

## Novosti v radioterapiji tumorjev glave in vratu

New approaches to radiotherapy of head and neck tumors

Primož Strojčan

Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut  
Ljubljana  
Zaloška 2, SI-1000  
Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. dr. Primož  
Strojčan, dr. med.  
Sektor radioterapije  
Onkološki inštitut  
Ljubljana  
Zaloška 2, SI-1000  
Ljubljana, Slovenija  
Tel.: 01 5879 110  
Fax: 01 5879 400  
E-pošta:  
pstrojan@onko-i.si

### Ključne besede:

rak glave in vratu,  
radioterapija,  
kemoterapija, tehnologija

### Key words:

cancer of the head and  
neck, radiotherapy,  
chemotherapy,  
technology

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;  
79: 339–353

Prispelo: 14. okt. 2009,  
Sprejeto: 22. jan. 2010

### Izvleček

**Izhodišča:** Zdravljenje malignih tumorjev področja glave in vratu je tudi v zadnjem desetletju doživelo korenite spremembe, podobno kot pri drugih boleznih. Vzrok za to je pospešen (bio) tehnološki razvoj in nova spoznanja s področja radiobiologije, vključno z izkušnjami, pridobljenimi v randomiziranih kliničnih raziskavah, ki so pomembno prispevale k uveljavitvi pomembnih novih načel in pristopov v zdravljenju teh tumorjev.

**Metode in rezultati:** V prispevku so opisane in vrednotene najpomembnejše novosti in spoznanja s področja radioterapije kot tudi sistemskega zdravljenja v delu, ki je neposredno povezan z obsevanjem: spremenjeni načini frakcioniranja, modulacija hipoksije, sočasno zdravljenje z radioterapijo in kemoterapijo, nove možnosti kombiniranja obsevanja in sistemskega zdravljenja (vključno z biološkimi zdravili), tehnološke inovacije in okužba s humanim virusom papiloma.

**Zaključki:** Opisane novosti upravičeno vzbujajo obete za nadaljnje izboljšanje rezultatov zdravljenja v tej skupini rakavih bolezni.

### Abstract

**Background:** Comparable to other diseases, the therapy of malignant tumors of the head and neck has been subject to radical changes in the last decade as well. The reasons lay in a rapid (bio)technological development and new knowledge in the field of radiobiology, including experiences gained through randomized clinical studies, which added significantly to the application of important new principles and approaches in the treatment of these tumors.

**Methods and results:** In the article, the most important novelties and findings in the field of radiotherapy and systemic therapy when combined with irradiation are described and evaluated. These are altered fractionation regimens, modulation of hypoxia, concomitant radiotherapy and chemotherapy, new options in combining irradiation with systemic therapy (including biological agents), technological innovations, and infection with human papillomavirus.

**Conclusions:** The described novelties create a promising basis for further improvement of treatment results in this particular group of cancers.

### Uvod

(Bio)tehnološki razvoj in nova spoznanja s področja radiobiologije, vključno z izkušnjami, pridobljenimi v randomiziranih kliničnih raziskavah, so v zadnjem desetletju

prispevali k uveljavitvi pomembnih novih načel in pristopov v zdravljenju malignih tumorjev področja glave in vratu. Na področjih treh osnovnih terapevtskih načinov bi te lahko strnili v naslednjih ugotovitvah:

Članek povzema vsebino avtorjevega predavanja na 25. strokovnem srečanju Združenja otorinolaringologov Slovenskega zdravniškega društva dne 29. 5. 2009 v Cerkljah na Gorenjskem.

- a) uveljavitev manj obsežnih kirurških posegov, ki ohranjajo organe in njihovo delovanje;
- b) ponovna presoja vloge indukcijske kemoterapije (KT) in uvedba tarčnih zdravil;
- c) celostna ocena učinkovitosti spremenjenih načinov frakcioniranja v radioterapiji (RT) in modulacije hipoksije kot enega najpomembnejših vzrokov za neuspeh RT;
- d) uveljavitev koncepta sočasnega zdravljenja z obsevanjem in KT;
- e) ekspanzija tehnoloških inovacij na področju radioterapije;
- f) razpoznavna pomena okužbe s humanim virusom papiloma (HPV) kot kazalcem radio-kemosenzibilnosti (Tabela 1).

V prispevku so predstavljene pomembnejše novosti s področja RT kot tudi sistemskega zdravljenja v delu, ki je neposredno povezan z obsevanjem.

## Spremenjeni načini frakcioniranja obsevanja

S pojmom »konvencionalna RT« je mišljeno obsevanje s 66–70 Gy in dnevnim odmerkom 2 Gy, 1-krat dnevno oziroma 5 zaporednih dni v tednu. Odstopanja od navedenega gredo načeloma v dve smeri, seveda pa obstajajo tudi številne vmesne možnosti, npr. hibridni obsevalni režimi (Slika 1). Dva osnovna načina spremenjenega frakcioniranja sta:

- hiperfrakcionacija – razdelitev dnevnega odmerka na dva ali tri manjše odmerke (1,10–1,25 Gy), pri čemer ostaja čas zdravljenja nespremenjen (tj. 7 tednov), celokupni odmerek pa je > 70 Gy;
- akceleracija – skrajšanje časa obsevanja ob nespremenjenem celokupnem odmerku (tj. 66–70 Gy), kar dosežemo bodisi z dajanjem šestih ali celo sedmih frakcij po 1,8–2 Gy tedensko bodisi dveh ali celo treh frakcij po 1,6–2 Gy na dan v zadnjih dveh tednih obsevanja.

Namen tovrstnega spreminjanja konvencionalnega režima obsevanja je izkoristiti nekatere radiobiološke značilnosti obsevanih tkiv, tako tumorja kot okolnih zdravih struktur.

**Tabela 1:** Nova načela in pristopi pri zdravljenju malignih tumorjev področja glave in vratu

<b>Kirurgija</b>
– organe in njihovo funkcijo ohranjajoči posegi.
<b>Radioterapija</b>
– spremenjeni načini frakcioniranja,
– modulacija hipoksije,
– sočasna radiokemoterapija,
– tehnološke inovacije,
– humani virus papiloma.
<b>Sistemsko zdravljenje</b>
– biološka zdravila,
– indukcijska kemoterapija (ki vključuje taksane).

Z »drobljenjem« dnevnega odmerka oziroma s hiperfrakcionacijo se zmanjša pozna obsevalna poškodba zdravih tkiv. Ob isti ravni okvare okolnih zdravih tkiv kot pri konvencionalni RT lahko obsevamo področje tumorja z višjim celokupnim odmerkom, kar zvišuje verjetnost njegovega uničenja. Po drugi strani pa »pospešitev« obsevanja oziroma skrajšanje njegovega trajanja (s 7 na 6 tednov ali manj) zmanjšuje možnost za regeneracijo in repopulacijo preživelih tumorskih celic in povečuje verjetnost uničenja tumorja z danim odmerkom. Poškodba zdravih tkiv ni pri tem nič večja, saj ta ni odvisna od trajanja obsevanja.<sup>1</sup>

Metaanaliza skupine MACH-NC, v katero je bilo vključenih 15 raziskav s skupaj 6515 bolniki, je potrdila večjo učinkovitost spremenjenega načina frakcioniranja kot konvencionalne RT: celokupno preživetje tako obsevanih bolnikov po 5 letih opazovanja je bilo za 3,4 % boljše kot v kontrolni skupini (razmerje obojetov [RO] 0,92). Dobrobit je bila statistično pomembno večja v skupini, obsevani s hiperfrakcioniranim načinom (8,2 % po 5 letih opazovanja, RO 0,78). Sprememba frakcionacije je ugodno vplivala na lokalni in področni nadzor bolezni (skupaj 6,4 % po 5 letih opazovanja, RO 0,82); izrazito manj je bilo lokalnih ponovitev tumorja – 8,5-odstotna dobrobit po 5 letih opazovanja.

