

**67 Nestandardní frakcionace jako alternativa v radioterapii nádorové choroby.**

Čoupková I., Čoupek P., Šlampa P.

*Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno*

Frakcionací se rozumí ozařování jednotlivými dílčími dávkami. Z fyzikálního hlediska se jedná o rozdělení celkové dávky do několika jednotlivých dávek. Z radiobiologického pohledu ovšem nemůže jít o prostý součet jednotlivých dávek, protože mezi jednotlivými frakcemi probíhají biologické procesy, které ovlivňují konečný biologický efekt. V buňkách zdravých tkání i v nádorových buňkách dochází po odeznění účinku záření k reparačním pochodům zlomů DNA a poškozených buněčných membrán a chromozómů. V ozářené tkáni nastupují hojivé regenerační procesy, v nádorové tkáni dochází k repopulaci, to znamená, že nepoškozené nádorové buňky, které se nacházely v G0 fázi buněčného cyklu, přecházejí do proliferační fáze a množí se. Při léčbě zářením je snahou, aby biologický účinek záření byl v nádoru co největší a ve zdravé tkáni co nejmenší. Je tedy důležité stanovit optimální jednotlivou dávku a správný časový interval mezi jednotlivými frakcemi.

Podle časového rozložení dávky se rozlišuje několik druhů frakcionačních režimů. Jako standardní (klasická, konvenční) frakcionace je označováno ozařování jedenkrát denně, 5 dnů v týdnu, při jednotlivé dávce 2 Gy; volnější definice připouští dávku na frakci 1,8-2 Gy. Každá jiná frakcionace se označuje jako alterovaná (nekonvenční) frakcionace. Hyperfrakcionace je ozáření více než 5 frakcemi za týden, obvykle několikrát denně s nižší jednotlivou dávkou. Hypofrakcionace znamená ozařování méně než 5 frakcemi za týden, obvykle vyšší jednotlivou dávkou.

Různé tkáně reagují odlišným způsobem na různé frakcionační režimy. Podle biologického chování můžeme tkáně zhruba rozdělit do dvou skupin:

1. Tkáně rychle reagující na záření – tj. tkáně rychle proliferující (rychle rostoucí nádory, sliznice, pokožka, hematopoetická tkáň, zárodečná tkáň).
2. Tkáně pomalu nebo pozdě reagující na záření – tj. tkáně pomalu proliferující (nádory se špatnou reoxygenací, tkáň vazivová, cévní, svalová, kostní).

Tyto dva typy tkání reagují rozdílně na konkrétní frakcionační režim. Rychle reagující tkáně odpovídají akutní reakci při hyperfrakcionaci, naopak pro pomalu reagující tkáně jsou charakteristické pozdní, chronické změny a vyskytují se více u hypofrakcionačních režimů.

Matematickým vyjádřením radiobiologických účinků záření na různé tkáně je tzv. lineárně-kvadratický model (LQ model). V tomto modelu je radiosenzitivita pro jednotlivé tkáně a nádory charakterizována parametry  $\alpha$  a  $\beta$ , respektive poměrem  $\alpha / \beta$ . Efekt  $\alpha$  představuje ireparabilní poškození a je charakterizován lineární závislostí, efekt  $\beta$  značí reparabilní změny a je kvadratickou komponentou modelu. Hodnota poměru  $\alpha / \beta$  pro pozdně reagující tkáně je nižší (2-5 Gy), pro akutně reagující tkáně, kam patří většina maligních nádorů, je vyšší (přibližně 10 Gy). LQ model umožňuje stanovit biologicky ekvivalentní dávku (BED) při užití různých frakcionačních schémat zahrnutím poměru  $\alpha / \beta$  jako radiobiologické vlastnosti tkáně. Rovnice vyjadřující stejnou biologickou účinnost dvou ozařovacích schémat frakcionované radioterapie:

$$n_1 \cdot (\alpha \cdot d_1 + \beta \cdot d_1^2) = n_2 \cdot (\alpha \cdot d_2 + \beta \cdot d_2^2)$$

$$BED = n \cdot d \cdot [1 + d \cdot (\alpha / \beta)^{-1}]$$

n	– počet frakcí
d Gy	– dávka
$\alpha / \beta$ Gy	– parametr radiosenzitivity
BED	– biologicky ekvivalentní dávka

Hlavní přínos LQ modelu oproti dříve používaným izoeffektivním modelům (Nominal Standard Dose-NSD, Time-Dose-Fractionation, TDF) spočívá v tom, že lépe popisuje odpověď pozdně reagujících tkání na záření a reálněji odhaduje riziko pozdních změn při větších dávkách na frakci.

