dlouhodobé vysazení může pomoci osteonekrózu čelisti stabilizovat a zároveň snížit riziko vzniku další. Na druhou stranu však může zhoršit stav onkologického onemocnění.

Při vysazení orální formy bisfosfonátu na déle jak 6 měsíců může dojít ke spontánní sekvestraci nekrózy nebo její regresi.

Kazuistiky

Případ první

Jedná se o 47letou pacientku, od roku 2005 léčena pro karcinom prsu, provedena parciální resekce prsu, exenterace uzlin axily. Staging uzavřen jako pT2 pN1 M1 – s mnohočetnými metastázami do skeletu. Histologicky se jednalo o duktolobulární karcinom G2, ER 5 %, PR 80 %, c-erb2: negat. Menopauzální status po provedení radiační kastrace 5x 3 Gy. Pacientka podstoupila 6 sérií paliativní chemoterapie v kombinaci TAC (Taxotere (docetaxel), Adriablastina, Cyklofosamid) a analgetickou radioterapií na oblast pánve a femuru 10x3 Gy. Od 9/05 pravidelná aplikace zoledronátu i. v. v dávce 4 mg q3w. Bisfosfonát byl vysazen až 8/08, kdy byla zjištěna nekróza alveolu maxily.

Po ukončení chemoterapie TAC následovala medikace Tamoxifenu tbl 20 mg/die po dobu 2 let, kdy pro progresi metastatických ložisek ve skeletu byla provedena změna hormonoterapie na Arimidex tbl do 11/07. Pro nově zjištěné mnohočetné metastatické postižení jater byla následně nasazena kombinace paliativní chemoterapie Paclitaxel + Gemzar (gemcitabine)

do 3/08, kdy opět pro progresi jaterních metastáz byla změna paliativní chemoterapie na kombinaci Xeloda (capecitabine) + Navelbine (navelbine). Toho času pacientka pokračuje v zavedeném režimu. Kontrolní CT jater z 9/08 ukazuje prakticky kompletní regresi metastáz v játrech. Kontrolní scintigrafie skeletu je bez průkazu progresu metastáz skeletu.

Na ambulanci Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie ve FN Ostrava byla pacientka odeslána 8/08 onkologem pro asi půl roku trvající ostitidu v oblasti extrakčních ran v horní čelisti vpravo, doprovázenou bolestí pravé strany. Zuby 17 a 16 byly extrahovány 10/07 pro bolest oblastním stomatologem.

Při klinickém vyšetření byl zjištěn defekt nekrotické kosti v místě extrahovaných zubů. Naštěstí nekrózou nedošlo ke vzniku oroantrální komunikace. V blízkosti defektu se nacházely velmi bolestivé viklavé zuby 15 a 14 jako součást fixní protetické práce. Navíc v horní čelisti je patrný neprořezaný zub 13 (obrázek 4).

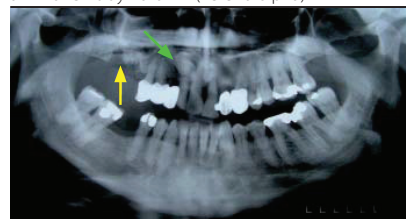
Po toaletě defektu byla nasazena ATB léčba klindamycinem (Dalacin C 300 mg p.o.) 3x d a s asi 10denním odstupem provedena extrakce zubů 15 a 14. Následuje období bez bolestí v oblasti čelisti, přetrvává však nehojící se defekt alveolární kosti (obrázek 5).

Pacientka bude nadále užívat klindamycin 300 mg 3x d p.o. a bude docházet na naši ambulanci k toaletě defektu. Histologické vyšetření nebylo provedeno z důvodu klinicky jasné nekrózy, holá nekrotická kost zubních lůžek, bez přítomnosti granulační tkáně a bez většího defektu kosti při rtg vyšetření. Dále z důvodu minimálně invazivního léčebného přístupu. Větší zákrok (odebrání většího vzorku kosti pro patologa směrodatného, tedy až do oblasti mimo nekrózu) by znamenal vznik oroantrální komunikace s následnými komplikacemi při příjmu potravy.

Případ druhý

Jde o 53letého pacienta s generalizovaným Grawitzovým tumorem pravé ledviny. Roku 2003 byla provedena nefrektomie, zjištěna byla dále generalizace do plic a pánevní kosti. Onemocnění bylo klasifikováno jako pT3NxM1. Od 12/03 byla aplikována chemoterapie a imunoterapie, vinblastin a interferon alfa. 1/04 bylo nutno ukončit aplikaci vinblastinu pro hematologickou a GIT toxicitu. Léčba dále pokračovala pouze monoterapií interferonem alfa 3x týdně. Imunoterapie ukončena 4/04 pro progresi postižení skeletu a měkkých tkání v gluteální oblasti vlevo. Následuje paliativní radioterapie na oblast

Obrázek 4. Nehojící se extrakční rány v horní čelisti vpravo (žlutá šipka). Neprořezaný zub 13 a viklavé zuby 15 a 14 (zelená šipka)



Obrázek 5. Osteonekróza alveolu horní čelisti vpravo



levé hýždě a pánevní kost. Zahájena byla také paliativní hormonální terapie progesteronem (Provera tbl) a podpůrná léčba klodronátem (Bonefos tbl 800 mg 2x denně). Asi po roce bylo nutno pro dyspeptické potíže progesteron vysadit a klodronát byl aplikován i. v. (Bonefos i. v. 900 mg á 14 dnů). Dále byly zjištěny dle CT mnohočetné metastázy plic, v oblasti pravé nadledviny, hlavy pankreatu a dle kostní scintigrafie i v oblasti levého acetabula. I přes zahájení paliativní chemoterapie vinblastinem (4–9/05) byla 10/05 zjištěna progresie na plicích a v oblasti nadledviny vlevo, bez zhoršení postižení skeletu. Od 11/05 byla opět ordinována imunoterapie interferonem alfa v kombinaci s retinoidy (Roaccutan tbl). Pro progresi nález ve skeletu pánve 2/06 byl klodronát změněn na zoledronát (Zometa 4 mg i. v. co 3–3,5 týdne).

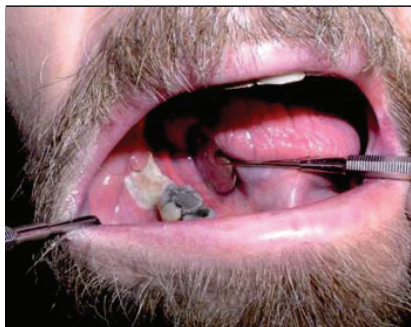
Retinoid byl vysazen pro špatnou toleranci 4/06 a v interferonu se pokračovalo do 2/07. Nadále dle kontrolních zobrazovacích metod byla patrná velmi pomalá progresie nálezů ve skeletu a plicích. Od 3/07 byla již indikována pouze symptomatická terapie zoledronát i. v., antidepresiva a analgetika.

Ze stomatochirurgického hlediska byl pacientovi 4/07 extrahován zub 48, pravděpodobně z důvodu bolesti. Poté 8/07 byl odeslán praktickým stomatologem na ambulanci Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie a léčen pro kolemčelistní zánět v oblasti pravého úhlu dolní čelisti v místě nehojící se extrakční rány 48 s nutností extrahovat zub 47 pro bolest. V době akut-

Obrázek 6. Osteonekróza alveolu horní čelisti vpravo



Obrázek 7. Osteonekróza alveolu dolní čelisti v oblasti 18 a 17



ního zánětu byl podáván amoxicilin s kyselinou klavulanovou (Augmentin 1g tbl) co 12 hod.

Od 1/08 byl dále léčen pro nehojící se nekrotický kostní defekt v oblasti extrakčních ran 48 a 47 (obrázky 6, 7).

Na rtg snímku nebylo patrné žádné osteolytické ložisko. Pacient užíval klindamycin (Dalacin C 150 mg 3xd) po dobu 3 měsíců. Defekt byl léčen minimálně invazivně pomocí toalety a vkládáním longet s místně působícími preparáty typu perubalsámu. Během 7/08 byly již patrné známky počínajícího hojení defektu. Během 9/08 pacient zemřel na komplikace základního onemocnění.

Diskuze

Problematika bisfosfonátů je velmi komplikovaná. Na jedné straně je patrný dokázaný, nevyvratitelný pozitivní efekt u onkologických, ale i osteoporotických pacientů. Na druhé straně nad léčbou bisfosfonáty visí hrozba možných

výrazných nežádoucích účinků na čelistních kostech charakteru nekrotických výběžků. Vzhledem ke zvětšujícímu se počtu případů nemůžeme nad těmito komplikacemi přivírat oči.

Jejich vznik je pravděpodobně multifaktoriální a bude jistě v budoucnu předmětem dalšího zkoumání a vyhodnocování souborů pacientů.

Léčba je velmi problematická a zdlouhavá, ponechává pacienta s bolestivou zející kostní lézí v dutině ústní, která mu komplikuje (pro něj velmi důležitý) příjem potravy a péči o dutinu ústní. Navíc pacienta jistě ovlivní i po stránce psychické.

Nejdůležitější je dle našeho názoru prevence těchto možných komplikací, která spočívá ve velmi jednoduchém opatření. Navíc je již léta zavedena u pacientů před radioterapií v maxilofaciální oblasti.

Spočívá v pečlivém stomatologickém vyšetření dutiny ústní a chrupu za pomoci rtg snímku, nejlépe OPG, a dále v důsledné sanaci chrupu před zahájením léčby bisfosfonáty. Po extrakci zubů se doporučuje min. 3 týdny vyčkat se zahájením léčby.

Nejedná se pouze o náš názor, ale jde i o doporučení americké FDA (Food and Drug Administration) z roku 2004, která upozorňuje na nutnost preventivního stomatologického ošetření před podáváním bisfosfonátů u rizikových pacientů, zvláště s malignitou, chemoterapií, kortikoidy, špatnou ústní hygienou (14).

Závěr

Tato problematika se týká hlavně onkologů. Je velmi důležité zaměřit se na provedení stomatologického vyšetření včetně zhotovení OPG snímku před zahájením léčby bisfosfonátů. Je nutné sledovat stav ústní dutiny onkologických pacientů. Mnohdy jen pohledem se dá zjistit žalostný a nevyhovující stav chrupu onkologických pacientů. Je důležité sledovat, zda se u těchto pacientů již nevytvořil kostní defekt, který mu komplikuje běžný život a o kterém se bojí lékaři říct.

Literatura

- Rizzoli R, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis, *Bone*, 2008; 42: 841–847.
- Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46: 653–660.
- Carol D Morris, Thomas A Einhorn. Bisphosphonates in orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery*; Jul 2005; 87, 7: ProQuest Medical Library, pg. 1609.
- JH Lenz, et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2005; 33(6): 395–403.
- Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982; 4: 251–253.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055–1061.
- Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.
- Reid IR, et al. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318–320.
- Hoff AO, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S55.
- Bornstein MM, et al. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Maxilla, *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 10/2006; Vol 116: 1035–1042.
- Khamaisi M, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1172–1175.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753–761.
- Felsenberg D, et al. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103: A3078–3080.
- US Food and Drug Administration. MedWatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Zometa (zoledronic acid) injection. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zometa. Accessed March 2, 2005.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, editor. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Rosemont, IL: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2006.