**Tabela 2:** Klinične možnosti modifikacije radioodpornosti, ki je posledica hipoksije

Vrsta modifikacije	Mehanizem učinkovanja
<b>Večja razpoložljivost kisika iz krvi</b>	
– hiperbarični kisik	vdihanje zraka z visoko vsebnostjo kisika v hiperbaričnih pogojih (do 3 Atm) med RT
– karbogen	vdihanje mešanice kisika (95 %) in ogljikovega dioksida (5 %) v normobaričnih pogojih med RT
– nikotinamid	preprečevanje prehodne fluktuacije v pretoku krvi, ki povzročajo t.i. s perfuzijo-omejeno akutno hipoksijo
– transfuzija krvi, eritropoietin	povečanje koncentracije hemoglobina v krvi, kar izboljša oksigenacijo tumorja
<b>Posnemovalci kisika v radiokemičnih reakcijah</b>	
– nitroimidazoli	difundiranje v področja, ki jih kisik ne doseže, in vpletanje v radiokemične reakcije namesto kisika
<b>Uničenje hipoksičnih celic</b>	
– hipoksični citotoksini (bioreduktivni agensi – mitomycin C, tirapazemin)	v hipoksičnih pogojih se z redukcijo pretvorijo v aktivno obliko; v prisotnosti kisika se njihova molekula reoksigenira v izhodno, neaktivno obliko – selektivna citotoksičnost
– hiperemija	hipoksične celice v kislem okolju so bolj občutljive na termalno poškodbo kot oksigenirane celice

nja (RO 0,77), statistično značilno boljši kot v kontrolni skupini pa je bil tudi področni nadzor bolezni – 1,9-odstotna dobrobit po 5 letih opazovanja (RO 0,87). Na sistemsko razširitev bolezni sprememba frakcionacije ni imela učinka.<sup>2</sup> Istosmiselne rezultate je dala tudi metaanaliza nemških avtorjev.<sup>3</sup>

### Modulacija hipoksije

Hipoksija v tumorju je eden najpomembnejših vzrokov za neuspeh RT. V popolni odsotnosti kisika je za enak učinek (raven obsevalne poškodbe) potreben celo 3-krat višji odmerek obsevanja kot v ustrezno oksigeniranem okolju. Hipoksija se v tumorjih pojavlja predvsem kot posledica neustrezne ožiljenosti. Pomanjkljiva oskrba celic s kisikom nastopi zaradi prevelike razdalje od funkcionalnega žilja (z difuzijo omejena kronična hipoksija, pomembnejša) ali zaradi občasne zapore sicer funkcionalnih žil (s perfuzijo omejena akutna hipoksija, manj pomembna).

Prisotnost kisika neposredno med obsevanjem, tj. v času ionizacije in nastanka prostih radikalov oziroma nekaj milisekund po tem, je nujni pogoj za učinkovit nastanek obsevalne poškodbe. Kisik se z visoko afiniteto veže s prisotnimi molekulami prostih radikalov, pri čemer nastajajo novi reaktivni produkti, ki medsebojno delujejo z biološkimi molekulami; prisotni kisik stabilizira nastale spremembe. Rezultat tega dogajanja je sprememba v kemični sestavi tarče (npr. DNA), ki je kemično stabilna – fiksirana.

Načinov, s katerimi je možno vplivati na stanje oksigenacije v tumorju, je več (Tabela 2), porajajo pa se nove možnosti, katerih tarča je predvsem izgradnja novega tumorskega žilja oziroma že obstoječe tumorsko žilje. Metaanaliza s področja modulacije hipoksije v RT (vključena vsa mesta tumorjev) je zajela 86 randomiziranih kliničnih raziskav, v katere je bilo vključenih 10108 bolnikov: pri tumorjih glave in vratu je potrdila dobrobit tovrstnega pristopa tako glede lokalnega/področnega nadzora (RO 0,73) kot celokupnega preživetja (RO 0,86). Modulacija hipoksije ni vplivala na tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov in obsevalnih poškodb. Kot najučinkovitejše (vključena vsa mesta tumorjev) se je izkazalo vdihanje hiperbaričnega kisika.<sup>4</sup>

### Sočasno zdravljenje z radioterapijo in s kemoterapijo

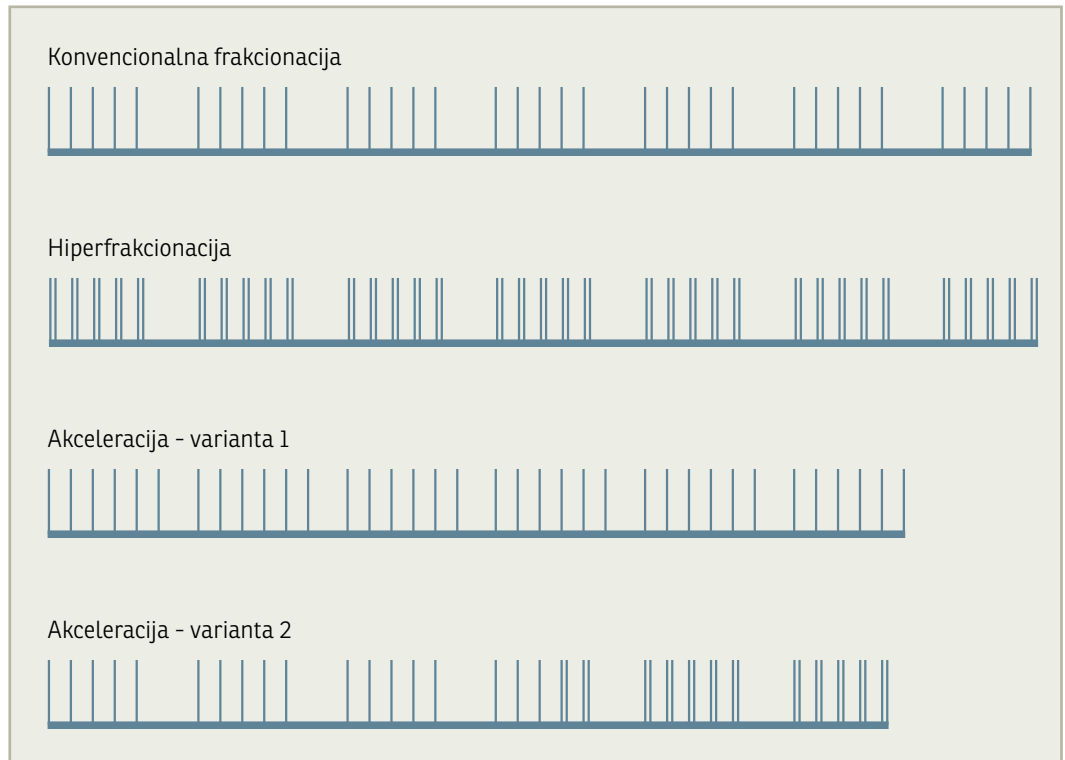
Sočasna ali konkomitantna uporaba obeh terapevtskih modalnosti je ta hip standardno zdravljenje lokalno in/ali področno napredovalega raka glave in vratu. Kronski dokaz je posredovala metaanaliza MACH-HN francoskih avtorjev, ki so na vzorcu 26 randomiziranih raziskav s področja konkomitantne radiokemoterapije (RT-KT), uporabljene kot edino zdravljenje ali pooperativno, z vključenimi 3727 bolniki po 5 letih opazovanja ugotovili statistično pomembno 8-odstotno izboljšanje celokupnega preživetja (RO 0,81). V primeru adjuvantne (8 raziskav, 1854 bolnikov) kot tudi neoadjuvantne KT (31 raziskav, 5269 bolnikov) je bila dobrobit statistično nepomembna (RO 0,98 oz. 0,95).<sup>5</sup> Verodostojnost teh rezultatov je potrdila ponovitev analize na večjem

**Slika 1:** Spremenjeni načini frakcioniranja. Na sliki so shematično predstavljeni različni načini frakcioniranja. Vodoravna črta ponazarja celokupno trajanje obsevanja, vsaka izmed vertikalnih črtic pa posamezno frakcijo (fr) obsevanja.

Konvencionalna frakcionacija: 35 x 2 Gy/dan v 7 tednih, 1 fr/dan, 5 fr/teden.

Hiperfrakcionacija: 70 x 1.15 Gy/dan v 7 tednih, 2 fr/dan, 10 fr/teden.

Akceleracija: varianta 1 – 36 x 2 Gy/dan v 6 tednih, 2 Gy/fr, 6 fr/teden; varianta 2 (t.i. »concomitant boost«) – 30 x 2 Gy/dan in 12 x 1.5 Gy/dan (zadnjih 2.5 tednov obsevanja je osnovnemu režimu dodana druga dnevna frakcija), v 6 tednih, 5 obsevalnih dni/teden.