Ve sdělení se zmíníme o použití alterované frakcionace na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu u vybraných onkologických diagnóz, jak máme uvedeno v radioterapeutických léčebných protokolech.

**Zhoubné nádory hlavy a krku**

Hyperfrakcionace – 2x denně 1,2 Gy/5x/týden, s minimálním intervalem mezi frakcemi 6 hod.  
dávky záření: u kurativní radioterapie 74,4-76,8 Gy

**RADIOTERAPIE NÁDORŮ****Simultánní boost**

PTV1 – 50,4 Gy po 1,8 Gy (28 frakcí)	PTV1 – 54 Gy po 1,8 Gy (30 frakcí)
PTV2 – 59,4 Gy po 1,8 Gy (33 frakcí)	PTV2 – 60 Gy po 2,0 Gy (30 frakcí)
PTV3 – 70,0 Gy po 2,12 Gy (33 frakcí)	PTV3 – 66 Gy po 2,2 Gy (30 frakcí)

**Konkomitantní boost**

6-týdenní schéma – 18 dní 1,8 Gy/den, 12 dní 1,8 Gy ráno a boost 1,5 Gy odpoledne

5-týdenní schéma – 10 dní 2,0 Gy/den, 15 dní 1,8 Gy ráno a boost 1,5 Gy odpoledne

**Karcinomy konečnicku**

Předoperační RT 45 Gy: 5x1,8-2,0 Gy/týden (PTV 1)+5,4 Gy (PTV 2),  
40-46 Gy: 5x2,0 Gy/týden  
výjimečně akcelerovaný režim 20-25 Gy: 5 x 4-5 Gy

**Bronchogenní karcinomy****NSCLC**

Využití hyperfrakcionace (např. 69,6 Gy/2x1,2 Gy/5x týdně) umožňuje zlepšení tolerancí zdravých tkání (srdce, mícha, plíce) a zvyšuje radiobiologický efekt (aplikace vyšší dávky v kratším čase a tím snížení rizika repopulace nádorových buněk).

Radiobiologický efekt léčby zvyšuje také akcelerovaná radioterapie 5x2,5-2,7 Gy/týden (lze využít u rozsahem menších nádorů s kurativním cílem).

**SCLC**

Hyperfrakcionace 2x/den 1,2-1,5 Gy, 5x/týden, biologicky ekvivalentní dávka plánovaná pro standardní frakcionaci (individuální přístup).

Radioterapie u extenzivního stadia – využívána jako paliativní metoda podle charakteru a lokalizace příznaků. Nejčastěji je používána frakcionace 10-12x3,0 Gy, 14-16x2,5 Gy.

**Syndrom horní duté žíly**

Cílovým objemem je mediastinum a radioterapie se aplikuje akcelerovanou formou – jedním z možných způsobů je ozáření 2x4 Gy na oblast tumoru-mediastina během dvou dnů, poté přestávka 10-14 dnů, event. ihned navazující radioterapie standardní frakcionací.

Lze zvážit doplnění radioterapie do radikální dávky 60-70 Gy u pacientů, u kterých je po došetření zjištěno lokalizované stadium onemocnění.

**Melanom**

Kožní metastázy (lentikulární), lentigo maligna:

ozáření kontaktním RTG přístrojem 2-3 série 5x6,0 Gy/denně, celková dávka 90 Gy s desetidenními pauzami mezi sériemi, event. 10-12x5,0 Gy, 2x týdně, celková dávka 50-60 Gy, 5-6x8,0 Gy, 1x týdně, celková dávka 40-48 Gy, jednorázově 20-25 Gy (u drobných lézí do 1 cm velikosti průměru).