MUDr. Radomír Hodan

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
radomir.hodan@fnspo.cz
josef.gruna@pr-lab.cz

Prevence, diagnostika a dispenzarizace

„Chromoendoscopy to detect early synchronous second primary esophageal carcinoma in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck?“ popisuje možnost časně detekce synchronního karcinomu jícnu pomocí lugolové chromoendoskopie. Do studie bylo zařazeno 132 pacientů s verifikovaným nádorem hlavy a krku, ve 25-ti případech byla diagnostická procedura provedena v rámci zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie. Výkon byl dobře tolerován, jen u jednoho pacienta byl zaznamenán bronchospasmus s dobrou odpovědí na běžnou bronchodilatační terapii. Na základě chromoendoskopie bylo provedeno 55 biopsií, jen ve třech případech byl nálezní hodnocen jako fyziologický. Z onkologického pohledu je významný nálezní heterotopického epitelu u dvou pacientů, hyperplazie u dvou pacientů, dysplazie u třech pacientů a zejména verifikace dvou invazivních karcinomů jícnu. Jedním z důvodů neuspokojivého celkového přežití u pacientů s nádory hlavy a krku je rozvoj synchronní či duplicitní malignity a proto může být precizní diagnostika velmi přínosná.

Kniha „Karcinomy dutiny ústní a hltanu“ obsahuje v kapitole č. 20 vybrané aspekty primární, sekundární a terciální prevence, resp. dispenzarizace. Mimo jiné se zabývá i možnostmi využití inhibitorů cyklooxygenázy – 2, tedy stejného principu jako studie „Plasma levels of vascular endothelial growth factor during and after radiotherapy in combination with celecoxib in patients with advanced head and neck cancer“.

Kapitola č. 21 v knize „Mimojícnové projevy refluxní choroby“ je věnována procesu kancerogeneze u nádorů hrtanu a nechybí ani popis rizikových faktorů. Protože je velká část nádorů stále diagnostikovaná v pokročilém stádiu, kde vychází terapeutický poměr nepoměrně hůře než v případě časně detekce, je potřeba hledat nové možnosti zlepšení. S ohledem na specifickou socio-ekonomickou skladbu pacientů však bude i malý pokrok v této oblasti nesmírně obtížný.

Clinical Study

Chromoendoscopy to Detect Early Synchronous Second Primary Esophageal Carcinoma in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck?

Pavel Komínek,¹ Petr Vítek,^{2,3} Ondřej Urban,^{2,4} Karol Zeleník,^{1,2}
Magdaléna Halamka,⁵ David Feltl,⁵ Jakub Cvek,⁵ and Petr Matoušek^{1,2}

¹ Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Ostrava, 708 52 Ostrava, Czech Republic

² Faculty of Medicine, University of Ostrava, 703 00 Ostrava, Czech Republic

³ Department of Internal Medicine, City Hospital Frýdek-Místek, 738 01 Frýdek-Místek, Czech Republic

⁴ Department of Gastroenterology, Vitkovice Hospital Ostrava, 703 00 Ostrava, Czech Republic

⁵ Department of Oncology, University Hospital Ostrava, 708 52 Ostrava, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Pavel Komínek; pavel.kominek@fno.cz

Received 12 January 2013; Accepted 25 February 2013

Academic Editor: Bjørn Moum

Copyright © 2013 Pavel Komínek et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. To evaluate the use of flexible esophagoscopy and chromoendoscopy with Lugol's solution in the detection of early esophageal carcinomas (second primary carcinomas) in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). **Methods.** All patients with newly diagnosed HNSCC underwent office-based Lugol's chromoendoscopy. After flexible esophagoscopy with white light, 3.0% Lugol's iodine solution was sprayed over the entire esophageal mucosa. Areas with less-intense staining (LVLs) were evaluated and biopsies taken. **Results.** 132 patients with HNSCC were enrolled in this study. The most frequent primary tumors were oropharyngeal (49/132), tumors of the oral cavity (36/132), and larynx (35/132). The majority of subjects (107/132 patients, 81.1%) had advanced HNSCC carcinomas (stages III and IV). Multiple LVLs were discovered in 24 subjects (18.2%) and no LVLs in 108 (81.8%) subjects. Fifty-five LVL biopsy specimens were obtained and assessed. Squamous cell carcinomas were detected in two patients, peptic esophagitis in 11 patients, gastric heterotopic mucosa in two patients, hyperplasia in two patients, and low- and high-grade dysplasia in three patients. **Conclusion.** Although only two patients with synchronous primary carcinomas were found among the patients, esophagoscopy should be recommended after detection of HNSCC to exclude secondary esophageal carcinoma or dysplasia.

1. Introduction

Patients with squamous cell carcinomas of the head and neck (HNSCC) region show a predisposition to developing second primary squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract [1–3]. While the risk of the existence of a second primary tumor in another area of the head or neck varies from 16% to 36%, the incidence of esophageal squamous cell carcinoma (SESCC) in patients with HNSCC varies from 1% to 17% [3, 4].

Due to the aggressive nature of esophageal cancer and advanced disease at the time of diagnosis, the prognosis of esophageal cancer is generally poor [3, 5, 6]. Therefore,

the identification of early esophageal lesions localized and limited only to the mucosa and submucosa may enhance the cure rate for patients with HNSCC [1, 7–11]. Moreover, these esophageal lesions can potentially be completely removed by endoscopic mucosal resection [7, 8, 10, 12].

Early SESCO is diagnosed almost exclusively by endoscopic methods [11, 12]. In contrast to standard white light esophagoscopy, which simply observes the macroscopic appearance of mucosal lesions without any enhancement, chromoendoscopy (Lugol's solution chromoendoscopy or methylene blue contact endoscopy) and “electronic chromoendoscopy” (autofluorescence or narrow-band imaging) enable detection of lesions that are not otherwise visible.

These methods can be used to accurately assess the extent of the lesions [13–18]. Chromoendoscopy with Lugol's solution can visualize suspicious areas, called the Lugol-voiding lesions (LVLs, also known as the Lugol unstained lesions) and thus detect dysplasias/SCCs that are not normally visible [1, 3, 10, 17, 19, 20].

The aim of this prospective study was to define the benefits of flexible esophagoscopy with chromoendoscopy in the detection of early esophageal carcinomas (second primary carcinomas) in patients with HNSCC. To do so, we used chromoendoscopy with Lugol's solution.

2. Material and Methods

2.1. Study Design. The study was approved by the Institutional Ethics Committee and performed in accordance with the Declaration of Helsinki, good clinical practice, and applicable regulatory requirements. Informed written consent was obtained from all participants or a legal representative before initiation of any procedure.

A total of 132 patients with newly diagnosed HNSCC underwent chromoendoscopy with Lugol's solution in 2004–2012. Only patients with oral cavity, pharyngeal, and laryngeal carcinomas were included in this prospective study. Patients with iodine allergy were excluded from the study. Patient demographic data were collected, and tumors were staged. The staging included a complete ENT examination, ultrasound and CT scans, and a biopsy of mass lesions. Additional staging procedures were performed when necessary. An individual treatment plan was assigned to each patient after completion of the staging.

2.2. Chromoendoscopy. The Lugol chromoendoscopy of the esophagus was performed as an outpatient procedure. Participants were placed in a recumbent position, and a transoral approach was used for the endoscopy. Video endoscopes were used (models GIFQ140, GIFQ145, GIFH180, GIFN180, and GIFV2; Olympus Optical Company, Hamburg, Germany).

During a conventional examination, the unstained appearance of the esophagus was documented, and the esophagus was evaluated. Then, 15–20 mL of a 3.0% Lugol's iodine solution was sprayed over the entire esophageal mucosa with a spraying catheter (Olympus PW-205V), moving from the lower to the upper esophageal sphincter over the course of 20 seconds. After a 2-minute waiting period, the areas with less-intense staining were photographed; several biopsies were taken from the unstained areas.

2.3. Statistical Analysis. For statistical analysis of age, sex, and treatment success, two-sample *t*-test and Fisher's exact test were used. Results were considered to be statistically significant at $P < 0.05$.

3. Results

One hundred and thirty-two subjects with HNSCC were prospectively enrolled in this study (117 men and 15 women). The mean age of the cohort was 57.6 years (range 36–78 years).

The most frequent primary tumor site was oropharyngeal (49/132, 37.1%), followed by the oral cavity (36/132, 27.3%),

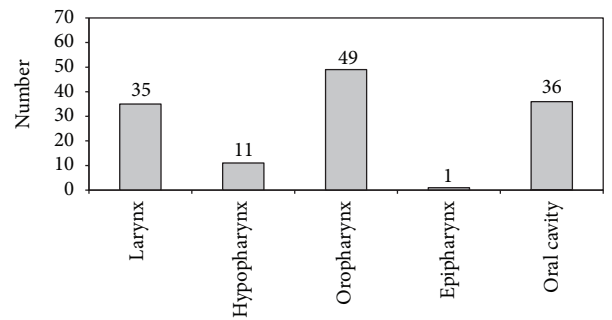


FIGURE 1: Localization of primary HNSCC in patients screened for the presence of synchronous esophageal pathology by chromoendoscopy.

TABLE 1: Histopathological diagnosis of mucosal biopsies.

Pathology	<i>N</i>
Squamous cell carcinoma	2
High-grade dysplasia	1
Low-grade dysplasia	2
Peptic esophagitis	10
Gastric heterotopic mucosa	2
Hyperplasia	2
Hyperkeratosis	1
Acanthosis	1
Normal mucosa	3
Total	24

larynx (35/132, 26.5%), hypopharynx (11/132, 8.3%), and epipharynx (1/132, 0.8%) (Figure 1). Only 9.8% of patients had American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage I disease; 9.1% had stage II. The vast majority of the subjects (107/132, 81.1%) and advanced carcinomas had stages III and IV (Figures 2 and 3). Seventy-eight patients reported severe deglutition problems at the time of the HNSCC diagnosis. It was not possible to distinguish whether these problems originated from the head and neck or esophagus.

Esophagoscopy with chromoendoscopy was performed successfully for all 132 patients. In 25 patients, a percutaneous gastrostomy was performed, due to previously planned surgery for the HNSCC and adjuvant radiotherapy at the same sitting.

Multiple and no LVLs were discovered in 24 (18.2%) and 108 (81.8%) patients, respectively. A total of 55 biopsy specimens from LVLs were obtained and assessed histopathologically (Figures 4(a), and 4(b)). For these specimens, the diagnoses were as follows: SESCC in two cases, peptic esophagitis in 11 patients, gastric heterotopic mucosa in two patients, hyperplasia in two patients, and dysplasia in three patients (Table 1). Three of the 55 biopsies were described as normal. There was only one case of high-grade dysplasia, which was treated with endoscopic mucosal resection (EMR).

Both the SESCCs were visible during the standard esophagoscopy with white light and were more advanced than T1; the primary HNSCCs were stage IV. Both the

TNM HNSCC stages	N0	N1	N2	N3
T0	0	0	1 (0.7%)	0
T1	13 (9.8%)	3 (2.3%)	8 (6.1%)	1 (0.7%)
T2	12 (9.1%)	6 (4.5%)	14 (10.6%)	2 (1.5%)
T3	14 (10.6%)	6 (4.5%)	24 (18.2%)	1 (0.7%)
T4	6 (4.5%)	2 (1.5%)	15 (11.4%)	4 (3%)

FIGURE 2: Tumor staging of head and neck cancer according to TNM classification. Stage I: T1N0M0; stage II: T2N0M0; stage III: T3N0M0; stage IV: T4N0-3M0.