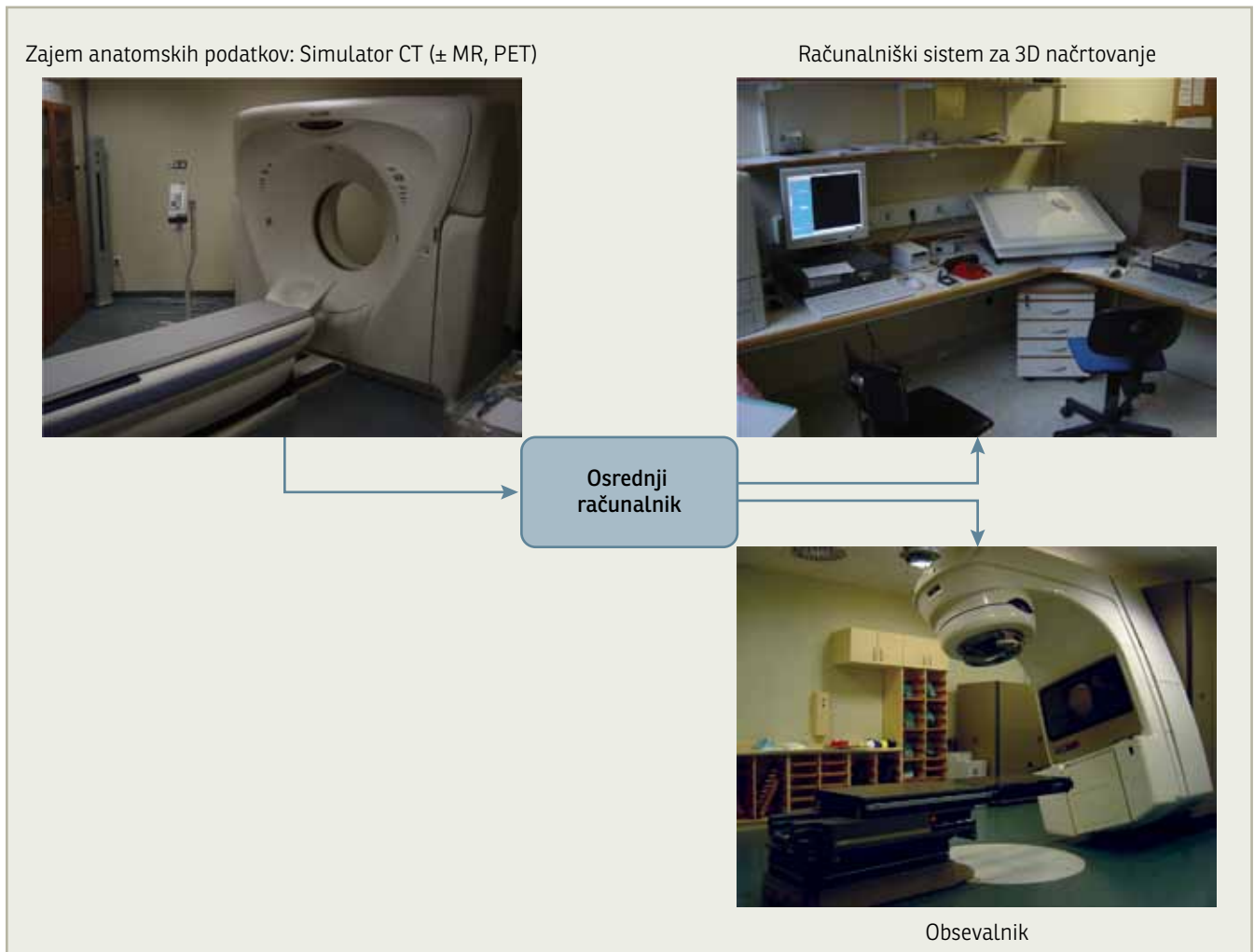


vzorcu z dodanimi 24 raziskavami (v 13/24 raziskavah so preučevali konkomitantno RT-KT) in s skupaj 16485 vključenimi bolniki.<sup>6</sup> Dobrobit je bila primerljiva ne glede na to, ali je bila KT dodana konvencionalni RT (RO 0,83) ali hiperfrakcionirani/akcelerirani RT (RO 0,73) oziroma pooperativni RT (RO 0,79).<sup>6</sup> Tudi v metaanalizi nemških avtorjev se je konkomitantna RT-KT izkazala kot statistično pomembno bolj učinkovita v primerjavi s samim obsevanjem ne glede na način frakcioniranja (srednje podaljšanje celokupnega preživetja za 12 mesecev).<sup>3</sup> Konkomitantno dajanje KT skupaj s konvencionalno RT uspešno odpravlja prednost bolj agresivnih režimov RT s spremenjenimi načini frakcioniranja (z dodatkom kemoterapije ali brez), ki jo imajo ti pred konvencionalno RT.<sup>7</sup>

Mehanizmov, odgovornih za terapevtsko prednost sočasnega dajanja obsevanja in kemoterapevtikov pred samim obsevanjem, je več: a) časovna modulacija – sočasen vpliv na razporeditev celic v ciklu, popravilo poškodb, reoksigenacijo in repopulacijo; b) biološka kooperacija – dva terapevtska načina učinkujeta na prostorsko ločene populacije celic ali izrabljata različne mehanizme za uničenje celic; c) potenciacija citotoksično-

sti – z modulacijo indukcije ali mehanizma nastanka celične okvar.<sup>8</sup> To je verjetno tudi razlog, da najučinkovitejšega kemoterapevtika ne poznamo: enako učinkoviti so se izkazali cisplatin, karboplatin oziroma njihove kombinacije s 5-fluorouracilom (5-FU) kot tudi druga vrsta polikemoterapije, ki je vključevala cisplatin ali 5-FU. Kombinacija obsevanja in monokemoterapije z drugimi drogami je dala slabše rezultate.<sup>6</sup> Nekoliko drugačen nabor priporočenih kemoterapevtikov je omenila nemška metaanaliza.<sup>3</sup>

Kot pomembno se ob tem postavlja vprašanje načina dajanja cisplatina, ki se najpogosteje uporablja pri zdravljenju raka v področju glave in vratu: v večini randomiziranih raziskav je bil v rabi režim 100 mg cisplatina/m<sup>2</sup>/21 dni. Glede na dejstvo, da zaradi stranskih učinkov kombiniranega zdravljenja tretji krog kemoterapevtika prejme le 50–60 % bolnikov, so kot ciljni celokupni odmerek cisplatina predlagali odmerek 200 mg/m<sup>2</sup>, pri čemer naj ne bi bilo pomembno, ali se doseže v zgolj dveh odmerkih ali v več nižjih, tedenskih (30–40 mg/m<sup>2</sup>) odmerkih.<sup>9</sup> Prednost slednjega načina je v možnosti prilagoditve količine danega kemoterapevtika bolnikovemu stanju oziroma (že) doseženi toksičnosti, zaradi česar je bolj sprejemljiv



**Slika 2:** Radioterapevska mreža. Sestavljajo jo ključne naprave in sistemi, ki sodelujejo v postopkih priprave in izvedbe obsevanj (CT – simulator, načrtovalni sistem, razpoložljivi obsevalniki), povezani v enoten mrežni sistem, ki ga krmili zmogljiva centralna računalniška enota. Pogoj je kompatibilnost (računalniška) med obstoječimi napravami in sistemi. Tovrstna mrežna povezava omogoča zanesljiv in nadzorovan pretok podatkov med posameznimi enotami sistema.

za agresivno kombiniranje z RT. Vprašanje optimalnega kemoterapevtika oziroma polikemoterapevskega režima, tarčnega odmerka cisplatina in primerjava tedenskih s 3-tedenskim dajanjem cisplatina (pa tudi drugih agensov) do sedaj še ni bilo obravnavano v randomiziranih raziskavah.

Pomembna ugotovitev navedenih metaanaliz je, da dodatek KT k obsevanju izboljša rezultate tako v skupini, v kateri je to edino zdravljenje, kot tudi pri pooperativnem zdravljenju. Medtem ko je v prvem primeru kombinirano zdravljenje indicirano pri prav vseh bolnikih z lokalno in/ali področno razširjeno boleznijo – tako operabilno kot neoperabilno –, ki so za tako zdravljenje sposobni, je v skupini že prej operiranih bolnikov dodatno kombinirano zdravljenje primerno le pri podskupini s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni, kadar je bilo ugotovljeno preraščanje bezgavčne kapsule in/ali je bila odstranitev tumorja nepopolna.<sup>10</sup>

Učinek dodatka KT k obsevanju naj bi bil ekvivalenten 12 Gy (danim v frakcijah po 2 Gy/dan ali dvakrat dnevno po 1,2 Gy), česar zgolj z zvišanjem obsevalnega odmerka običajno ni mogoče doseči.<sup>11</sup> Žal tudi razlike v profilu toksičnosti, zaradi česar je kombinirano zdravljenje bolj sprejemljivo kot enostavno povečevanje odmerka obsevanja, ne zagotavljajo izvedbe načrtovanega zdravljenja pri prav vseh tako zdravljenih bolnikih. Pričakuje se, da bo načrtovano število treh krogov kemoterapije (cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>/21 dni) med konvencionalno RT mogoče le pri 50–60 % bolnikov; pogostejše so prekinitve zdravljenja oziroma njegovo podaljšanje in hospitalizacije. Čeprav pozna toksičnost konkomitantne RT-KT še ni sistematično ovrednotena, je že jasno, da po pogostosti in intenzivnosti presega toksičnost, ki jo povzroča samo obsevanje.<sup>12</sup> To se kaže tudi v do sedaj opravljenih analizah kakovosti življenja bolnikov po kombiniranem

**Tabela 3:** Neoperabilni karcinom orofarinksa, zdravljen s sočasno radiokemoterapijo: primerjava uspešnosti zdravljenja med Onkološkim inštitutom v Ljubljani in drugimi ustanovami oziroma študijskimi skupinami. Predstavljeni so rezultati v eksperimentalnem delu izbranih prospektivnih randomiziranih raziskav