**Karcinom prsu****Hyperfrakcionace**

- možností u inflamatorního karcinomu; je zvažována individuálně
- 1,2 Gy 2x denně, s intervalem min. 6 hodin mezi frakcemi, 5 dnů v týdnu, celková dávka 57,6 Gy, 48 frakcí, celkem 24 dní, (46 Gy/ekv.: 54,0 Gy, 45 frakcí, 22,5 dne)
- 1,4 Gy 2x denně, s intervalem min. 6 hodin mezi frakcemi, 5 dnů v týdnu, celková dávka 56,0 Gy, celkem 20 dní (46 Gy/ekv.: 51,8 Gy, 37 frakcí, 18,5 dne), poté cílené ozáření rezidua (boost).

**Hypofrakcionace a akcelerovaná radioterapie**

Lze indikovat u pacientek vysokého věku nebo s významnými interkurentními chorobami, event. s paliativním záměrem.

Možné frakcionace při ozařování celé mammy (alfa/beta 3,6 Gy):

19-20x2,3 Gy	do celkové dávky 43,7-46,0 Gy,
16-17x2,5 Gy	do celkové dávky 40,0-42,5 Gy,
13-14x3,0 Gy	do celkové dávky 39,0-42,0 Gy.

U pacientek s pokročilým lokálním nálezem a s výraznými interkurentními chorobami lze zvolit i frakcionaci 6x6,0 Gy ob den na oblast celého prsu.

**RADIOTERAPIE NÁDORŮ**

Při ozařování reziduálního infiltrátu u pacientek s významnými interkurentními chorobami (elektronový svazek či brzdný svazek malých protilehlých polí tangenciálně) lze zvolit akcelerovanou frakcionaci:

7-9x2,5 Gy	do celkové dávky 17,5-22,5 Gy,
5-7x3,0 Gy	do celkové dávky 15,0-21,0 Gy.

**Karcinom prostaty**

Neobvykle pomalá proliferace a dlouhý buněčný cyklus karcinomu prostaty je spojen s jeho vysokou senzitivitou k vyšším frakcím, takže z radiobiologického hlediska standardní frakcionace 2 Gy denně není optimální léčbou. Hodnota poměru  $\alpha / \beta$  pro karcinom prostaty je 1,5 Gy, což je výjimečně nízká hodnota, na rozdíl od hodnoty kolem 10 Gy pro většinu jiných typů nádorů. Hodnota  $\alpha / \beta = 1,5$  Gy pro karcinom prostaty je dokonce signifikantně nižší než  $\alpha / \beta = 3$  pro pozdní změny tkáně rekta. Z tohoto pramení oprávněně doporučovat frakcionační režimy s vyšší jednotlivou dávkou, které mají na tumor prostaty vyšší radiobiologický účinek a pozdní komplikace jsou přitom přijatelné. V posledních letech proběhly studie alterované frakcionace karcinomu prostaty za použití různých schémat: 20x2,625 Gy (Lukka et al.), 16x3,125 Gy (Livesy et al.), 22x2,94 Gy (Ritter et al.), 20x3 Gy (Catton et al.), 28x2,5 Gy (Kupelian et al.)

Kombinovaná léčba zevní radioterapie (25x2 Gy) a brachyradioterapie ve formě boostu (2x10 Gy) má na tumor větší biologický efekt než pouhá zevní radioterapie při denní dávce 2 Gy a přitom pozdní komplikace jsou akceptovatelné.

Biologicky ekvivalentní dávky pro karcinom prostaty

(Podle LQ modelu a programu BioGray;  $\alpha/\beta=1,5$  Gy; celková dávka musí být, zvl. u frakcionací 2,5-3,0 Gy/5x týdně, individuálně korigována podle výpočtu „late efektů“ na kritické orgány pomocí programu BioGray.)