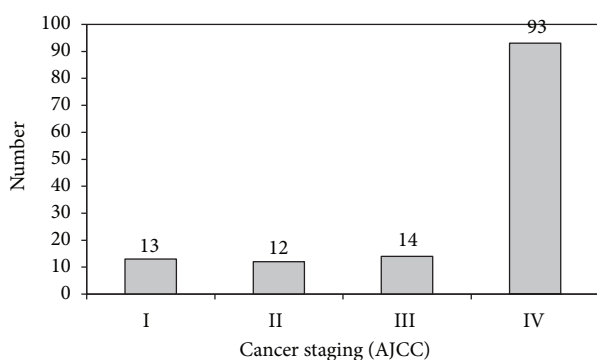


FIGURE 3: Staging of head and neck carcinomas according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

SESCCs were also evaluated as LVLs; their boundaries were more visible during the chromoendoscopy. Moreover, the extent of the tumors was found to be greater during chromoendoscopy than had been thought prior to the procedure. In both patients with SESCO, the oncological treatment for HNSCC was changed, and the intended radical surgical treatment was discontinued.

We experienced complications of chromoendoscopy in one patient. Light bronchospasm that was triggered by aspiration of a small amount of Lugol’s solution was treated with standard bronchodilation therapy. The patient was admitted to hospital for observation and discharged the next day. No other complications were observed.

4. Discussion

In patients with primary HNSCC, the existence of a second primary tumor in another area of the head or neck, such as the esophagus or the lung, varies from 16% to 36% [1–4, 21–23]. The prevalence of synchronous esophageal cancer in patients with head and neck cancer varies from 5.1% to 12.5% [5]. Synchronous multiple primary cancers in the esophagus and the head and neck region adversely affect survival and quality of life, because the mortality rate for patients with a second cancer, especially cancer in the lung and esophagus, is as high as 90% at 2 years after detection [1, 5].

The highest incidence of SESCO was found in the Chinese province of Linxian, where the incidence of SESCO is 700 cases per 100,000 people (this is approximately 350 times higher than the incidence of esophageal SCC in the Czech Republic) [6, 11, 24]. Dubuc et al., in a large European study, discovered esophageal neoplastic lesions in 9.8% of patients with HNSCC [25], whereas the overall incidence of SESCO in the Czech Republic is quite low, approximately two per 100,000 people [24].

The etiology of HNSCC and SESCO is associated predominantly with smoking and drinking [3, 6, 10, 26–28]. This may be explained by the concept of “field cancerization” proposed by Slaughter et al., in which repeated exposure to carcinogens leads to an accumulation of genetic alterations that results, ultimately, in the development of multiple and independent cancers [1, 2]. It is the reason why the upper aerodigestive tract should be examined as part of the staging workup in patients with HNSCC even in patients without symptoms of deglutition disorders [1, 10, 14, 15, 20, 22] and why particular attention should be focused on high-risk groups, such as patients with primary HNSCC.

Early detection of SESCO with using neoplasia classification based on cytological and architectural severity and invasion status are essential for effective treatment, and the prognosis strongly depends on tumor stage at the time of diagnosis [1–3, 6, 9–13, 26, 27, 29–32]. One of the most important reasons for why early SESCOs are not detected is the fact that there is a tendency to carry out cursory examinations of the esophagus using white light only [7]. “Biologic endoscopy” or “detailed endoscopy” can be used for early detection of tumors in the upper aerodigestive tract, because these techniques enable the visualization of lesions that are not otherwise apparent and can provide greater insight into the behavior of target lesions [1, 4, 13–17, 29–31].

Iodine staining of squamous cell epithelium is one of the oldest staining techniques; it was first described by Schiller in 1933 for the detection of early carcinoma of the cervix [32]. Lugol’s staining patterns correlate well with the degree of glycogen within squamous epithelium, and dysplastic epithelium can be visualized as LVLs [1, 5, 8, 17, 33]. Chromoendoscopy is inexpensive and can be performed easily by a gastroenterologist; no special tools or light sources are necessary [1].

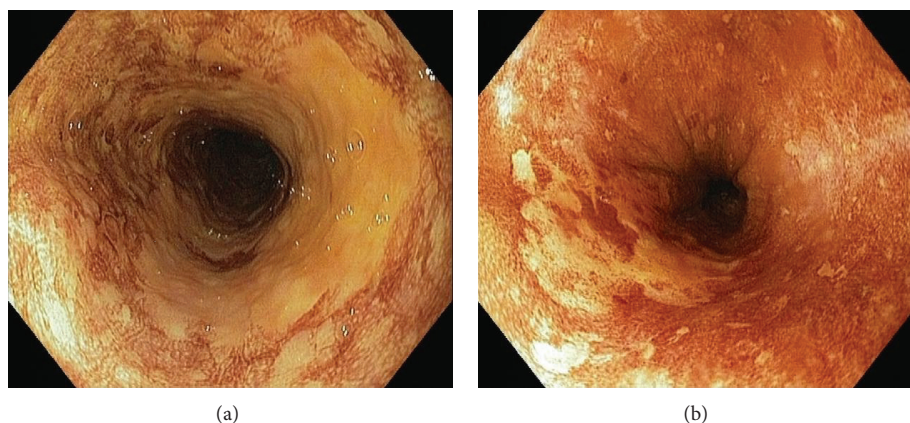


FIGURE 4: Endoscopic views of the Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer. (a) Irregularly shaped multiform LVLs (histologically identified as spinocellular carcinoma). (b) Single LVL on 7 o'clock position (histologically high-grade dysplasia).

Muto et al. reported that 55% of HNSCC patients with many irregularly shaped multiform LVLs had synchronous SESCC. Moreover, Fukuhara et al. reported that 85.7% of HNSCC patients with metachronous SESCC had many irregularly shaped multiform LVLs [1, 3]. In contrast to these findings, we observed LVLs in only 24 patients (18.2%), and we found no early SESCCs and only three dysplasias (one of which was treated with endoscopic mucosal resection).

The aim of our study was to define the incidence of esophageal lesions by chromoendoscopy with Lugol's solution in patients with newly diagnosed HNSCC. Our idea was to detect synchronous early esophageal carcinomas in this high-risk group of patients, in the group in which no or minimal deglutition symptoms are present. From this perspective, our results did not meet our expectations, since we did not find any early SESCCs. However, we believe that detailed endoscopy techniques can improve detection of superficial mucosal areas with dysplasia or early carcinoma and should therefore be considered standard methods during flexible esophagoscopy. This is especially true for high-risk patient groups, such as those with primary HNSCC. Advanced endoscopic methods should be used not only for staging of the primary HNSCC tumor, but also for followup to detect possible second metachronous primary esophageal tumors.

5. Conclusions

Patients with HNSCC represent a high-risk group for the development of SESCC. Thus, esophagogastroboscopy should be performed to detect possible synchronous esophageal carcinomas in these patients.

Although only two patients with synchronous primary carcinomas were found among the patients with newly diagnosed HNSCC in this study, esophagoscopy and better some of advanced endoscopic methods should be recommended after detection of HNSCC to exclude secondary esophageal carcinoma or dysplasia. Staining of the esophagus with Lugol's solution is an easy and inexpensive option and can be done in most of gastroenterology offices.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no actual or potential conflict of interests in relation to this paper. No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this paper.

Acknowledgments

The authors wish to thank Hana Tomášková from the Institute of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine of the Ostrava University, Czech Republic, for her help with statistical analysis. The research was supported by the Institutional Support of the Ministry of Health no. 1 RVO-FNOs/2012. The study was registered at ClinicalTrials.gov and has this ID: NCT01783158.

References

- [1] M. Muto, S. Hironaka, M. Nakane, N. Boku, A. Ohtsu, and S. Yoshida, "Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 56, no. 4, pp. 517–521, 2002.
- [2] D. P. Slaughter, H. W. Southwick, and W. Smejkal, "Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin," *Cancer*, vol. 6, no. 5, pp. 963–968, 1953.
- [3] T. Fukuhara, T. Hiyama, S. Tanaka et al., "Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 44, no. 2, pp. e27–e33, 2010.
- [4] H. Shiozaki, H. Tahara, K. Kobayashi et al., "Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers," *Cancer*, vol. 66, pp. 2068–2071, 1990.
- [5] O. Möschler, T. W. Spahn, C. Middelberg-Bisping et al., "Chromoendoscopy is a valuable tool for screening of high-risk patients with head and neck cancer for early detection of esophageal cancer," *Digestion*, vol. 73, no. 2-3, pp. 160–166, 2006.

- [6] S. M. Dawsey, K. J. Lewin, G. Q. Wang et al., "Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus," *Cancer*, vol. 74, pp. 1686–1692, 1994.
- [7] H. Fujita, S. Sueyoshi, H. Yamana et al., "Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy," *World Journal of Surgery*, vol. 25, no. 4, pp. 424–431, 2001.
- [8] T. Ponchon, H. Makuuchi, Y. Morita et al., "Images of early cancer: esophageal squamous-cell carcinoma," *Endoscopy*, vol. 36, no. 9, pp. 811–820, 2004.
- [9] R. J. Schlemper, S. M. Dawsey, M. Itabashi et al., "Difference in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and western pathologists," *Cancer*, vol. 88, pp. 996–1006, 2000.
- [10] R. J. Schlemper, R. H. Riddell, Y. Kato et al., "The vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia," *Gut*, vol. 47, no. 2, pp. 251–255, 2000.
- [11] G. Q. Wang, G. G. Jiao, F. B. Chang et al., "Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 77, no. 5, pp. 1740–1744, 2004.
- [12] J. J. Bergman, Y. M. Zhang, S. He et al., "Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 74, pp. 1181–1190, 2011.
- [13] C. Piazza, F. D. Bon, G. Peretti, and P. Nicolai, "Biologic endoscopy: optimization of upper aerodigestive tract cancer evaluation," *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 19, no. 2, pp. 67–76, 2011.
- [14] S. Nonaka, Y. Saito, I. Oda, T. Kozu, and D. Saito, "Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 25, no. 2, pp. 264–269, 2010.
- [15] M. Muto, K. Minashi, T. Yano et al., "Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 9, pp. 1566–1572, 2010.
- [16] C. Piazza, O. Dessouky, G. Peretti, D. Cocco, L. De Benedetto, and P. Nicolai, "Narrow-band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature," *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, vol. 28, no. 2, pp. 49–54, 2008.
- [17] R. E. Davila, "Chromoendoscopy," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, vol. 19, no. 2, pp. 193–208, 2009.
- [18] S. Nonaka and Y. Saito, "Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI," *Endoscopy*, vol. 40, no. 4, pp. 347–351, 2008.
- [19] M. Khoshbaten, M. Naderpour, G. Mohammadi, S. H. Alipoor, R. Estakhri, and Z. Fazeli, "Epidemiology of esophageal lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 11, no. 4, pp. 863–865, 2010.
- [20] A. Papazian, P. Descombes, J. P. Capron, and A. Lorriaux, "Incidence of esophageal cancer synchronous with upper aerodigestive tract cancers (100 cases): value of vital staining with Lugol and toluidine blue," *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 9, pp. 16–22, 1985 (French).
- [21] A. M. Cohn and S. B. Peppard, "Multiple primary malignant tumors of the head and neck," *American Journal of Otolaryngology*, vol. 1, no. 5, pp. 411–417, 1980.
- [22] M. Muto, M. Takahashi, A. Ohtsu, S. Ebihara, S. Yoshida, and H. Esumi, "Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region," *Carcinogenesis*, vol. 26, no. 5, pp. 1008–1012, 2005.
- [23] D. G. Farwell, C. J. Rees, D. A. Mouadeb et al., "Esophageal pathology in patients after treatment for head and neck cancer," *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, vol. 143, no. 3, pp. 375–378, 2010.
- [24] P. Vitek, P. Komínek, I. Kajzlíková et al., "Endoscopic diagnosis and treatment of early spinocellular carcinoma of the oesophagus is possible even in a population with low incidence of this disease," *Endoskopie*, vol. 18, no. 4, pp. 161–166, 2009.
- [25] J. Dubuc, M. Winnock, J. P. Barbier et al., "Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 french endoscopy centers," *Endoscopy*, vol. 38, no. 7, pp. 690–695, 2006.
- [26] M. Khoshbaten, M. Naderpour, G. Mohammadi, S. H. Alipoor, R. Estakhri, and Z. Fazeli, "Epidemiology of esophageal lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 11, no. 4, pp. 863–865, 2010.
- [27] A. Hanai, I. Fujimoto, and A. Oshima, "Cancer Incidence in Japan, 1985–1989: re-estimation based on data from eight population-based cancer registries," *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 1, pp. 54–67, 1998.
- [28] H. K. Seitz, G. Pöschl, and U. A. Simanowski, "Alcohol and cancer," *Recent Developments in Alcoholism*, vol. 14, pp. 67–95, 1998.
- [29] R. Ishihara, Y. Takeuchi, R. Chatani et al., "Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced endoscopists," *Diseases of the Esophagus*, vol. 23, no. 6, pp. 480–486, 2010.
- [30] M. W. Shahid and M. B. Wallace, "Endoscopic imaging for the detection of esophageal dysplasia and carcinoma," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, vol. 20, pp. 11–24, 2010.
- [31] M. J. Roth, S. F. Liu, S. M. Dawsey et al., "Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China," *Cancer*, vol. 80, pp. 2047–2059, 1997.
- [32] W. Schiller, "Early diagnosis of carcinoma of the cervix," *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*, vol. 56, pp. 210–222, 1933.
- [33] S. M. Dawsey, D. E. Fleischer, G.-Q. Wang et al., "Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China," *Cancer*, vol. 83, no. 2, pp. 220–231, 1998.