Autor <sup>Ref.</sup>	N	Režim zdravljenja	Sledenje (leta)	Preživetje (%)			Opombe
				LRK	PBB	CP	
Calais et al. 1999 <sup>36</sup> & 2001 <sup>37</sup>	109	RT 70 Gy + 3x: CARBO 70 mg/m <sup>2</sup> , d 1–4 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> , d 1–4	5	53	30	np	stadiji III + IV
Staar et al., 2001 <sup>38</sup>	87	HART 69.9 Gy + CARBO 70 mg/m <sup>2</sup> , d 1–5, 29–33 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> , d 1–5, 29–33	2	53	np	np	neoperabilni, stadiji III + IV
Olm et al., 2003 <sup>39</sup>	64	RT 66–70 Gy + 3x: CARBO 75 mg/m <sup>2</sup> , d 1–4 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> , d 1–4	2	np	42	51	izključeni stadiji T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> + T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>
OIL /IOL, 2006 <sup>40</sup>	95	RT 70 Gy + MITO-C 15 mg/m <sup>2</sup> , d 5 MITO-C 10 mg/m <sup>2</sup> , d 46 BLEO 5 mg, 2x	2	60	55	52	neoperabilni, stadiji III + IV
			5	56	51	34	

N – število bolnikov, LRK – lokoregionalni nadzor, PBB – preživetje brez bolezni, CP – celokupno preživetje, RT – radioterapija, CARBO – karboplatin, 5-FU – 5-fluorouracil, HART – hierfrakcionirana akcelerirana radioterapija, MITO-C – mitomicin C, BLEO – Bleomicin, 2x – 2-krat tedensko, np – ni poročano, OIL – Onkološki inštitut Ljubljana.

zdravljenju.<sup>8</sup> Sem sodi tudi ugotovitev dveh metaanaliz, da se dobrobit dodatka sočasne KT kot tudi uporabe spremenjenih načinov frakcionacije s starostjo znižuje oziroma je ta po 70. letu celo škodljiva.<sup>2,5,6</sup>

### Nove možnosti kombiniranja obsevanja in sistemskega zdravljenja

Omeniti velja dve novosti, ki sta že oziroma bosta v najbližji prihodnosti odločilno posegli v paradigmo zdravljenja raka na področju glave in vratu.

Prva je priključitev bioloških zdravil RT. Kot najobetavnejši so se izkazali inhibitorji receptorja za epidermalni rastni faktor (*angl.* Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), ki je čezmerno izražen pri > 90 % ploščatoceličnih karcinomov tega področja. Raven izraženosti EGFR napoveduje krajše preživetje in povišano tveganje za lokalno oz. področno ponovitev bolezni pri bolnikih, zdravljenih samo z RT.<sup>13</sup> Aktiviranje signalne poti EGFR spodbuja rast in proliferacijo celic, njihovo invazijo in zasevanje, popravi poškod DNA ter angiogenezo; uspešno jo blokirajo monoklonska protitelesa (npr. cetuximab, panitumumab), ki de-

lujejo na zunajcelično domeno receptorja, in t.i. male molekule – inhibitorji tirozinske kinaze (npr. gefitinib, erlotinib, lapatinib), ki učinkujejo v celici. Oboji imajo močan sinergističen učinek v kombinaciji z obsevanjem in KT.<sup>14</sup> Slednje je prepričljivo potrdila randomizirana klinična raziskava, ki je primerjala učinkovitost kombiniranega zdravljenja z RT in cetuksimabom ter samega obsevanja. Kombinirano zdravljenje je bilo bolj učinkovito tako glede lokalnega in področnega nadzora bolezni, preživetja brez ponovitve bolezni, kot tudi celokupnega preživetja,<sup>15</sup> medtem ko v kakovosti življenja bolnikov med obema skupinama ni bilo razlik.<sup>16</sup> Raziskave, ki še potekajo, naj bi odgovorile, kakšna je razlika v dobrobiti med kombinacijo RT s cetuksimabom oziroma s KT (cisplatin) in kakšne so možnosti za sinhrono zdravljenje z vsemi tremi načini.

Druga novost je obujeno zanimanje za indukcijsko KT. Že metaanaliza MACH-HN je ob ugotovitvi, da neoadjuvantna kemoterapija ne vpliva na celokupno preživetje (dobrobit 2,4 % po 5 letih opazovanja, RO 0,96), poudarila večjo, čeprav statistično nepomembno dobrobit kombinacije pripravkov platine (cisplatina ali karboplatina) in 5-FU (15 randomiziranih raziskav, RO 0,90).<sup>6</sup> Z dodatkom taksanov (t.i. shema TCF) so v

dveh randomiziranih kliničnih raziskavah (TAX 323 in TAX 324) dokazali tudi ugoden učinek na celokupno preživetje, kar je spodbudilo razmišljanja o kombiniranju tovrstne indukcijske KT s konkomitantno RT-KT.<sup>17</sup> Poleg dokazanega učinka ene in druge komponente na celokupno preživetje je argumentov za t.i. sekvenčno zdravljenje veliko. Indukcijska faza:

- a) zmanjša izhodiščni volumen bolezni (»downstaging«);
- b) učinkoviteje uničuje mikrometastaze – RO 0,73 (v primerjavi s konkomitantno RT-KT, RO 0,88 [6]); in
- c) deluje kot test radiosenzibilnosti.<sup>17</sup>

Učinek sledeče konkomitantna faze je predvsem lokalni in področen – RO 0,74 (indukcijska faza, RO 1,03 [6, 17]). V teku je več randomiziranih kliničnih raziskav, ki primerjajo sekvenčno zdravljenje (s taksani) s konkomitantno RT-KT. Cilj teh raziskav je poiskati odgovore na naslednja vprašanja: ali je dodatek KT k RT, ki sledi indukcijski fazi, nujen; ali je sekvenčno zdravljenje (z RT-KT ali samo RT) bolj učinkovito od same RT; ali so druge kombinacije sistemskih terapevtikov učinkovitejše od kombinacije TCF (npr. s cetuksimabom). Njihovi rezultati, tako glede učinkovitosti kot toksičnosti, bodo pomembno prispevali k smernicam za optimalno nekirurško zdravljenje raka glave in vratu.<sup>17</sup>

## Tehnološke inovacije

Podobno kot na drugih področjih je razvoj računalniške tehnologije tudi v radioterapiji botroval neslutnim spremembam. Prvi računalniško krmiljeni linearni pospeševalniki so se pojavili na trgu sredi 80. let preteklega stoletja. Z izdelavo večlistnega kolimatorskega sistema za oblikovanje žarkovnega snopa, ki je danes integralni del sodobnega linearnega pospeševalnika, in z razvojem računalniških sistemov za tridimenzionalno (3D) načrtovanje obsevanj so bili v 90. letih 20. stoletja vzpostavljeni pogoji za razvoj in razmah večine obsevalnih tehnik, ki so danes v rabi (Slika 2).

Če poenostavimo, so bile inovacije usmerjene predvsem v: a) povečanje konformnosti izodozne razporeditve (visokodozni

volumen se bolj natančno prilega tridimenzionalni obliki tarče, pri čemer je prehod z visokodoznega na nizkodozno področje na robu tarče kar se da strm); in b) zagotavljanje ponovljivosti vsakodnevnega obsevanja oziroma topografske natančnosti obsevanja (od prve do zadnje frakcije je obsevano vedno isto področje z minimalno napako, tj. le znotraj nekaj milimetrov).

## Povečanje konformnosti: od 2D- in 3D- načrtovanja obsevanja do IMRT

Desetletja je načrtovanje obsevanja temeljilo na t.i. načelu »forward planning«: načrtovalec je vnaprej določil smeri (vpadne kote), obliko in intenziteto (uteži) žarkovnih snopov, nakar je (sam ali s pomočjo računalnika) grafično izrisal porazdelitev odmerka doze, absorbiranega v obsevanem tkivu. Vsi popravki za izboljšanje obsevalnega načrta so bili narejeni s spreminjanjem navedenih treh dejavnikov po načelu »poskusov in zmot«. Standardna usmeritev žarkovnih snopov je bila preprosta, t.i. tehnika treh polj: dveh nasprotnih stranskih polj, s katerima je bil obsevan primarni tumor in zgornji del vratu, ter tretjega, antero-posteriorno usmerjenega polja, za obsevanje spodnjega dela vratu in nadključničnih kotanj.

