

141 Alternativní frakcionační režimy v radioterapii nádorů hlavy a krku.

Burkoň P., Červená R., Šenkyříková E., Slávik M., Hlaváčová A., Veselá S., Bednařík O.

Oddělení klinické a radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum FN u svaté Anny v Brně

Účinek záření na tkáň a orgány není dán jen celkovou aplikovanou dávkou, ale také **jejím časovým rozložením** – tzv. frakcionací.

Konvenční radioterapeutické protokoly používají standardní frakcionaci (normofrakcionaci), což znamená – pro radikální terapii většiny nádorů – aplikovat celkovou dávku 66 – 70 Gy frakcionovaně po 2,0 Gy jedenkrát denně od pondělí do pátku v průběhu 6 – 7 týdnů.

Normofrakcionace však není ideální, protože neřeší radiobiologické odlišnosti mezi jednotlivými nádory ani změny, ke kterým dochází v průběhu radioterapie. Četné studie naznačily, že lokální kontrola nádorů hlavy a krku může být zlepšena zvýšením celkové dávky a zkrácením celkové doby ozařování. Režimy hyperfrakcionační či akcelerační, **tzv. alterované frakcionační režimy** jsou účinnější než konvenční frakcionace.

Hyperfrakcionace je režim, kdy aplikujeme menší jednotlivou dávku ve více než pěti frakcích za týden, tj. ozařujeme několikrát denně. Výhodou tohoto režimu je možnost aplikovat vyšší celkovou fyzikální dávku záření, aniž bychom překročili toleranční dávky pozdně reagujících tkání, jejichž poškození může výrazně zhoršit kvalitu života pacientů po úspěšně dokončené terapii (mícha, cévy, podkožní vazivo). Vyšší účinnost léčby na nádor je vykoupena výraznějšími vedlejšími účinky u časně reagujících tkání. Proto je nedílnou součástí léčby pečlivé ošetřování akutních reakcí zejména na sliznicích a kůži. Celkový čas radioterapie se při hyperfrakcionaci výrazně nemění; nelze tedy ovlivnit či úplně zamezit akcelerované repopulaci.

Studie	Počet pacientů	Frakcionace (jednotlivá dávka - frakce za den - celková dávka - doba léčby)	Výsledek
Pinto et al., 1991	98	1,1Gy – 2x – 70,4Gy – 6,5t. oproti 2Gy – 1x – 66Gy – 6,5t.	3,5 letý OS 27% vs. 8%, p=0,03
Horiot et al., 1992	356	1,15Gy – 2x – 80,5Gy – 7t. oproti 2Gy – 1x – 70Gy – 7t.	5 letý LRC: 59% vs. 40%, p=0,02
Cummings et al., 2000	331	1,45Gy – 2x – 58Gy – 4t. oproti 2,55Gy – 1x – 51Gy – 4t.	5 letý OS: 40% vs. 30%, p=0,01
Fu et al., 2000	1073	1,2Gy – 2x – 81,6Gy – 6t. oproti 2Gy – 1x – 70Gy – 7t.	vyšší LRC, p=0,045 vyšší DFS, p=0,067

Tabulka č.1:
Hyperfrakcionace
u nádorů hlavy a krku

Tyto čtyři dokončené randomizované studie fáze III, které používaly hyper-frakcionaci při léčbě tumorů hlavy a krku, prokázaly signifikantně lepší lokoregionální kontrolu nádoru než standardní frakcionace; dvě z těchto studií dokonce prokázaly signifikantní zlepšení celkového přežití. Všechny studie poukázaly na výraznější akutní reakce, zejm. mukozitidu; pozdní nežádoucí účinky však ovlivněny nebyly.

Hypofrakcionace je režim, při kterém aplikujeme vyšší jednotlivou dávku méně než 5 krát za týden. Tato léčba se využívá v léčbě nádorů hlavy a krku zejména při paliativní terapii.