Karol Zeleník,
Petr Čáp, Jan Chlumský, Petr Vitek
a kolektiv

MIMOJÍCNOVÉ PROJEVY REFLUXNÍ CHOROBY



MEDICÍNA
HLAVY
A KRKU

Editor: Viktor Chrobok

TOBIÁŠ
2013

Pořadatelé

MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.

Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.

Doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Edice Medicína hlavy a krku

Editor: Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.

Zástupce editora: Doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Ilustrace

PhDr. Josef Bavor

Rukopis recenzovali

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Doc. MUDr. Vít Petruš, CSc.

Upozornění

Tato kniha ani její části se nesmějí překládat do jiných jazyků ani kopírovat jakoukoliv technologií.

© Editor: Viktor Chrobok, 2013

© Text, obrázky a tabulky: jednotliví autoři, 2013

Illustrations © Josef Bavor, 2013

© Obálka: Vladimíra Bičíková, 2009

© Logo edice: Kristýna Pochobradská, 2011

© Tobiáš, 2013

ISBN 978-80-7311-138-0

21 ÚLOHA EXTRAEOFAGEÁLNÍHO REFLUXU V KARCINOGENEZI NÁDORŮ HRTANU

*P. Lukeš, H. Kučová, J. Cvek, L. Staníková,
P. Komínek*

- 21.1 Rizikové faktory pro vznik karcinomu hrtanu
- 21.2 Mechanismy působení EER při kancerogenezi na sliznici hrtanu
- 21.3 Výsledky klinických studií
- 21.4 EER a papilomatóza

Hypotéza, že reflux žaludečního obsahu do oblasti hrtanu může mít podíl na vzniku karcinomu hrtanu, vznikla již v šedesátých letech minulého století. Je známo, že gastroezofageální reflux (GER) se podílí na vzniku Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu, na základě čehož lze usuzovat, že EER by mohl hrát roli při vzniku karcinomu hrtanu. Zatím však nebyla otázka přímé souvislosti mezi EER a karcinomem hrtanu uzavřena, a to i přesto, že mnohé studie zabývající se výzkumem mechanismů, kterými refluxát způsobuje chronický zánět a kancerogenezi předpoklad, potvrzují.

Předpokládá se, že EER by mohl mít podíl při vzniku karcinomu hrtanu a hypofaryngu, stejně tak jako GER má podíl na vzniku adenokarcinomu jícnu. Nasvědčují tomu mnohé výsledky základního výzkumu i klinických studií.

21.1 RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VZNIK KARCINOMU HRTANU

Karcinom hrtanu (obr. 21.1) tvoří 26–30 % všech zhoubných nádorů hlavy a krku. Postihuje častěji muže ve věku od 40 do 70 let. Prokázanými rizikovými faktory pro vznik karcinomu hrtanu jsou kouření, které zvyšuje riziko vzniku karcinomu hrtanu 15–20krát a alkohol, který zvyšuje riziko vzniku 1,9–3,3krát. Při společném výskytu obou těchto rizikových faktorů se zvyšuje riziko vzniku karcinomu hrtanu synergicky. Bylo zjištěno, že asi u 5 % pacientů s karcinomem hrtanu kouření a alkohol v anamnéze nenacházíme. U této skupiny pacientů se předpokládá působení

jiných etiologických faktorů, které mohou vyvolat kancerogenezi. Zvažovanými faktory jsou zejména: lidský papilomavirus (human papilloma virus – HPV), expozice různým kancerogenům v pracovním prostředí, EER a předchozí radioterapie. Dále bylo zjištěno, že rovněž genetické faktory a etnická příslušnost mohou mít podíl na vzniku karcinomu hrtanu.

Zajímavý je i fakt, že přestože za posledních 30 let došlo ke snížení počtu kuřáků v USA, incidence karcinomu hrtanu zůstává stejná, nebo dokonce mírně stoupá.

Důvodem by mohla být vyšší prevalence jiných rizikových faktorů. A právě nárůst RCHJ a EER je v posledních 30. letech v souvislosti se změnou dietních návyků, zejména v USA, obrovský.



Obr. 21.1 Karcinom hrtanu, postiženy obě hlasivky, více pravá (klasifikace T1b), zvětšovací laryngoskopie.

Asi u 5 % pacientů s karcinomem hrtanu nejsou přítomné typické rizikové faktory (kouření, alkohol). Předpokládá se působení jiných etiologických faktorů, mezi jinými i EER.

21.2 MECHANISMY PŮSOBNÍ EER PŘI KANCEROGENEZI NA SLIZNICI HRTANU

Nejvíce podporovaná teorie o příčinné souvislosti mezi EER a karcinomem hrtanu je založena na principu opakujícího se dráždění sliznice refluxátem, což vede k rozvoji chronického zánětu. Ten je provázen pravidelným střídáním poškození tkání a reparačních fází, což je považováno spolu s působením volných radikálů v součinnosti s dalšími známými exogenními rizikovými faktory (kouření, alkohol, HPV) za možný kancerogenní mechanismus (Bacciu 2004). Chronická expozice sliznice hrtanu EER může být podkladem vzniku zánětu. Teorie je podpořena zjištěním, že sliznice hrtanu je mnohem méně odolná vůči refluxátu než sliznice jícnu (viz odd. 4).

- *Model kancerogeneze*

Nejpravděpodobnější model kancerogeneze je následující: chronický zánětlivý proces, následován oxidativním stresem, produkcí volných radikálů a zvýšenou expresí známých markerů tumorigeneze (EGPR, COX-2) (Sung 2003).

- *Příčiny chronického dráždění sliznice hrtanu*

Bylo zjištěno několik možných příčin chronického dráždění sliznice hrtanu.

- *Kyselina chlorovodíková a pepsin* – poškození vyvolané žaludečními šťávami může být způsobeno jejími hlavními složkami, HCl a pepsinem, které působí

v kombinaci (komplex HCl-pepsin) (Harmon 1981). Hlavní poškozující účinek se objevuje na úrovni junkčních mezibuněčných struktur epitelu, kde dochází ke zvýšení permeability a následně zvýšení mezibuněčné acidity, alteraci osmotické rovnováhy a následně k buněčné smrti. Kromě klasického mechanismu změn – poškození, buněčné smrti a hojení tkání – je zvažován rovněž podíl volných radikálů (Orlando 2000). Konečně, přímé působení refluxátu na sliznici hrtanu společně s dalšími prozánětlivými faktory (hlasové přetížení, chronický kašel, zvracení, recidivující infekty) může mít predispoziční účinek pro působení známých exogenních rizikových faktorů jako je cigaretový kouř a alkohol.

- *Trypsin a žlučové kyseliny* – kromě působení komplexu HCl-pepsin je posledních několik let zvažováno i působení součástí duodenálního sekretu. Zvláště smíšený duodeno-gastrický reflux v určitých podmínkách může působit jako významně dráždivý činitel. Ze všech součástí biliárního refluxu je důležitý zvláště trypsin, který zůstává aktivní zhruba 1 hodinu při různých hodnotách pH a působí díky své proteolytické aktivitě uvolňování povrchových buněk epitelu. Rovněž žlučové kyseliny mohou být další agresivní složkou, která se refluxem může dostávat do oblasti hrtanu. Žlučové kyseliny poškozují sliznici rozpouštěním membránových lipidů a pronikají skrz membrány do buněk sliznice, kde způsobují alterace buněčných funkcí. Žluč rovněž zvyšuje expresi COX-2 a tím se spolupodílí na rozvoji karcinomu jícnu (Busby 1985). Předpokládá se, že podobný mechanismus se může uplatňovat rovněž při vzniku karcinomu hrtanu. Teorie je podporována zjištěním, že mezi pacienty po úplné gastrektomii, kteří nejsou schopni tvořit HCl, a u nichž může docházet k snadnějšímu pronikání duodenálního sekretu do hrtanu, je vyšší výskyt karcinomu hrtanu (Galli 2002).
- *Tvorba kancerogenů bakteriemi* – v alkalickém refluxátu by mohly být kancerogenní látky tvořeny důsledkem bakteriální kolonizace žaludku. Přežití bakterií je umožněno vyšším pH, ať už z důvodu nižší sekrece kyseliny nebo alkalickým duodenogastrickým refluxem. Bakterie mohou způsobit změnu nitrátů ze slin nebo potravy na nitrity, které jsou následně konjugovány s aminy nebo amidy, a vznikají tak silně karcinogenní nitrosaminy nebo nitrosamidy, které působí jako alkylační činidla (Hawksworth 1971). Aminy nezbytné pro uvedený proces mohou pocházet z potravin nebo ze stejného alkalického refluxu, protože žlučové kyseliny, které se dostávají do žaludku, představují jejich bohatý zdroj. Model dobře vysvětluje karcinogenezi u pacientů po resekci žaludku, ale nelze jej uplatnit u pacientů s kyselým refluxem, u kterých nízké pH zastavuje růst bakterií.

Nejpravděpodobnější model karcinogeneze ve sliznici hrtanu následkem působení EER je následující: chronický zánětlivý proces, následován oxidativním stresem, produkcí volných radikálů a zvýšenou expresí známých markerů karcinogeneze. Faktory způsobující chronické dráždění jsou zejména kyselina chlorovodíková, pepsin, trypsin a žlučové kyseliny.

Paradox zadní komisury

Zadní část hrtanu je nejbliže horní části trávicí trubice a je tedy nejvíce vystavena působení refluxu. Dalo by se proto předpokládat, že karcinom se v této oblasti bude vyskytovat relativně často. Je ale obecně známo, že tomu tak není. Karcinom hrtanu nejčastěji vzniká v přední části hlasivek a jen vzácně v zadních partiích hrtanu. Jev je v literatuře popisován jako tzv. *paradox zadní komisury* (Maronian 2003).