Vsi prikazi porazdelitve absorbiranega odmerka v obsevanem volumnu tkiva, ki so bili napravljeni sprva ročno in šele od 70. let preteklega stoletja s pomočjo računalnika, so temeljili na izračunih, napravljenih v enem transverzalnem preseku (običajno centralnem, tj. skozi center obsevalnega polja) ali največ treh presekih skozi obsevano področje (2D-načrtovanje obsevanja). Verjetna odstopanja v porazdelitvi odmerka nad centralno ravnino, pod njo oziroma med tremi ravninami, v katerih je bila ta dejansko izračunana kot posledica spreminjanja zunanjih obrisov glave in vratu ter notranjega anatomskega ustroja so bila zanemarljiva. Omenjeni preseki so bili pridobljeni na različne načine. Sprva je šlo za bolj ali manj verodostojno ročno oziroma mehansko posneti zunanji obris telesa v želeni ravnini znotraj obsevanega področja, v katerega je radioterapevt s pomočjo izmer, napravljenih na ortogonalnih rentgenskih

**Table 4:** Pooperativna sočasna radiokemoterapija: primerjava rezultatov prospektivnih randomiziranih raziskav

Avtor <sup>Ref</sup>	N	Režim zdravljenja	Sledenje (leta)	Preživetje (RT/RT-KT roka, %)		
				LRK	PBB	CP
Bernier et al., 2004 <sup>41</sup>	334	RT 54–66 Gy vs. RT 54–66 Gy + CP 100 mg/m <sup>2</sup> , d 1, 22, 43	5	69/82 P=0.007	36/47 P=0.04	40/53 P=0.02
Cooper et al., 2004 <sup>42</sup>	459	RT 60–66 Gy vs. RT 60–66 Gy + CP 100 mg/m <sup>2</sup> , d 1, 22, 43	3	67/78 P=0.01	36/47 P=0.04	47/56 P=0.19
OIL /IOL, 2007 <sup>33</sup>	114	RT 56–70 Gy vs. RT 56–66 Gy + MITO-C 15 mg/m <sup>2</sup> d 5 BLEO 5 mg 2x	5	65/88 P=0.026	33/53 P=0.035	37/55 P=0.09

N – število bolnikov, RT – radioterapija, RT-KT – radiokemoterapija, LRK – lokoregionalni nadzor, PBB – preživetje brez bolezni, CP – celokupno preživetje, CP – cisplatin, MITO-C – mitomicin C, BLEO – bleomicin, 2x – 2-krat tedensko, N<sub>2+></sub> ≥ 2 bezgavki preraščeni s Tumorjem, PBK – preraščanje bezgavčne kapsule, R<sub>1</sub> – mikroskopski ostanek bolezni po operaciji, OIL – Onkološki inštitut Ljubljana.

posnetkih, vrisal tarčo(e) – tumor oziroma organe in strukture, ki naj bi bili obsevani z nižjim odmerkom (t.i. kritične strukture). Pozneje, kot tudi še danes, je v ta namen služil računalniški tomograf (CT). Prve CT naprave za potrebe načrtovanja obsevanj so bile v rabi že v 70. letih preteklega stoletja, tj. že nekaj let po njihovi iznajdbi (Slika 3).<sup>18</sup>

Z napredkom računalniške tehnologije in z zmogljivejšimi računalniškimi sistemi je postalo mogoče v razumno kratkem času izdelati izračun in grafični prikaz razporeditve absorbiranega odmerka doze v prav vsaki s CT posneti ravnini in napraviti ustrezno slikovno 3D-rekonstrukcijo (3D-konformna RT). Vris tarče in kritičnih struktur na vsak posamezni CT posnetek, standardizacija vrisovanja (npr. bezgavčnih področij na vratu<sup>19</sup>) in predvsem integracija računalniško krmiljenega sistema za oblikovanje žarkovnih snopov (večlistni kolimatorski sistem) v glavo linearnega pospeševalnika so omogočili večjo kompleksnost pri načrtovanju obsevanj in izboljšanje konformnosti, ki je bila neposreden odraz večje svobode pri izbiri žarkovnih snopov (njihovega števila, vpadnih kotov, oblike, obtežitve).<sup>20</sup>

Nadgradnjo temeljnega 3D-konformnega obsevanja predstavlja intenziteto modulirajoče obsevanje (*angl.* Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT), ki poleg prej naštetega izrablja tudi prednosti dveh med seboj povezanih novosti:

a) inverznega načrtovanja obsevanja (*angl.* inverse planning) in

b) spreminjanja intenzitete žarkovnega snopa v prostoru (znotraj meja žarka).

Z vnaprejšnjo določitvijo ravni odmerkov, s katerimi so obsevani posamezni deli tarče, dozimetričnih pogojev (kolikšen del volumna tarče je obsevan z določenim deležem zahtevanega odmerka) in predvsem z dodelitvijo utežnostnih faktorjev vsaki izmed struktur v obsevanem področju (katera struktura se upošteva prednostno oziroma mora v večji meri zadostiti zahtevanim dozimetričnim pogojem), so podani pogoji, ki omogočajo, da računalnik sam izdela obsevalni načrt, ki bo zadostil prej določenim zahtevam. Modulacijo intenzitete žarkovnega snopa dosežemo bodisi s kontinuiranim zapiranjem lističev večlistnega kolimatorskega sistema v času proženja žarka (dinamična tehnika ali tehnika »sliding-windows«) bodisi s stopenjskim zapiranjem lističev oziroma obsevalnega polja (tehnika »step-and-shoot«). Končni rezultat je, da so različni deli tarčnega volumna obsevani z različnim odmerkom; seštevke tako moduliranih polj daje različne, oblikovno zelo kompleksne visokodozne volumne, kar pomembno povečuje indeks konformnosti takega obsevanja (Slika 4).<sup>21</sup>

V primerjavi s konvencionalno 3D-konformno RT je načrtovanje obsevanj za potrebe IMRT bolj kompleksno in časovno zamudno, zahteva obsežna in prav tako zamudna fizikalna preverjanja, ki zagotavljajo ustrezno kakovost postopkov. Zaradi uporabe več statičnih žarkovnih snopov je števi-



lo potrebnih monitorskih enot (tj. mera za čas trajanja proženja žarka) močno zvišana, kar pomembno podaljšuje trajanje posamezne frakcije obsevanja (z okoli 15 minut na 20–35 minut) in poveča izpostavitve bolnika nizkodoznemu sevanju.<sup>22</sup> Ker se s povečevanjem števila uporabljenih žarkovnih snopov pri IMRT povečuje stopnja prostosti pri izdelavi obsevalnega načrta in s tem njegova kakovost, je bil logičen korak v razvoju na tem področju uvedba intenzitetno modulirane ločne terapije. Izdelovalci obsevalnih naprav so v zadnjih dveh letih idejo dopolnili z izdelavo popolnoma nove generacije linearnih pospeševalnikov, ki omogoča izvedbo obsevanja z eno samo rotacijo glave obsevalnika za 360°, pri čemer se kontinuirano med proženjem žarka ves čas spreminja oblika obsevalnega polja (tehnologija »sliding-windows«) kot tudi – kar je novost – hitrost doze (*angl.* dose-rate). Rezultat te t.i. volumetrične, intenziteto modulirajoče ločne terapije je nadaljnje izboljšanje razporeditve absorbiranega odmerka v obsevanem tkivu, bistveno krajši čas obsevanja (čas, potreben, da glava obsevalnika zaokroži okoli bolnika, je 1–2 minuti) in manjše število monitorskih enot sevanja. Programska oprema, potrebna za načrtovanje tovrstnega obsevanja, zagotavlja, da je tudi faza izdelave obsevalnega načrta pomembno krajša kot pri klasični IMRT; enako velja za postopke za zagotavljanje kakovosti izvedbe tovrstnega obsevanja.<sup>23</sup>

### Zagotavljanje geografske natančnosti: od RTG slikanja do elektronskega portalnega slikanja in IGRT

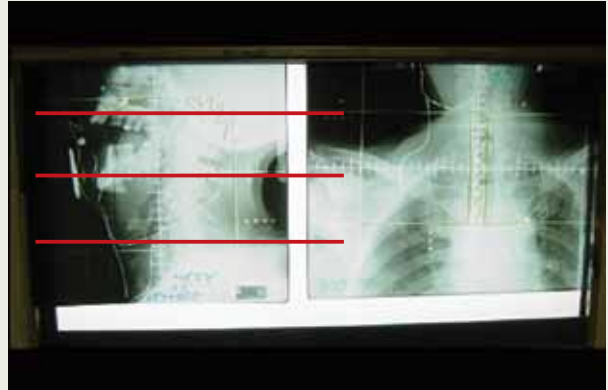
Natančnost obsevanja je predpogoj, da bo to uspešno. Pojem natančnosti se v radioterapiji nanaša na postopke, povezane s topografsko opredelitvijo tarče in njenim vsakodnevnim ciljanjem – obsevanjem (*angl.* targeting). Ne smemo ga enačiti z natančnostjo, povezano z mehanskim in dozimetričnim stanjem obsevalnih naprav in naprav za načrtovanje obsevanj.<sup>18</sup>

Predpogoj za natančno opredelitev razsežnosti tarče – tumorja s prizadetimi področnimi bezgavkami ali brez njih – je še ve-