	<b>5x2,3 Gy/týden</b>	<b>5x2,5 Gy/týden</b>	<b>5x3,0 Gy/týden</b>
70 Gy (5x2 Gy/týden)	64,4 Gy (28x)	60,0 Gy (24x)	54,0 Gy (18x)
72 Gy (5x2 Gy/týden)	66,7 Gy (29x)	62,5 Gy (25x)	
74 Gy (5x2 Gy/týden)		65,0 Gy (26x)	57,0 Gy (19x)
76 Gy (5x2 Gy/týden)	69,0 Gy (30x)		
78 Gy (5x2 Gy/týden)	71,3 Gy (31x)	67,5 Gy (27x)	60,0 Gy (20x)
80 Gy (5x2 Gy/týden)	73,6 Gy (32x)	70,0 Gy (28x)	63,0 Gy (21x)

**Zhoubné nádory mozku****High-grade gliomy**

Celkovou dávku a počet frakcí lze individuálně upravit s ohledem na stav pacienta a velikost ozařovaného objemu.

Frakcionace	ekv. dávka k 60 Gy (5x2,0 Gy/týden)
5x2,3 Gy/týden	57,5 Gy (25x2,3 Gy)
5x2,5 Gy/týden	55,0 Gy (22x2,5 Gy)
5x3,0 Gy/týden	51,0 Gy (17x3,0 Gy)

**Meningeomy**

Stereotaktická radiochirurgie – 18-24 Gy zpravidla na 80% izodózu

Stereotaktická radioterapie – 5x5 Gy, 5x6 Gy

**Paliativní radioterapie**

Je indikována u pacientů se závažnými interkurentními chorobami, ve špatném celkovém stavu, KI60%. U těchto pacientů se provádí radioterapie na oblast lůžka tumoru nebo vlastní nádor v akcelerovaném režimu – dávka a frakcionace je volena individuálně (14-16x2,5 Gy, 10-12x3,0 Gy, 5x4,0 Gy, 1x6-8 Gy). Plánovací cílový objem je obvykle určen objemem GTV a lemem 1-2 cm.

**RADIOTERAPIE NÁDORŮ**Dávková a frakcionační schémata pro ozařování **kostních metastáz:**

Celk. dávka	Počet frakcí	Dávka/frakce	Celk. doba léčby	Poznámka
40,5 Gy	15	2,7 Gy	3 týdny	
40 Gy	16	2,5 Gy	3,2 týdny	
40 Gy	20	2,0 Gy	4 týdny	
30 Gy	10	3,0 Gy	2 týdny	
25 Gy	5	5,0 Gy	1 týden	
24 Gy	6	4,0 Gy	2 týdny	hypofrakcionace
20 Gy	4	5,0 Gy	1 týden	
15 Gy	5	3,0 Gy	1 týden	
8 Gy	1	8,0 Gy	1 den	jednorázová RT

Dávková a frakcionační schémata pro ozařování **mozkových metastáz:**

Celk. dávka	Počet frakcí	Dávka/frakce	Celk. doba léčby	Poznámka
40 Gy	20	2 Gy	4 týdny	
30 Gy	10	3 Gy	2 týdny	
20 Gy	5	4 Gy	1 týden	
12 Gy	2	6	2 frakce po týdně	hypofrakcionace
54,4 Gy	34	1,6 Gy, 2x denně	2 a půl týdne	hyperfrakcionace

Dávková a frakcionační schémata pro ozařování **plicních metastáz:**

Celk. dávka	Počet frakcí	Dávka/frakce	Celk. doba léčby	Poznámka
40 Gy	20	2 Gy	4 týdny	
39 Gy	13	3 Gy	2,5 týdne	
30 Gy	10	3 Gy	2 týdny	
16 Gy	2	8 Gy	2 frakce po týdně	hypofrakcionace
10 Gy	1	10 Gy	1 den	jednorázová RT

**Literatura**

- Šlampa, P. a kol. Radiační onkologie v praxi. Druhé aktualizované vydání. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2007, 275 s.
- Stejskal, J., Cwiertka, K., Čoupek, P., Šlampa, P., Petera, J. Karcinomy plic. V: Šlampa, P., Petera, J. et al. Radiační onkologie. Galén, Praha, 1. vydání, 2007, s. 171-188
- Macháňová, M., Šlampa, P. Paliativní radioterapie a reiradiace. V: Šlampa, P., Petera, J. et al. Radiační onkologie. Galén, Praha, 1. vydání, 2007, s. 377-390