Jeho podstata byla vysvětlena studiem ultra-strukturálních obranných mechanismů sliznice hrtanu. Sliznice zadní komisury tvoří mnohem větší množství karboanhydráz, které mají schopnost neutralizovat kyselé prostředí, než sliznice ostatních částí hrtanu, které jsou častěji postiženy karcinomem. Přední část hrtanu je tedy relativně náchylnější ke vzniku karcinomu, což je vysvětlováno nižším obsahem karboanhydráz. Některými autory je tato skutečnost považována za nepřímý důkaz, že refluxát může způsobovat karcinom hrtanu.

21.3 VÝSLEDKY KLINICKÝCH STUDIÍ

Při zkoumání vlivu EER v kancerogenezi karcinomu hrtanu je důležité brát v úvahu i působení již prokázaných rizikových faktorů pro vznik karcinomu hrtanu, zejména kouření a abúzus alkoholu, které jsou zároveň i rizikovým faktorem pro vznik RCHJ/EER. Vzájemné vztahy lze shrnout do 3 možných modelových situací (obr. 21.2):

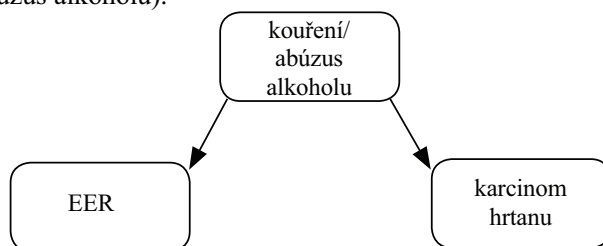
- *Asociace* – v 1. modelu RCHJ/EER nehraje žádnou roli v patogenezi vzniku karcinomu hrtanu a u pacientů s karcinomem hrtanu se vyskytuje často, protože většina z nich (kolem 95 %) zároveň kouří a často i konzumuje pravidelně alkohol, co zvyšuje kromě rizika vzniku karcinomu hrtanu i prevalenci RCHJ/EER.
- *Nezávislý rizikový faktor* – podle 2. modelu RCHJ/EER hraje bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost dalších rizikových faktorů podstatnou (kauzální) roli při vzniku karcinomu hrtanu.
- *Ko-karcinogen* – podle 3. modelu působí RCHJ/EER a další rizikové faktory (kouření, alkohol) v procesu kancerogeneze synergicky. Alkohol a kouření zesilují RCHJ/EER a všechny faktory spolupůsobí při vzniku karcinomu.

Při zkoumání vzájemného vztahu mezi karcinomem hrtanu, RCHJ/EER a dalších rizikových faktorů byly provedeny různé typy studií, které lze rozdělit do několika skupin:

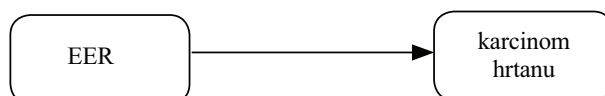
- *Studie u pacientů s dalšími rizikovými faktory (kouření, abúzus alkoholu)*
Prevalence EER byla prokázána u 85 % pacientů s dysplazií a s časným glotickým karcinomem (Lewin 2003). Mnoho dalších studií prokázalo vysokou prevalenci RCHJ/EER (66 až 85 %) u pacientů s karcinomem hrtanu (Cooper 2000, Olson 1983, Price 1990). Na základě těchto výsledků by se dalo předpokládat, že EER hraje při vzniku karcinomu hrtanu důležitou roli. Nedostatkem těchto studií však je, že u pacientů byly přítomny kromě EER i další již prokázané rizikové faktory (kouření, alkohol) a nebyla vytvořena kontrolní skupina.

Dvě další studie sice měly kontrolní skupinu, ale rovněž nebraly v úvahu kouření a konzumaci alkoholu. Pomocí pH-metrie byl reflux prokázán u 71 % pacientů s karcinomem hrtanu, zatímco ve skupině pacientů s nenádorovým onemocněním hrtanu jen u 60 % pacientů. Ve skupině s karcinomem hrtanu ale kouřilo 81 % pacientů, zatímco v kontrolní skupině jen 31 % (Koufman 1991). Signifikantně

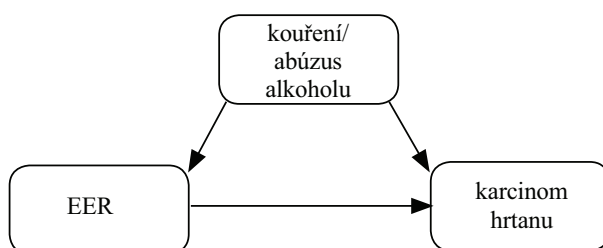
Model 1. Mezi EER a karcinomem hrtanu je vzájemný vztah asociace, EER nemá na při vzniku kauzální roli. Důvodem častého společného výskytu je přítomnost společných rizikových faktorů (kouření, abúzus alkoholu).



Model 2. EER jako nezávislý rizikový faktor pro vznik karcinomu hrtanu.



Model 3. EER jako ko-faktor zesilující karcinogenní vliv kouření/abúzu alkoholu.



Obr. 21.2 Tři modely demonstrující možné vzájemné vztahy mezi karcinomem hrtanu, EER a kouřením/abúzem alkoholu.

častější prevalence refluxu byla zjištěna u pacientů s karcinomem hrtanu v porovnání s kontrolní skupinou, opět ale byla v skupině s karcinomem hrtanu vysoká prevalence kuřáků (90 %) a abúzu alkoholu (28 %) (Galii 2002).

Přítomnost RCHJ byla zkoumána u 96 pacientů s karcinomem hrtanu a u 192 pacientů kontrolní skupiny odpovídajícího věku, pohlaví a etnické příslušnosti. Multivariabilní logistická regrese potvrdila kouření a RCHJ jako samostatné rizikové faktory pro vznik karcinomu hrtanu (Vaezi 2006).

Existují však i studie, které častější výskyt refluxu u pacientů s karcinomem hrtanu nepotvrdily (Geterude 2003, Chen 1998) Přítomnost refluxu byla zjišťována u 798 pacientů se suspektním refluxem. Z nich 63 pacientů mělo laryngofaryngeální karcinom. Přítomnost refluxu u pacientů s karcinomem a zbytkem pacientů se signifikantně nelišila (54 % vs. 50 % pacientů) (Chen 1998).

EER byl prokázán signifikantně častěji u pacientů s karcinomem hrtanu v porovnání se skupinou vyšetřovanou pro jiné příznaky EER. Po provedení multivariabilní logistické regrese s dalšími rizikovými faktory (alkohol, kouření) však úloha EER jako samostatného rizikového faktoru potvrzena nebyla (Tae 2011).

- *Studie u nekuřáků bez abúzu alkoholu*

Při prokazování EER jako nezávislého faktoru pro vznik karcinomu hrtanu lze nejlépe vycházet ze studií pacientů, u kterých nejsou přítomné další rizikové faktory (kouření, abúzus alkoholu). U 94 pacientů s karcinomem hrtanu, kteří vůbec nekouřili, nebo přestali kouřit před více než 10 lety, byla zjištěna refluxní ezofagitida u 21 %, zatímco v kontrolní skupině (zdravých nekuřáků) jenom u 5 % pacientů (Mercante 2003). Vysoká prevalence RCHJ (47 %) ve skupině pacientů s karcinomem hrtanu, kteří nikdy nekouřili, byla prokázána také dalšími autory (Freijie 1996, Morrison 1988, Ward 1988). Výsledky podporují teorii, že RCHJ/EER je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik karcinomu hrtanu. Je nutné mít na zřeteli fakt, že ze všech pacientů s karcinomem hrtanu je jenom asi 5 % nekuřáků a bez abúzu alkoholu a že tyto dva prokázané rizikové faktory jsou pro vznik karcinomu hrtanu mnohem významnější.

- *Studie zkoumající ko-kancerogenní působení EER*

Na možnou úlohu EER jako ko-kancerogenu lze usuzovat z častější prevalence karcinomu hrtanu u kuřáků, kteří měly zároveň RCHJ v porovnání s kuřáky, kteří RCHJ neměli (El-Serag 2001). Protože však studie byla retrospektivní (data od 17520 válečných veteránů s karcinomem hrtanu versus 70080 subjektů kontrolní skupiny), může být zatížena významnými chybami.

Ko-kancerogenní efekt EER byl demonstrován na experimentálním zvířecím modelu, kdy HCl a pepsin byly mnohem více kancerogenní, pokud byly zároveň přítomné i další rizikové faktory (kouření, alkohol) (Adams 2000).

Studium refluxu u pacientů po gastrektomii

Specificky navrženou studii provedl Cammarota, který porovnal prevalenci prodělané gastrektomie (s významným duodenogastroezofageálním refluxem) ve skupině 825 pacientů s karcinomem hrtanu a kontrolní skupině 825 pacientů stejného pohlaví, věku a stejných rizikových faktorů (zejména kouření). Zjistil, že ve skupině s karcinomem hrtanu bylo statisticky signifikantně více pacientů po gastrektomii (8,1 %) v porovnání s kontrolní skupinou se stejnými rizikovými faktory (1,8 %) (Cammarota 2004). Autoři to považují za nepřímý důkaz, že významný reflux (který se vyskytuje u pacientů po gastrektomii) hraje samostatně důležitou roli při vzniku karcinomu hrtanu. Také v další nedávné kohortové studii byla zjištěna zvýšená prevalence karcinomu hrtanu u pacientů po gastrektomii (Legergren 2012).

Výsledky dosavadních studií o vztahu refluxu a karcinomu hrtanu

- Prevalence RCHJ/EER u pacientů s karcinomem hrtanu je vysoká. Zkoumání vzájemných vztahů komplikuje přítomnost dalších rizikových faktorů (kouření, abúzus alkoholu).
- U velké části pacientů s karcinomem hrtanu (95 %) s přítomnými dalšími rizikovými faktory (kouření, abúzus alkoholu) je klinický význam působení EER v procesu kancerogeneze zanedbatelný. Od léčby EER při přetrvávání prokázaných rizikových faktorů (kouření, alkohol) nelze očekávat významnější efekt na snížení rizika vzniku karcinomu.

- Na základě nemnohých studií u pacientů s karcinomem hrtanu, kteří nekouří a nekonzumují pravidelně alkohol, nelze vyloučit možnou kauzální souvislost mezi EER a karcinomem hrtanu.
- Další lépe navržené kontrolované studie s větším množstvím pacientů a vyloučením dalších rizikových faktorů (HPV, vlivy prostředí a další) jsou potřebné k potvrzení tohoto vztahu.

21.4 EXTRAEZOFAGEÁLNÍ REFLUX A PAPILOMATÓZA HRTANU

Předpokládá se, že EER může přispívat ke vzniku papilomatózy hrtanu (obr. 21.3) a zhoršovat průběh tohoto onemocnění. Chronický zánět sliznic indukovaný dlouhodobou expozicí refluxátu může ve vnímavých tkáních vyústit v zesílení exprese HPV.

Léčba EER u pacientů s papilomatózou

McKenna popisuje 4 pacienty s papilomatózou, jejíž závažnost se zhoršila s objevením se EER. Léčba EER, která zahrnovala antagonisty H_2 receptorů, IPP, metoclopramid, režimová opatření a v jednom případě i chirurgické řešení (provedení Nissenovy fundoplikace), vedla k podstatnému zlepšení kontroly onemocnění a nejméně u dvou případů bylo dosaženo plné remise. Po vysazení antirefluxní terapie u tří pacientů později došlo k opětovnému zhoršení papilomatózy a znovunasazení léčby přineslo opět zlepšení. U antagonisty H_2 receptorů cimetidinu, bylo navíc pozorováno imunomodulační antivirové působení. Diagnostika a léčba EER by proto měla být zvažována u všech pacientů s obtížně kontrolovatelnou papilomatózou hrtanu (McKenna 2005, Koprivová 2010)

Vhledem k možnému podílu EER v patogenezi vzniku papilomatózy hrtanu by měla být provedena diagnostika a léčba EER u všech pacientů s obtížně kontrolovatelnou papilomatózou.