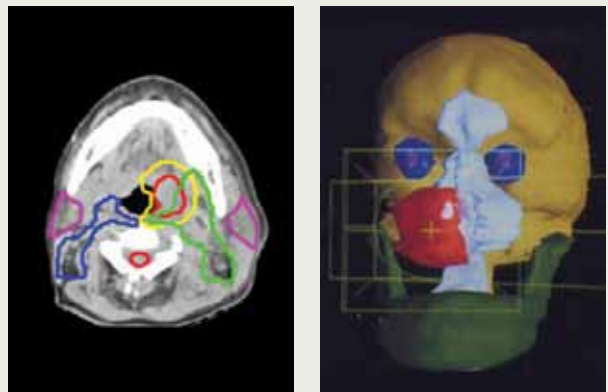
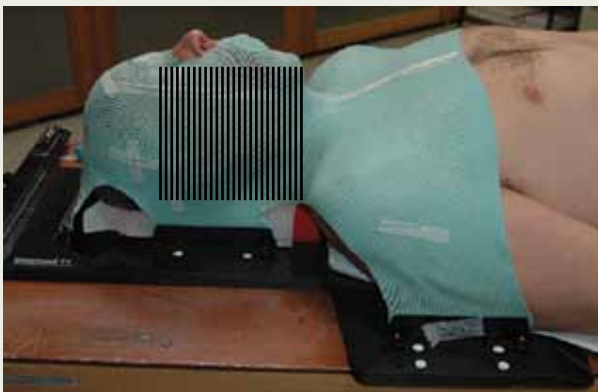
dno ustrezno opravljen klinični pregled, ki pa ga nujno dopolnjujejo podatki slikovno-diagnostičnih preiskav. Temeljna radiološka metoda v postopku načrtovanja obsevanja je CT. Razlog je preprost: število Hounsfieldovih enot je sorazmerno elektronski gostoti tkiva, na osnovi katere se izračunava v njem absorbirani odmerek ionizirajočega sevanja. CT posnetek mora biti narejen v t.i. terapevtski legi bolnika, tj. legi, v kateri bo ležal na obsevalni mizi linearnega pospeševalnika med obsevanjem. Zato morajo biti tudi vse komplementarne slikovne preiskave (MRI, PET) narejene v enakem ali vsaj zelo podobnem položaju bolnika, da bo možno posnetke različnih diagnostičnih modalnosti združiti v enega. S tovrstno »fuzijo« slik, ki jo opravi ustrezen modul računalniškega paketa za načrtovanje obsevanj, je izboljšana razpoznavnost tumorja in okolnih struktur; radioterapevtu je na voljo več podatkov o razsežnosti in biološki aktivnosti tumorja ter legi kritičnih struktur. Posledično je grafična zamejitev tarče in drugih relevantnih struktur bolj natančna.<sup>21</sup>

Postopki za zagotavljanje ustrezne natančnosti vsakodnevnega obsevanja obsegajo preverjanje lege bolnika na obsevalni mizi, lege tarče in lege ter oblike obsevalnih polj. V sodobni radioterapiji je v uporabi več sistemov, ki se med seboj dopolnjujejo oziroma v kakovostnem smislu nadgrajujejo. Osnovna sistema za pravilno namestitvev bolnikov na mizi linearnega pospeševalnika sta sistem križnih laserjev in različni standardizirani fiksacijski pripomočki. Bolj napreden način je preverjanje skladnosti lege, velikosti in oblike obsevalnih polj, s katerim je bolnik obsevan na obsevalniku, s polji, kot so bila določena v postopku načrtovanja obsevanja (referenčna polja). Temu namenu služi detektorski sistem iz amorfnega silicija za t.i. elektronsko slikanje obsevalnih polj (*angl.* Electronic Portal Imaging Device, EPID), ki je sestavni del sodobnih linearnih pospeševalnikov. Zaradi zamudnosti postopka slikanja in predvsem primerjave narejenega posnetka z referenčnim je tovrstno preverjanje v dnevni rutini izvedljivo le pred prvo frakcijo obsevanja oziroma najpogosteje enkrat tedensko med obsevanjem. Hitrejši način, ki omogoča sprotno (*angl.* real

2-dimenzionalno načrtovanje



3-dimenzionalno načrtovanje



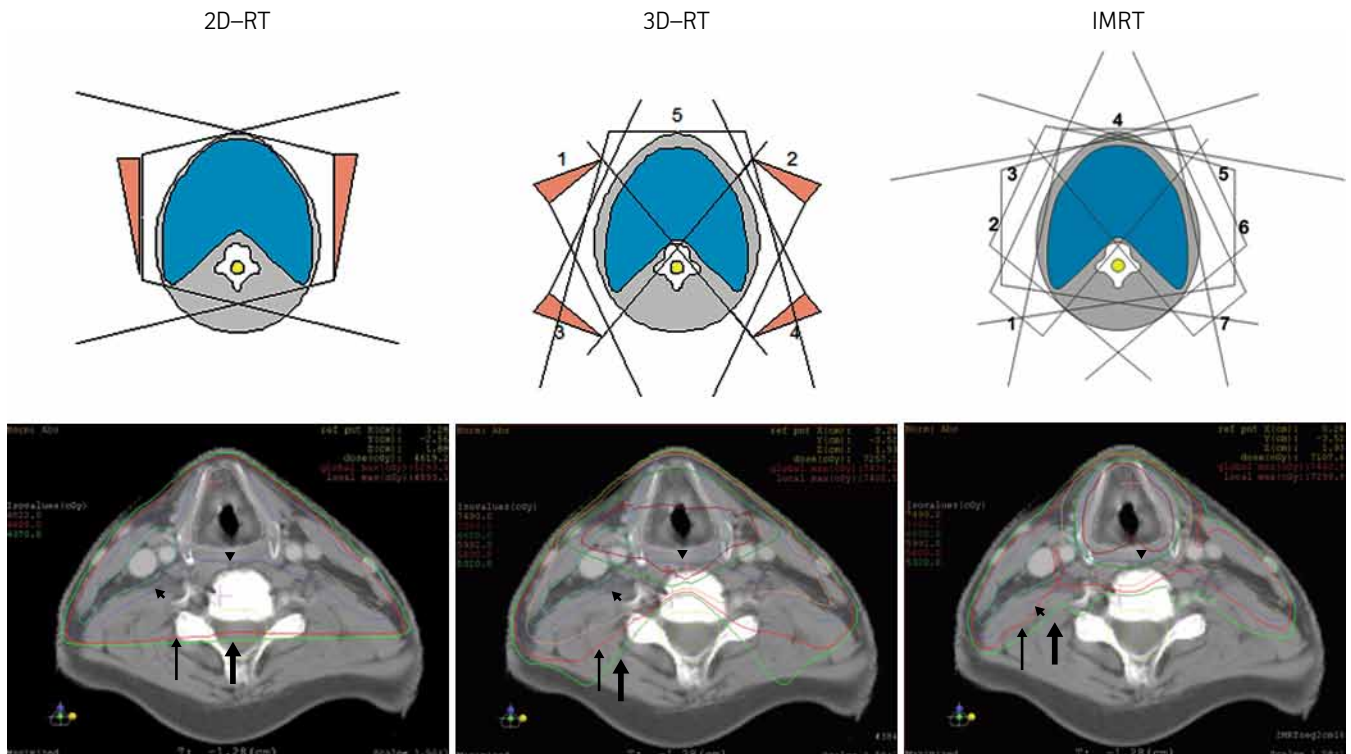
**Slika 3:** Načrtovanje obsevanja: dvo- in tridimenzionalno načelo

Dvodimenzionalno načrtovanje – slikovni podatki o anatomiji obsevanega področja so pridobljeni v eni sami ravnini (centralni – skozi središče obsevanega dela telesa) ali največ treh transverzalnih ravninah. Samo na tej/teh ravnini(ah) so izdelani in grafično prikazani izračuni absorbiranega odmerka ionizirajočega sevanja. Odstopanja v porazdelitvi odmerka nad in izpod centralne ravnine oziroma med tremi ravninami, v katerih je bila ta dejansko izračunana, so zanemarjena. Tridimenzionalno načrtovanje – za zajem anatomskih podatkov služi CT; po vrisu tarče in kritičnih struktur sledi izračun absorpcije odmerka sevanja v prav vsaki izmed posnetih transverzalnih ravnin. Možna je tudi tridimenzionalna rekonstrukcija izodozne porazdelitve in druge koristne manipulacije za oceno kakovosti izdelanega obsevalnega načrta.

time, on line) in vsakodnevno primerjavo, je na pospeševalniku nameščena diagnostična slikovna naprava, ki omogoča snemanje klasičnih dvodimenzionalnih RTG posnetkov, fluorografijo kot tudi CT posnetke, vključno z njihovo trodimenzionalno rekonstrukcijo. Poleg primerjav aktualnega in referenčnega polja oziroma lege bolnika tak sistem izvede tudi ustrezne premike mize, ki zagotovijo uskladitev med obema, ter – ob ustrezni nadgradnji – sledenje kontinuiranim premikom, npr. prsnega koša oziroma tarče v njem. S t.i. prilagodljivim proženjem linearnega pospeševalnika zgolj v časovnem presledku, ko se premikajoča tarča nahaja v prej določeni legi (*angl.* adaptive gating control),

je varnostni rob okoli same tarče, obsevan zaradi njenega gibanja, mnogo ožji. Istemu namenu služijo tudi zunanji, od pospeševalnika neodvisni slikovni sistemi: kombinacija vira rentgenskih žarkov, detektorjev za digitalno zajemanje slik in referenčnih točk (tj. označevalcev, vsajenih v tumor, njegovo okolico ali nameščenih na površini telesa) omogoča avtomatsko odkrivanje odstopanj med referenčno in trenutno lego bolnika v tridimenzionalnem prostoru, avtomatizirane korekcije lege obsevalne mize v prostoru in prilagodljivo proženje med samim zdravljenjem.<sup>21</sup>