Akcelerovaná frakcionace (akcelerační) si klade za cíl dokončit léčbu dříve než dojde k fenoménu akcelerované repopulace nádorových buněk. Zkrácení celkové doby léčby je možné docílit ozařováním standardními dávkami nejen přes týden, ale i o víkendech. Další možností je každodenní ozařování vyšší jednotlivou dávkou. Při těchto režimech si však výraznější akutní reakce zdravých tkání (zejména sliznic a kůže) často vynutí přerušeni léčby či redukci celkové dávky, což má velice negativní dopad. Vyšší jednotlivé dávky mohou znamenat riziko nevratné pozdní toxicity.

NÁDORY HLAVY A KRKU

Výsledky randomizovaných prospektivních studií s „čistou akcelerací“ – zkrácení doby léčby ozařováním včetně víkendových dní – poukázaly na výraznou akutní a pozdní toxicitu těchto režimů. Klinické studie s „CHART“ typem radioterapie – drastické zkrácení celkové doby léčby – zjistily vysokou míru kompletních remisí, ale za cenu těžkých akutních i pozdních vedlejších reakcí. Akcelerovaná radioterapie s vložením dvou týdnů pauzy (**split – terapie**) nevede ke zlepšení lokoregionální kontroly při signifikantním zhoršení akutní reakce na sliznicích.

Nádory hlavy a krku si z hlediska své radiobiologické podstaty říkají jak o zkrácení celkové doby léčby, tak i o hyperfrakcionaci (a to po celou dobu léčby nebo alespoň v její druhé polovině). Nové **hybridní režimy** využívající výhod různých frakcionálních schémat se snaží k tomuto cíli přiblížit.

Jako perspektivní se jeví režim s **konkomitantní boostem**. Při této terapii je v šesti týdnech aplikováno 54Gy ve frakcích po 1,8Gy jedenkrát denně. Poslední 2,5 týdne je k těmto frakcím přidána druhá denní frakce po 1,5Gy ozařující menší cílový objem. Toto týdenní zkrácení léčby vede ke zlepšení lokoregionální kontroly a delšímu intervalu bez příznaků nemoci, bez zhoršení pozdních komplikací.

Studie	Počet pacientů	Frakcionace (jednotlivá dávka / frakce za den / celková dávka / doba léčby)	Výsledek
Fu et al., 2000	1073	(1,8 Gy + 1,5 Gy)/(1-2)/72 Gy/6t. oproti 2 Gy – 1 – 70 Gy – 7t.	vyšší LRC, p=0,05 vyšší DFS, p=0,054
Ang et al., 2001	151	(1,8 Gy) / (1-2) / 63 Gy / 5t. oproti 1,8 Gy / 1 / 63 Gy / 7t.	vyšší LCR, p=0,11 vyšší OS, p=0,08

Tabulka č. 2:
Konkomitantní boost
u nádorů hlavy a krku

Naše pracoviště se před lety rozhodlo jít cestou **akcelerované hyperfrakcionace**. Režim je kompromisem mezi akcelerací (mírně zkracuje celkovou dobu léčby, ozařuje se dávkou velmi blízkou dávce standardní) a hyperfrakcionací (ozařuje se více než 5x za týden). Jedná se o ozařování po 1,7Gy ve dvou denních frakcích s minimální pauzou mezi frakcemi 11 hodin po 5 dní v týdnu do celkové dávky 57,8Gy při pooperační radioterapii a 61,2Gy při radikální radioterapii.

Vlastní přednáška se bude věnovat popisu studovaného souboru pacientů, zhodnocení efektu léčby a akutní a pozdní toxicity léčby.

Závěr

Studie využívající hyperfrakcionace, akcelerace či různých hybridních režimů jednoznačně prokázaly benefit v efektu těchto režimů oproti standardní frakcionaci. Většina však konstatovala výraznější akutní nežádoucí účinky léčby. Bez dokonalé podpůrné terapie není tato léčba možná. Proto by její aplikace měla být vyhrazena pouze pro centra, která disponují patřičným zájemem a zkušenostmi s radioterapií nádorů hlavy a krku. Rovněž na stránkách NCCN není jednoznačné doporučení k používání alterovaných frakcionálních režimů uvedeno.