Obr. 21.3 Papilomatóza hrtanu, postiženy obě hlasivky (šipky), větší exofyt je na pravé hlasivce, zvětšovací laryngoskopie.



Souhrn

- Prevalence RCHJ/EER u pacientů s karcinomem hrtanu je vysoká.
- Předpokládá se, že EER by mohl mít vliv na rozvoj karcinomu hrtanu, stejně tak jako má GER vliv na rozvoj adenokarcinomu jícnu.
- Zkoumání vzájemných vztahů mezi EER a karcinomem hrtanu komplikuje přítomnost dalších rizikových faktorů (kouření, abúzus alkoholu).
- Nejpravděpodobnější model kancerogeneze ve sliznici hrtanu následkem působení EER je následující: chronický zánětlivý proces, následován oxidativním stresem, produkcí volných radikálů a zvýšenou expresí známých markerů kancerogeneze (EGPR, COX-2). Faktory způsobující chronické dráždění jsou zejména kyselina chlorovodíková, pepsin, trypsin a žlučové kyseliny.
- U 95 % pacientů s karcinomem hrtanu s přítomnými dalšími rizikovými faktory (kouření, abúzus alkoholu) je klinický význam působení EER v procesu kancerogeneze zanedbatelný. Od léčby EER při přetrvávání prokázaných rizikových faktorů (kouření, alkohol) nelze očekávat významnější efekt na snížení rizika vzniku karcinomu.
- Na základě nemnohých studií u pacientů s karcinomem hrtanu, kteří nekouří a nekonzumují pravidelně alkohol, nelze vyloučit možnou kauzální souvislost mezi EER a karcinomem hrtanu. Další lépe navržené studie s větším množstvím pacientů a vyloučením dalších rizikových faktorů (HPV, vlivy prostředí a další) jsou potřebné k potvrzení diskutovaného vztahu.
- EER může hrát roli v patogenezi papilomatózy hrtanu.

Pavel Smilek

Jan Plzák

Jan Klozar

a kolektiv

KARCINOMY DUTINY ÚSTNÍ A HLTANU



MEDICÍNA
HLAVY
A KRKU

Editor: Viktor Chrobok

TOBIÁŠ

2015

Pořadatelé

Doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D.

Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.

Prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Edice Medicína hlavy a krku

Editor: Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.

Zástupce editora: Prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

Ilustrace

PhDr. Josef Bavor

Rukopis recenzovali

Prof. MUDr. Pavel Doležal, CSc., mim. prof.

Prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.

Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Upozornění

Tato kniha ani její části se nesmějí překládat do jiných jazyků ani kopírovat jakoukoliv technologií.

© Editor: Viktor Chrobok, 2015

© Text, obrázky a tabulky: jednotliví autoři, 2015

Illustrations © Josef Bavor, 2015

© Obálka: Vladimíra Bičíková, 2009

© Logo edice: Kristýna Pochobradská, 2011

© Tobiáš, 2015

ISBN 978-80-7311-153-3

20 PREVENCE A DISPENZARIZACE NÁDORŮ HLAVY A KRKU

*P. Komínek, J. Cvek, P. Matoušek, K. Zeleník,
D. Feltl*

- 20.1 Primární prevence
- 20.2 Sekundární prevence
- 20.3 Terciální prevence a dispenzarizace

Nádory hlavy a krku nepatří mezi nejčastější nádory, tvoří asi 5 % všech zhoubných nádorů celosvětově. Nejčastěji se jedná o maligní nádory kůže a spinocelulární karcinomy sliznice dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu. Incidence nádorů hlavy a krku v našich zeměpisných šířkách za posledních třicet let vzrostla téměř na dvojnásobek, z 6 případů až na 11 případů na 100 000 obyvatel za rok (Filion 2009, Sturgis 2007). Razantní nárůst jde především na vrub nádorů orofaryngu a hypofaryngu, zatímco incidence karcinomu hrtanu je prakticky stacionární (Klener 2002, Smilek 2002).

Z celospolečenského hlediska jsou podstatně závažnějším problémem nádory plic, prsu, gastrointestinálního a urogenitálního ústrojí. Na tyto nádory je proto zaměřeno množství skriningových a preventivních zdravotních programů.

Primární prevence si klade za cíl zamezit vzniku nádorového onemocnění ovlivněním rizikových faktorů. V rámci *prevence sekundární* jsou vyhledávány nádory v počátečním stádiu, kdy jsou obecně lépe a snadno léčitelné. *Terciální prevence* spočívá v časně detekci lokální recidivy onemocnění a splývá tak s dispenzarizací (Klener 2002).

Prevence

Podstatou konceptu prevence je představa, že aktivním ovlivňováním rizikových faktorů je možné snížit výskyt nemocí. Dřívější význam slova prevence – tedy „zabránění“ nebo „předcházení“ vzniku nemoci – byl díky novému pohledu rozšířen. Dnes, zvláště pokud mluvíme o chronických onemocněních, rozumíme prevencí i „zabrzdnění“ progresu choroby nebo „oddálení“ jejích klinických projevů.

- **Primární prevence**
Cílem je omezit incidenci onemocnění (nebo alespoň oddálit jeho vznik) odstraněním již vzniklých rizikových faktorů. Tento typ prevence se týká celé populace nebo skupin vystavených zvýšenému riziku, ovšem ještě bez prokazatelné formy nemoci. Její postupy sestávají z intervence pomocí změny režimu nebo medikace. Cílem je snížení vlivu rizikových faktorů a zároveň zvýšení vlivu faktorů protektivních. Prevence závisí především na aktivitách jedince v riziku – jeho životním stylu, rozhodnutích a motivaci. Důležité je proto informovat jedince o tom, proč a jakým způsobem může snížit rizikové faktory vzniku onemocnění (např. osvěta o negativním vlivu kouření na zdravotní stav a vznik nádorových onemocnění). Aktivní přístup pacienta je zcela nezbytný.
- **Sekundární prevence**
Podstatou sekundární prevence je včasná diagnostika, která vede k zabránění progresi nebo k vyléčení asymptomatického nebo časného stádia vývoje nemoci. Cílovou skupinou jsou pacienti ve stadiu nejlehčí klinické manifestace onemocnění. Jde hlavně o pre- a subklinická stádia. Do metod patří hlavně včasná detekce onemocnění pomocí screeningových programů nebo preventivních prohlídek. I zde je důležitá informovanost populace, jednak znalost vlastních specifických rizikových faktorů a také znalost časných příznaků poruch zdraví. Většina intervenčních opatření u tohoto druhu prevence však spadá do rukou lékařů.
- **Terciární prevence**
Cílem terciární prevence je omezení progresi onemocnění, zabránění opakování klinických příhod a zabránění vzniku postižení nebo ztráty soběstačnosti. Tato prevence je zaměřena na pacienty v rozvinutém stádiu onemocnění. Do její náplně spadá léčba a rehabilitace se snahou navrátit pacienta do stavu před vypuknutím onemocnění. Patří sem tudíž i snaha o reintegraci a udržení kvality života.

20.1 PRIMÁRNÍ PREVENCE

Primární prevence si klade za cíl zamezit vzniku nádorového onemocnění ovlivněným rizikových faktorů (Gritz 1993, Klener 2002, Nobili 2009). Objektem zájmu primární prevence je tedy celá společnost a princip spočívá v ovlivnění rizikových faktorů (ovlivnitelných) pro vznik karcinomů hlavy a krku vedoucí ke snížení incidence (tab. 17.1).

Tab. 20.1 Rizikové faktory pro vznik nádorového onemocnění.

ovlivnitelné faktory	neovlivnitelné faktory
tabák alkohol hygiéna dutiny ústní promiskuita HPV infekce EBV infekce sluneční záření	věk pohlaví genetika

Nejdůležitějším doporučením pro prevenci zhoubných nádorů oblasti hlavy a krku je především vyhnout se kouření a nestřídmé konzumaci alkoholu (především tvrdého alkoholu).

Chemoprevence

Chemoprevencí rozumíme použití farmakologických prostředků nebo přirozených látek k inhibici kancerogenního procesu. Pokud organismus není schopen vlastními obrannými mechanismy proces kancerogeneze zastavit a patologický buněčný klon eliminovat, vyvíjejí se postupně změny, které mohou být klinicky zjevné jako prekanceróza a teprve s různě dlouhým časovým odstupem vzniká invazivní karcinom. Chemoprevence má tedy omezit rozvoj zmíněných poruch

a zabránit vzniku zhoubného nádoru. Praktické využití těchto látek v oblasti hlavy a krku zatím nenachází širší praktické využití, nicméně jako perspektivní lze označit následující (Buttar 2002, Jang 1997, Klener 2002).

- *Retinoidy* (přirozené deriváty retinolu – vitamínu A) ovlivňují buněčnou diferenciaci a proliferaci, dále mají schopnost indukovat apoptózu. U bronchogenních karcinomů a premaligních lézí aerodigestivního traktu byla opakovaně zjištěna snížená exprese retinoidních receptorů, některé retinoidy mají schopnost expresi těchto receptorů indukovat (Klener 2002). Např. isotretinoin byl s příznivým výsledkem zkoušen u leukoplakie a u kožních T lymfomů, naopak s negativními výsledky skončily studie u nádorů ORL oblasti, bronchogenního karcinomu a karcinomu močového měchýře.
- *Inhibitory cyklooxygenázy (COX)* vykazují při epidemiologických šetřeních evidentní protinádorový efekt. Souvislost je zřejmě potřeba hledat ve snížené koncentraci eikosanoidů (bioaktivní deriváty polynenasycených mastných kyselin), které se kromě jiného účastní i procesu kancerogeneze (stimulace např. BCL-2, E-kadherinu, apod.) I když zkušenosti s protinádorovým efektem byly získány na základě užívání nesteroidních antiflogistik, jsou v dnešní době testovány spíše selektivní COX-2 inhibitory (nimesulid, celecoxib, meloxicam). I pro zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací selektivních inhibitorů jsou však zkoušeny nové molekuly s komplexnějším působením (sulindac, deguelin).
- *Delatanoidy* (deriváty vitamínu D3, cholekalciferolu normálně vznikajícího v kůži účinkem UV-B záření) hrají významnou roli při indukci diferenciaci, vykazují účinky imunoregulační, antiproliferační a antiangiogenní. Farmakologicky je testován kalcitriol, širší využití je zatím limitováno vysokým rizikem rozvoje hyperkalcémie.
- *Vakcíny proti virům* účastnících se při vzniku nádorů je velmi perspektivním přístupem. Rutinně je u mladých dívek v rámci prevence epidermoidního karcinomu čípku děložního využívána vakcinace proti sérotypům HPV (human papilomavirus) 16,18, event. i 6 a 11. Zda tento proces povede i ke snížení incidence maligních nádorů ORL oblasti si budeme muset několik desetiletí počkat.
- *Přírodní látky* běžně obsažené v potravě v malých koncentracích jako polyfenoly zeleného čaje, žlutý pigment kurkumim, lykopen rajčat nebo resveratrol červeného vína mají antioxidační vlastnosti a mohou tedy inhibovat různě stupně kancerogeneze.

Prekancerózy, u nichž chemopreventivní léčba může zabránit vzniku nádorového onemocnění, popř. omezit vznik recidivy (Klener 2002):

- leukoplakie – isotretinoin, fenretinid;
- metaplazie bronchiální sliznice – isotretinoin;
- familiární adenomatozní polypóza – sulindac;
- aktinická keratóza kůže – etretinát;
- metaplazie v močovém měchýři – etretinát;
- dysplasie děložního čípku – interferon α + isotretinoin.