Opisana zapletena souporaba različnih slikovnih metod, ki omogočajo sprotno



**Slika 4:** Konformnost v radioterapiji: primerjava dvodimenzionalne tehnike, tridimenzionalnega konformnega obsevanja in intenziteto modulirajoče radioterapije (IMRT). Na slikah so shematično prikazane orientacije obsevalnih polj za vsako posamezno tehniko, na spodnjih slikah pa dobljene izdozne distribucije, iz katerih je razvidna stopnja konformnosti, ki jo omogoča posamezna tehnika obsevanja. Označbe na slikah: tarča (modra, glava puščice), 100 % izodoza (rdeča, tanka puščica), 95 % izodoza (zelena, debela puščica).

ugotavljanje in korekcijo odstopanj aktualne lege bolnika oziroma obsevalnega polja od referenčne, je poznana kot slikovno vodena RT (*angl.* Image Guided RadioTherapy, IGRT). Na ta način v kar največji možni meri kompenziramo premike, nastale med enim in drugim obsevanjem (interfrakcijska odstopanja), z izpopolnjenimi slikovnimi sistemi pa tudi v poteku samega obsevanja (intrafrakcijska odstopanja).

### Nove tehnologije in klinična realnost

Ocenjujejo, da je že sama uvedba CT v dvodimenzionalno načrtovanje obsevanja doprinesla h globalnemu izboljšanju celokupnega preživetja bolnikov z rakom za 3,5 %.<sup>18</sup> Uvedba ostalih omenjenih novosti je ta delež še povečala, bistven pa je tudi njihov prispevek k varnosti RT.

Ključna prednost IMRT in njene nadgradnje, volumetrične intenziteto modulirajoče ločne terapije, je bolj konformna porazdelitev odmerka v prostoru in bolj strm dozni gradient na robu tarče. Oboje naj bi zmanjšalo poškodbo zdravih tkiv v okolici tarče in omogočilo zvišanje odmerka, s katerim se obseva tarča, s tem pa izboljšalo lokalni nadzor bolezni. Slaba stran modernih obsevalnih tehnik je povečana možnost poddozira-

nja tarče na njenem robu in s tem nastanka robnega recidiva, saj je zaradi prej omenjih značilnosti IMRT usodnost kakršnega koli premika tarče večja kot pri klasični 3D-konformni RT ali 2D-RT (konformnost in dozni gradient sta mnogo manjša).<sup>24</sup> Prav zato naj bi bila izvedba IMRT podprta z eno izmed sodobnih slikovnih metod za zagotavljanje topografske natančnosti obsevanja oziroma združena z IGRT. Ostale slabosti IMRT so višji stroški (dražja oprema in predvsem časovna zahtevnost in ekspertnost postopkov)<sup>22</sup> in večja celokupna obremenitev telesa z odmerkom, predvsem zaradi daljšega trajanja obsevanja in uhajanja sevanja med lističi kolimatorskega sistema.<sup>25</sup> Pri bolnikih, ki po obsevanju s tehniko IMRT preživijo  $\geq 10$  let, naj bi tveganje za nastanek z ionizirajočim sevanjem sproženega raka zato poraslo z 1 % na 1,75 %.<sup>26</sup>

Najbolj očitna dobrobit IMRT v področju glave in vratu v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem (2D-RT, 3D-konformna RT) je zmanjšanje pogostosti in resnosti kserostomije, kar so ugotovili preiskovalci in potrdili sami bolniki. Ta učinek je posledica pomembno nižjih odmerkov obsevanja, ki jih prejmeta obušesni žlezi; vloga ostalih velikih žlez slinavk je v tem pogledu manj

pomembna. Ohranjena funkcija slinavk skupaj z nižjim odmerkom, ki ga prejmejo strukture, povezane s požiranjem (konstriktorji žrela), naj bi ugodno delovalo na druge klasične simptome, ki jih izzove obsevanje področja glave in vratu (propad zobovja, težave s požiranjem, spremembe občutka za okus, težave z odpiranjem ust ali celo trizmus), zrcalila pa naj bi se tudi v boljši celostni oceni kakovosti življenja z IMRT zdravljenih bolnikov.<sup>27</sup>

Tehnična izvedba IMRT s kontroliranim znižanjem obsevalnega odmerka na prej opredeljene kritične organe in strukture zahteva »odložitev viška« doze v področja nekaterih drugih, manj pomembnih struktur. To se kaže s pojavom stranskih učinkov, ki jih pri konvencionalni RT ni bilo ali so bili zanemarljivi. Tako je npr. pogosto povišan odmerek, ki ga prejmeta možgansko deblo in okcipitalni del skalpa; posledica so glavobol, navzea, bruhanje in alopecija okcipitalnega področja.<sup>28</sup>

Številni retrospektivni in prospektivni pregledi rezultatov zdravljenja z IMRT, še posebej karcinoma nosnega žrela, nosu in obnosnih votlin, pa tudi tumorjev drugih umestitev, dokazujejo, da IMRT zagotavlja vsaj primerljiv ali boljši lokalni nadzor kot tridimenzionalna konformna RT. Velja poudariti, da zaradi očitnih dozimetričnih prednosti IMRT pred konvencionalno RT njene dobrobiti niso vrednotili v prospektivnih kliničnih raziskavah, temveč so jo takoj privzeli v klinično rutino povsod, kjer sta to dovoljevali tehnična opremljenost oddelka in usposobljenost strokovnega kadra. Vse trenutno potekajoče klinične raziskave vodilne radioterapevtske skupine RTOG (*angl.* Radiation Therapy Oncology Group) stratificirajo bolnike (med drugim) tudi glede na tehniko obsevanja: tridimenzionalna konformna RT oziroma IMRT.

## Humani virus papiloma

DNA humanega virusa papiloma tipa 16 (HPV16) je bila prvič dokazana v invazivnem ploščatoceličnem karcinomu ustnega žrela leta 1985. Od takrat pa do danes so virusno DNA našli v različnih tumorjih zgornjega dela prebavne in dihalne poti v

zelo spremenljivem odstotku, odvisno od anatomskega podpodročja (najpogosteje v tumorjih korena jezika in nebnic, pri okoli 40 %), tehnike, uporabljene za dokazovanje prisotnosti virusa, in od preučevane populacije.<sup>29</sup>

Pomen prepoznavne okužbe s HPV je ta, da napoveduje večjo občutljivost tumorja na zdravljenje z RT in KT. Vzrok za to so molekularni dogodki med karcinogenezo, sproženi s strani HPV. Glavna značilnost tega dogajanja, katerega nosilci so virusni onkoproteini, je funkcionalna izključitev p53- in pRb-poti, kar odpravlja potrebo po inaktivaciji tumorskih zaviralnih genov p53 in pRb z mutacijo. Najpomembnejša razlika, ki loči HPV-pozitivne tumorje od tistih, ki so posledica učinkovanja kajenja in alkohola, je torej prisotnost intaktnih (*angl.* wild type), vendar neaktivnih genov p53 in pRb, ter intakten apoptotičen mehanizem, ki je zmožen učinkovitega uničenja celic, izpostavljenih RT in KT. Beljakovina pRb je s svojo znižano ravni kot negativni regulator kinaznega inhibitorja beljakovine p16 na transkripcijski ravni neposredno odgovorna za povišano nastajanje p16. V HPV-pozitivnih tumorjih je raven beljakovine p16 visoka in služi kot nadomestni označevalec za razpoznavo okužbe s HPV.<sup>29</sup>

Klinične raziskave, ki bi razvrščale bolnike na temelju HPV-statusa med različnimi terapevtskimi režimi, so šele v fazi snovanja oziroma vključevanja bolnikov. Glede na povečano občutljivost HPV-pozitivnih tumorjev na obsevanje in KT je stratifikacija bolnikov lahko (najmanj) dvojna: a) na bolnike, zdravljene z operacijo oziroma s konzervativnimi načini ter b) v odvisnosti od odgovora tumorja na indukcijsko KT na obsevane z različno visokimi odmerki oziroma zdravljene z različno intenzivnimi režimi RT-KT.

## Zaključki

V Sektorju radioterapije na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) poskušamo slediti prikazanim novostim in izboljšavam v meri, kot jo dovoljujeta tehnična opremljenost oddelka in kadrovska zasedba v vseh poklicnih skupinah, ki sodelujejo v postopkih priprave

in izvedbe zdravljenja z radio(kemo)terapijo ter zagotavljanja njene kakovosti.

Spremenjeni načini frakcionacije se zaradi prezasedenosti obsevalnih zmogljivosti (zvišanje števila frakcij pomeni zasedenost večjega števila razpoložljivih obsevalnih terminov na obsevalnikih), razen v izjemnih primerih, kot npr. obsevanje otrok ali ponovno obsevanje (reiradiacija) z namenom ozdravitve, na našem oddelku niso uveljavili kljub nedvomni strokovni upravičenosti.<sup>2,3</sup> Intenziviranje obsevanja smo uspešno dosegli s kombiniranjem sistemskih kemoterapevtikov in konvencionalne RT. V prvem obdobju sta bila kot »radiosenzibilizatorja« uporabljena mitomicin C in bleomicin,<sup>30-34</sup> zdravili, ki sta selektivno toksični za hipoksične (mitomicin C) oziroma oksigenirane (bleomicin) celice, v zadnjem obdobju pa, upoštevajoč rezultate metaanaliz,<sup>5,6</sup> cisplatin. Slednjega uporabljamo v nizkih tedenskih odmerkih 30 mg/m<sup>2</sup>, zaradi česar so stranski učinki kombiniranega zdravljenja lažje obvladljivi. Uspešnost tovrstnega zdravljenja raka glave in vratu na OIL je primerljiva z rezultati drugih zvenceh svetovnih ustanov in študijskih skupin (Tabeli 3 in 4)<sup>33,35-42</sup>; strokovna relevantnost raziskav, opravljenih v Ljubljani, potrjuje tudi njihova vključitev v najodmevnejše metaanalize zadnjih let.<sup>5,6</sup>

Vključitev taksanov v segment indukcijske KT pri neoperabilnem raku glave in vratu in priključitev biološkega agensa cetuksimaba sledečemu obsevanju je predmet raziskave faze II, ki je v zaključni fazi.<sup>43</sup> Obe komponenti, indukcijska in konkomitantna, ki vključujeta taksane oziroma cetuksimab, sta dostopni tudi bolnikom zunaj omenjene raziskave. Indikacije za tovrstno zdravljenje postavlja multidisciplinarni konzilij, ki tedensko poteka na OIL. Žal ob teh novostih (še) nismo uspeli uvesti v redno klinično delo določanje statusa HPV vsaj pri delu bolnikov (npr. s tumorji ustnega dela žrela), kar bi omogočilo verodostojnejšo oceno uspešnosti novih terapevtskih kombinacij.

Veliko si obetamo od tehnološkega napredka, ki smo mu priča zadnjih nekaj let. Ta vključuje prehod od dvodimenzionalnega načrtovanja obsevanja (brez CT) na tridimenzionalno in s CT podprto načrtovanje

RT. Od 1. 10. 2007 so vsi bolniki z rakom glave in vratu, ki jih zdravimo z namenom ozdravitve, in del paliativno zdravljenih obsevani s tridimenzionalno konformno tehniko petih polj (Slika 4), ki predstavlja prehod med klasično tridimenzionalno konformno tehniko in IMRT. Pred tem so bili na ta način obsevani le izbrani zapleteni primeri npr. karcinom nosnega žrela, nosu in obnosnih voltlin. Od nedavnega pa vključujejo možnosti zdravljenja tudi IMRT; program je vključen v kliniko in je v fazi strogega nadzora in beleženja odklonov. Doseganje priporočenega  $\geq 50$ -odstotnega deleža obsevanih z IMRT<sup>44</sup> je pogojeno s pridobitvijo potrebnih izkušenj vseh sodelujočih poklicnih skupin in s tem z odpravo nekaterih zamudnih, predvsem kontrolnih dozimetričnih postopkov ter razpoložljivih zmogljivosti na obsevalnikih (trajanje frakcije obsevanja se s približno 15 minut, kar velja za tridimenzionalno konformno RT, pri IMRT podaljša na 20–35 minut.<sup>22</sup> Veliki obeti, ki jih zaradi dozimetrične kot tudi logistične prednosti ponuja volumetrična intenziteta modulirajoča ločna terapija,<sup>23</sup> so povezani z nakupom ustrezne obsevalne naprave, ki še poteka.

Pomembna naloga za najbližjo prihodnost pa ostaja protokoliranje postopkov in rutinska uporaba drugih slikovnih načinov (MR in PET) pri zdravljenju raka glave in vratu, bodisi kot pomoč pri prepoznavanju tarče v procesu načrtovanja obsevanja bodisi za spremljanje učinkovitosti zdravljenja z obsevanjem in s sistemskimi učinkovinami.<sup>45,46</sup>

*Avtor se zahvaljuje prof. Marjanu Budihni, dr. med., za kritični pregled besedila in Richardu Hudeju, univ. dipl. fiz., za pomoč pri izdelavi slik in za vsebinske pripombe.*

## Literatura

1. Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol* 2002; 3: 693–701.
2. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: meta analysis. *Lancet* 2006; 368: 843–54.
3. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accele-

- rated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006; 6: 28.
4. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4066–74.
  5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–55.
  6. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4–14.
  7. Bourhis J, Sire C, Lapeyre M. Accelerated versus conventional radiotherapy with concomitant radiotherapy in locally advanced head and neck carcinomas: results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: S31–2.
  8. Bernier J. Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 3–10.
  9. Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subject? *J Clin Oncol* 2004; 22: 4605–7.
  10. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). *Head Neck* 2005; 27: 843–50.
  11. Kasibhatla M, Kirkpatrick JP, Brizel DM. How much radiation is the chemotherapy worth in advanced head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1491–5.
  12. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3582–9.
  13. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 7350–6.
  14. Bernier J, Bentzen SM, Vermorken JB. Molecular therapy in head and neck oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 266–77.
  15. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–78.
  16. Curran D, Giralt J, Harari PM. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2191–7.
  17. Brizel DM, Vokes EE. Induction chemotherapy: to use or not to use? That is the question. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 11–6.
  18. Dobbs J, Barrett A, Ash D. Practical radiotherapy planning, 3rd ed. London: Arnold; 1999.
  19. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69: 227–36.
  20. Marks LB, Ma J. Challenges in the clinical application of advanced technologies to reduce radiation-associated normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 4–12.
  21. Meyer JL (ed). IMRT, IGRT, SBRT: advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy. Basel: Karger; 2007.
  22. Miles EA, Clark CH, Urbano MT, Bidmead M, Dearnaley DP, Harrington KJ, et al. The impact of introducing intensity modulated radiotherapy into routine clinical practice. *Radiother Oncol* 2005; 77: 241–6.
  23. Verbakel WFA, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head and neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 252–9.
  24. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 377–85.
  25. Rose TA. Contemplation of head and neck intensity modulated radiotehrapy. *J Radiother Pract* 2008; 7: 61–6.
  26. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancer: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83–8.
  27. Vergeer MR, Doornaert PAH, Rietveld DHF, Lee-mans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotehrapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1–8.
  28. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NCS, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 747–55.
  29. Psyrrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical research implication. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 201–5.
  30. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, Soba E, Budihna M, Furlan L, et al. Radiotherapy, compared with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer: Preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 769–75.
  31. Zakotnik B, Šmid L, Budihna M, Lesnicar H, Soba E, Furlan L, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: Final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1121–7.
  32. Šmid L, Budihna M, Zakotnik B, Soba E, Strojjan P, Fajdiga I, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1055–62.
  33. Zakotnik B, Budihna M, Šmid L, Soba E, Strojjan P, Fajdiga I, et al. Patterns of failure in patients with

- locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with mitomycin C and bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 685–90.
34. Strojjan P, Karner K, Šmid L, Soba E, Fajdiga I, Jančar B, et al. Concomitant chemoradiotherapy with mitomycin C and cisplatin in advanced unresectable carcinoma of the head and neck: phase I-II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 365–72.
  35. Strojjan P. Cisplatin based chemotherapy: the only alternative in chemoradiation of head and neck cancer? Experience of the Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia. *Rep Pract Oncol Radiother* 2007; 12: 329–37.
  36. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-staged oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081–6.
  37. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stages III and IV oropharynx carcinoma. Final results of the 94–01 GORTEC randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 Suppl 1: 1–2.
  38. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1161–71.
  39. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx : conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 78–92.
  40. Budihna M, Šoba E, Šmid L, Zakotnik B, Strojjan P, Cemazar M, et al. Inoperable oropharyngeal carcinoma treated with concomitant irradiation, mitomycin C and bleomycin – long term results. *Neoplasma* 2005; 2: 165–73.
  41. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
  42. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–44.
  43. Strojjan P. Induction chemotherapy followed by chemoradiation with Cetuximab and Cisplatin for inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Protokol klinične raziskave v1.0, april 2007.
  44. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2618–23.
  45. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother Oncol* 2009; 91: 85–94.
  46. Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical utility of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 532–40.