20.2 SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Záchyt časných stadií nádorového onemocnění má pro prognózu a přežití pacienta mimořádný význam. Časné zjištění nádoru (nejlépe prekancerózy) umožňuje využití léčebných postupů, které jsou méně náročné pro pacienta a vedou k menším nežádoucím následkům a dále je předpokladem vyšší pravděpodobnosti trvalého vyléčení pacienta.

Většina nádorů je však stále diagnostikována až v pokročilém stadiu onemocnění (cca 2/3 všech případů). Proto jsou hledány cesty, které by vedly ke zjištění časných stadií nádorového onemocnění.

Nádor a prognóza onemocnění

- Lokalizace primárního nádoru ovlivňuje časný vznik příznaků a tím včasnou diagnózu, což ovlivňuje možnost radikální chirurgické léčby, a tedy i prognózu.
- Prognóza je horší se vzestupným gradientem směrem od rtů přes dutinu ústní do hltanu, čím je nádor menší, tím je prognóza obvykle lepší.

20.2.1 Opatření vedoucí k časně detekci nádorů hlavy a krku

- *Osvěta*

Cílem je snaha prostřednictvím zdravotní osvěty a zejména prostřednictvím praktických lékařů vychovávat populaci, aby včas navštívili lékaře při nálezu jakékoli chronické progredující kožní nebo slizniční léze, při chrapotu (zvláště trvajícím déle než 3 týdny), bolesti v krku, zduření na krku, pocitu dyskomfortu či cizího tělesa v krku nebo v dutině ústní. Opatření by měla být zaměřena zvláště na rizikovější skupiny obyvatel nad 40 let.

Tab. 20.2 Příznaky, při kterých bychom měli myslet na nádorové onemocnění (Klener 2002).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • jednostranná nosní neprůchodnost • jednostranná sekrece z nosu, zápach z nosu, příměs krve • jednostranná recidivující epistaxe • deformace tváře a obličeje, dislokace či omezení hybnosti bulbu (pozdní příznaky), diplopie, poruchy vizu • parestézie obličeje, anestézie v oblasti větví n. V • zalehnutí ucha a nedoslýchavost z poruchy funkce Eustachovy trubice zejména u dospělých (příčinou může být nádor nosohltanu) • zduření na krku (metastázy) • nehojící se ulcerace rtů • bolesti při polykání (zvláště jednostranné), vystřelující do uší • vážnutí soust, pálení, pocit cizího tělesa v krku, omezená hybnost jazyka, zhoršení výslovnosti, špatně sedící ústní protéza • dysfonie, chrapot, dušnost • hmotnostní úbytek |
|---|

- *Preventivní prohlídky praktickým lékařem*

Jedná se o vyšetření kůže především obličeje, sliznice dutiny ústní a hltanu, které jsou snadno dostupné pro vyšetřování. V případě podezření na nádorové onemocnění je indikováno vyšetření u specialisty. Úlohou praktického lékaře je odeslat k odbornému vyšetření každého pacienta s chrapotem, bolestmi při polykání nebo pocitem dyskomfortu trvajícím déle než 3 týdny a nereagujícím na běžnou léčbu.

Každý pacient s chrapotem, bolestmi při polykání nebo pocitem dyskomfortu v krku trvajícím déle než 3 týdny a nereagujícím na běžnou léčbu by měl být odeslán k odbornému ORL vyšetření.

- *Odborné ORL vyšetření*

ORL vyšetření je relativně levné, dobře dostupné a nezatěžující. Vzhledem ke skutečnosti, že většina nádorů hlavy a krku vzniká povrchově na sliznicích ORL oblasti, která je snadno dostupná pro vyšetření, je možné diagnostikovat většinu časných nádorů dané oblasti.

Základní ORL vyšetření by bylo proto vhodné využít jako skríninkové a preventivní vyšetření pro nádory hlavy a krku a opakovat je v intervalu 12 měsíců především u mužů s nejvyšším rizikem vzniku karcinomů – mužů nad 40 let, zvláště kuřáků a se zvýšenou konzumací alkoholu. Bohužel však tato skupina populace je vzhledem k časté příslušnosti k nižším socioekonomickým skupinám pro preventivní vyšetření málo motivovaná.

Duplicitní nádory: preventivní vyšetření horního aerodigestivního traktu jsou jednoznačně indikována u pacientů po léčbě karcinomu ORL oblasti, jícnu a plic. Důvodem je vysoké riziko druhého primárního (duplicitního) nádoru v těchto oblastech (16–36 %) (Mechl 2008, Mrzena 2002). U těchto pacientů jsou někdy doporučována i endoskopická vyšetření dýchacích a polykacích cest v celkové anestézii v 6–12 měsíčních intervalech.

Duplicitní nádory (druhotné primární nádory) v oblasti hlavy a krku se mohou vyskytnout až ve 40 % u nemocných léčených pro první karcinom, kteří nepřestali kouřit.

Časná diagnostika nádorů

- Pro časnou diagnostiku nádorů hlavy a krku má největší význam základní ORL vyšetření.
- Zobrazovací metody (UZ, CT, MR) nejsou pro časnou diagnostiku slizničních nádorů vhodné, jejich význam spočívá v upřesnění rozsahu již diagnostikovaného nádorového onemocnění.

Čemu věnujeme pozornost při ORL vyšetření

- *Dutina ústní* – sledujeme změny sliznice, palpaci a hybnost jazyka, obvykle stačí vyšetření prostým okem.
- *Orofarynx* – sledujeme symetrii tonzil a kořene jazyka, pomoci může i palpaci mandlí i jazyka. Při patologickém nálezů v dutině ústní a orofaryngu odebíráme ze slizniční nerovnosti nebo ulcerace probatorní excizi k histologické verifikaci původu léze (Kuffer 2002).
- *Hrtan a hypofarynx* vyšetřujeme v nepřímé laryngoskopii zrcátkem, pomocí zvětšovací laryngoskopie, flexibilní laryngoskopie nebo direktní hypofaryngolaryngoskopie. U dráždivých pacientů je nezbytné vyšetření endoskopické (zvláště u symptomatických pacientů) v místní, případně celkové anestézii. Sledujeme změny na sliznicích hrtanu, posuzována je hybnost hlasivek, piriformní recesy (zda jsou volné a bez stagnace slin). Při patologickém nálezů je nutno opět provést histologické vyšetření k vyloučení nádoru. U pacientů s patologickým nálezem v oblasti hypofaryngu, při nálezů zašlého piriformního recesu nebo při stagnaci slin je indikováno rtg vyšetření polykacího aktu a provedení hypofaryngozofagoskopie.
- *Vyšetření nosohltanu a nosní sliznice* se provádí pomocí endoskopu s případným odběrem materiálu k histologickému vyšetření.
- *Vyšetření krku* – provádíme palpační vyšetření krku, jež má být zaměřeno především na oblast lymfatických krčních uzlin, slinné žlázy a štítnou žlázu.

- *Laboratorní vyšetření*

Hrají v časně diagnostice nádorů hlavy a krku jen malý význam. V pokročilých stádiích nádorových onemocnění bývá vyšší sedimentace erytrocytů. Sledování nádorových markerů je pro časnou diagnostiku spinocelulárních karcinomů hlavy a krku nevhodné. Výsledky vyšetření SCC antigenu a CEA bývají často jak falešně negativní, tak falešně pozitivní (Mechl 2002).

- *Zobrazovací metody*

Zobrazovací metody hrají zásadní roli při určení rozsahu nádorového onemocnění. Pro vyhledávání časných karcinomů jsou zobrazovací metody (CT, MR, PET/CT) nevhodné. Malé povrchově rostoucí karcinomy, které jsou dobře diagnostikovatelny základním ORL vyšetřením, nemusí být na CT nebo MR patrné. Vyšetření polykacího traktu je doplňováno při podezření na nádorové onemocnění hypofaryngu a jícnu.

Sonografické vyšetření může být součástí preventivní prohlídky. Pomocí sonografie lze detekovat zvětšené uzliny nebo uzliny hraničních rozměrů, které nejsou detekovatelné palpačně. Tím může přispět k časně diagnostice metastáz do krčních uzlin a zejména k časně diagnostice lymfomů, které často postihují právě krční a nadklíčkové uzliny. V případě nejasného nálezu může být provedeno i získání cytologického materiálu (metastázy do uzlin, tumory slinných žláz, štítná žláza) pomocí FNAB (aspirační biopsie tenkou jehlou při perzistující lymfadenopatii) pod sonografickou kontrolou.

- *Dermatologické vyšetření*

Pravidelné kontroly u praktického lékaře nebo dermatologa zaměřené na časný záchyt nádorů kůže je vhodné doporučit u pacientů, kteří jsou profesionálně zvýšeně vystaveni slunečnímu záření. Karcinomy jsou typické pro vyšší věkové skupiny pacientů a jsou spojeny s relativně dobrou prognózou. Podezření na nádor musí vzniknout zejména u každé léze rtu, která se zvětšuje plošně a zejména vertikálně, má nepravidelné nebo naválité okraje, u které dochází ke změně pigmentace, která exulceruje, mokvá, pokrývá se krustou. Kožní léze podezřelá z nádorového procesu musí být časně biopsicky vyšetřena (Klener 2002, Mrzena 2002).

Rizikové pacienti pro vznik nádorů

- Do rizikové skupiny pro vznik nádorů hlavy a krku patří především muži nad 40 let, kuřáci a konzumenti alkoholu.
- Riziko vzniku druhého primárního karcinomu v oblasti aerodigestivního traktu je po léčbě karcinomu v ORL oblasti, jícnu a plic podstatně vyšší.

Preventivní vyšetření v endemických oblastech

V některých oblastech světa je výskyt nádorových onemocnění výrazně vyšší (endemické oblasti) – např. jihovýchodní Čína s vysokým výskytem nediferencovaného karcinomu epifaryngu nebo Indie s vysokým výskytem karcinomu dutiny ústní. V těchto oblastech nebo u pacientů pocházejících z těchto oblastí je indikováno provádění preventivních ORL vyšetření se zaměřením právě na rizikovou lokalitu.

Například u pacientů z jihovýchodní Číny je vhodné se zaměřit při preventivním ORL vyšetření vždy na oblast nosohltanu a provadět endoskopické vyšetření nosohltanu. K vyhledávání časných stadií nediferencovaného nebo níže diferencovaného karcinomu nosohltanu je možno též užít sérologické vyšetření na EBV. Nejvyšší senzitivitu má stanovení IgA protilátek proti antigenu virové kapsidy (anti-VCA) a největší specifitu má stanovení IgA protilátek proti časnému antigenu (anti-EA) EBV.

Evropský kodex proti zhoubným nádorům (Bonn 1994)

- Nekuřte! Kuřáci, přestaňte kouřit co nejdříve a nekuřte v přítomnosti jiných osob. Jste-li nekuřáci, neexperimentujte s kouřením!
- Pokud pijete alkoholické nápoje, ať už pivo, víno nebo lihoviny, omezte jejich spotřebu!
- Zvyšte svůj denní příjem zeleniny a čerstvého ovoce, jezte často obilniny s vysokým obsahem vlákniny!
- Chraňte se před nadměrnou tělesnou hmotností, zvyšujte tělesnou aktivitu a omezujte příjem tučných jídel!
- Nevystavujte se nadměrně slunečnímu záření. Vyhněte se přílišnému opalování, vyvolávajícímu popálení kůže, zejména v dětském věku!
- Dodržujte přísně všechna opatření a bezpečnostní předpisy na pracovištích, zaměřené na zamezení expozice známým karcinogenním látkám!
- Navštivte lékaře, zjistíte-li zduření (bouli), nehojící se ránu, névus (mateřské znaménko), který změnil barvu, velikost, tvar, anebo zjistíte-li jakékoli abnormální krvácení!
- Navštivte lékaře, máte-li dlouhodobé zdravotní obtíže např. přetrvávající kašel, chraptot, změny ve vyprazdňování stolice nebo nevysvětlitelný úbytek hmotnosti!
- Absolvujte pravidelné gynekologické preventivní prohlídky, spojené s odběrem stěrů z děložního čípku!
- Ženy, provádějte pravidelné samovyšetřování prsů. Zúčastněte se organizovaných mamografických screeningových vyšetření, je-li vám více než 50 let!

20.3 TERCIÁRNÍ PREVENCE A DISPENZARIZACE

Terciární prevence po ukončení léčby nádorového onemocnění jsou součástí péče o pacienty. Důvodem je časná detekce místní recidivy onemocnění, detekce vzdálených metastáz, ale i detekce případného sekundárního primárního nádoru (duplicitní nádor). K místním recidivám dochází přibližně v 50 %, většina recidiv se objevuje do 2 let od začátku léčby. Vzdálené metastázy nejsou časté a vznikají většinou pozdě, obvykle u nemocných s prokázanou místní recidivou onemocnění.

Pro prognózu pacienta je zásadní vyhledání lokální recidivy, pátrání po vzdálených metastázách má nesrovnatelně menší přínos a v žádném případě neovlivňuje celkové přežití. Základem je kvalitní ORL vyšetření, případně s direktním vyšetřením v celkové anestézii, zobrazovací metody mají nesrovnatelně menší význam, i když mohou mít přínos při nejasném klinickém nález (např. UZ a FNAB).

Podobně jako u pacientů, kteří absolvovali léčbu nádorového onemocnění, přistupujeme i u pacientů s *prekancerózou*. Cílem dispenzarizace je rozpoznat vznik nádoru. Interval mezi lékařskými kontrolami se postupem času prodlužují v závislosti na klesajícím riziku recidivy zhoubného onemocnění, ke každému případu je potřeba nicméně přistupovat individuálně, je potřeba zohlednit především možnosti záchranné léčby v případě nalezení recidivy (Blackwell 1995, Cör 1995). V případech, kdy záměr léčby byl s ohledem na celkový stav či lokoregionální nález paliativní, nemá další dispenzarizace v onkologické či ORL ambulanci velký význam, zásadní je naopak péče algeziologů a nutričních specialistů.

- *Specifika po prodělané radioterapii*

Po ukončené radioterapii je vhodné posoudit léčebný efekt v odstupu alespoň 3 měsíců, kdy kompletně odezní poradiační reakce a dostatečně dlouhý prostor k regresi tumoru. Časnější kontrola může vézt k excesivnímu došetřování, chybnému stanovení perzistence nádorového onemocnění a riziko z prodlení je minimální, protože primární progresy mají velmi špatnou prognózu a záchranná léčba je zpravidla nemožná. V rámci dispenzarizace je kromě zhodnocení pozdní toxicity radioterapie vhodné provedení rtg plic k časně detekci duplicitního nádoru a pátráme rovněž po poradiační hypotyreóze a hypoparatyreóze.

Tab. 20.3 Dispenzarizace u nádorů hlavy a krku – frekvence ORL vyšetření a doporučených vyšetření.

ORL vyšetření		interval
	první rok	2–3 měsíce
	druhý rok	3–4 měsíce
	třetí až pátý rok	6–12 měsíců
	další roky	1 rok (resp. předání do péče praktického lékaře)
další vyšetření		
	rtg snímek plic	1 rok
	TSH, fT4, Ca	1 rok
	CT, MR, PET	fakultativně
	ultrazvuk jater a břicha	fakultativně

Souhrn

- Nádorům v oblasti horního aerodigestivního traktu lze do jisté míry předcházet prevencí vycházející z představy, že aktivním ovlivňováním rizikových faktorů je možné snížit výskyt nemocí.
- Primární prevence si klade za cíl zamezit vzniku nádorového onemocnění ovlivněním rizikových faktorů. Cílem je omezit incidenci onemocnění odstraněním již vzniklých rizikových faktorů. Prevence zde závisí především na aktivitách jedince v riziku – jeho životním stylu, rozhodnutích a motivaci (například vyvarování se kouření).
- V rámci prevence sekundární jsou vyhledávány nádory v počátečním stádiu, kdy jsou obecně lépe a snadno léčitelné (skriningové programy, preventivní prohlídky). Podstatou sekundární prevence je včasná diagnostika, která vede k zabránění progresy nebo k vyléčení asymptomatického nebo časného stádia vývoje nemoci. Cílovou skupinou jsou pacienti ve stadiu nejlehčí klinické manifestace onemocnění. Většina intervenčních opatření u tohoto druhu prevence však spadá do rukou lékařů.

- Terciární prevence – cílem terciární prevence je omezení progresu onemocnění, zabránění vzniku recidivy onemocnění a zabránění vzniku postižení nebo ztráty soběstačnosti
- Prevence je zaměřena na pacienty v rozvinutém stádiu onemocnění. Do její náplně spadá léčba a rehabilitace se snahou navrátit pacienta do stavu před vypuknutím onemocnění.

Literatura

1. Adoga, A.A., Silas, O.A., Nimkur, L.T.: Clinicopathological profile of malignant tumors of the oropharynx: a case series. *East Afr Public Health* 2010, 7: 206-9
2. Ahmad, A., Stefani, S.: Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: a study of 256 male patients. *J Surg Oncol* 1986, 33: 194-7
3. Ahuja, A., Evans, R.: *Practical Head and Neck Ultrasound*. 2nd edition, Cambridge: Cambridge University Press 2006, 182
4. Alex, J.C., Sasaki, C.T., Krag, D.N., et al.: Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000, 110: 198-203
5. Alkureishi, L.W., Burak, Z., Alvarez, J.A., et al.: Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009, 16(11): 190-210
6. Alos, L., Castillo, M., Nadal, A. et al.: Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004, 44: 570-9
7. Amagasa, T., Yamashiro, M., Uzawa, N.: Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol* 2011, 16: 5-14
8. Anderson, S.R., Sinacori, J.T.: Plummer-Vinson syndrome heralded by postcricoid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2007, 28: 22-4
9. Arsenic, R., Kurrer, M.O.: Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Virchows Arch* 2013, 462: 609-17
10. Astl, J., Dušková, J., Laštůvka, P., et al.: Příspěvek k diagnostice a léčbě mediálních krčních cyst a píštělí. *Otorinolaryng a Foniatic /Prague/* 2002, 51: 24-31
11. Astl, J., Taudy, M., Laštůvka, P., et al.: Ultrasonography (B scan) in the head and neck region. *Int Cong Ser* 2003, 1240: 142-7
12. Babin, E., Hamon, M., Benateau, H., et al.: Interest of PET-CT scan vision to assess mandibule involvement in oral, cavity and oropharyngeal carcinomas (in French). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004, 121: 235-240
13. Bagan, J., Scully, C., Jimenez, Y., Martorell, M.: Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis* 2010, 16: 328-32
14. Batsakis, J.G., Huser, J.: Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990, 99: 87-8
15. Batsakis, J.G., Suarez, P.: Papillary squamous carcinoma: will the real one please stand up? *Adv Anat Pathol*, 2000, 7: 2-8
16. Binková, H., Horáková, Z., Staníček, J.: Pozitronová emisní tomografie v ORL onkologii. *Otorinolaryng a Foniatic /Prague/*, 2011, 60: 132-8
17. Binnie, W. H.: Periodontal cysts and epulides. *Periodontology* 2000, 21: 16-32
18. Block, U., Ruf, G., et al.: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wschr* 1981, 106: 1338-40

Závěr

Nádory hlavy a krku jsou často diagnostikovány v pokročilých stádiích a představují tak výrazný medicínský problém. Moderní techniky radioterapie zlepšují terapeutický poměr snížením vedlejších účinků léčby a vytvářejí prostor pro eskalaci dávky záření k vyšší lokoregionální kontrole. Další zlepšení léčebných výsledků lze do budoucna očekávat od kombinace se systémovou léčbou, především imunoterapií. Ani při kombinaci s perspektivními preparáty se však nelze odklonit od principů popsaných v této práci, jak dokládají požadavky na zabezpečení kvality v právě probíhajících klinických hodnoceních.

Další publikace autora

- [1] Knybel, L., Cvek, J., Molenda, L., Stieberova, N., & Feltl, D. (2016). Analysis of lung tumor motion in a large sample: patterns and factors influencing precise delineation of internal target volume. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 96(4), 751–758. (Cvek=korespondenční autor)
- [2] Cvek, J., Feltl, D., Hajek, J., Jackaninova, J., Ruzickova, K., Havranek, O., ... & Dobes, P. (2014). Is there an intermediate-risk non-seminoma? long-term treatment results from a single center. *Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 19(3), 775.
- [3] Knybel, L., Cvek, J., Otahal, B., Jonszta, T., Molenda, L., Czerny, D., ... & Feltl, D. (2014). The analysis of respiration-induced pancreatic tumor motion based on reference measurement. *Radiation Oncology*, 9(1), 192.
- [4] Kubes, J., Dedeckova, K., Cvek, J., Vondráček, V., Dvořák, J., Argalacsová, S., ... & Buriš, J. (2013). Treatment of high risk prostate cancer with combined radiotherapy and hormonal treatment—results and identification of factors influencing outcome. *Journal of BU ON*, 81, 37–06.
- [5] Cvek, J., Knybel, L., Molenda, L., Otahal, B., Jonszta, T., Czerny, D., & Feltl, D. (2016). A single reference measurement can predict liver tumor motion during respiration. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 21(3), 278–283.
- [6] Cvek, J., Neuwirth, R., Knybel, L., Molenda, L., Otahal, B., Pindor, J., ... & Feltl, D. (2014). Cardiac radiosurgery for malignant ventricular tachycardia. *Cureus*, 6(7).
- [7] Otahal, B., Dolezel, M., Cvek, J., Simetka, O., Klat, J., Knybel, L., ... & Feltl, D. (2014). Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: A virtual brachytherapy study. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 19(6), 399–404.
- [8] Kubeš, J., Cvek, J., Vladimír, V., Jan, D., Sona, A., Matej, N., & Jan, B. (2012). Results of combined radiotherapy and hormonal treatment of prostate cancer patients with initial PSA value > 40ng/ml. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 17(2), 79–84.
- [9] Augustynek, M., Korpas, D., Penhaker, M., Cvek, J., & Binarova, A. (2016). Monitoring of CRT-D devices during radiation therapy in vitro. *Biomedical engineering online*, 15(1), 1, 29.
- [10] Cvek, J., & Vrba, J. (2004, April). Thermo-therapeutic waveguide applicator for cancer treatment. *Microwave and Optical Technology 2003* (pp. 406–409).
- [11] Cvek, J. Nádory Centrálního nervového systému – slovo úvodem. *Onkologie* 2011;5(2).
- [12] Cvek, J., Knybel L, Otahal B et al. Možnosti stereotaktického ozáření páteře a míchy přístrojem CyberKnife. *Onkologie* 2011;5(2):83–6.
- [13] Cvek, J. Optimalizace ozařovací části hypertermické soupravy pro léčbu nádorových onemocnění. *Lékař a technika* 2008;1.
- [14] Cvek J. Prediktivní faktory nádorů ORL oblasti, *Radiační onkologie* 2005;1(1):5–7.