

ESTRO 25, LIPSKO, 8.-12. 10. 2006

ŠLAMPA P., NOVOTNÝ T.

Odd. radiační onkologie,

Masarykův onkologický ústav Brno

Za krásného slunečního počasí se ve dnech 8.-12. 10. 2006 uskutečnila v novém veletržním areálu v Lipsku pravidelná konference evropské radioterapeutické společnosti ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), která sdružuje asi 7 000 členů především z Evropy. Konference přinesla řadu nových poznatků v radiační onkologii a upřesnila některé sporné odborné otázky tohoto oboru. Vybraná problematika je uvedena dále v textu.

Karcinom prsu

Jedna z diskutovaných otázek bylo, zda cílené ozáření lůžka tumoru po parciální mastektomii po předchozím ozáření celé mammy dávkou 50 Gy, tzv. boost, statisticky přináší zlepšení léčebných výsledků (i při zvýšení dávky na 26 Gy). V rámci ranní edukační přednášky zznělo, že je popisováno pouze 3% zvýšení lokální kontroly po aplikaci záření cíleně na oblast lůžka tumoru. Pro ozařování uzlinové oblasti při art. mamm. int. se doporučuje přidat třetí přímé pole brzděného záření při standardní tangenciální technice dvou protilehlých polí.

Dříve publikované tři práce tvrdící zvýšení rezistence nádorových buněk (blok buněčného cyklu v časně G1 fázi), snížení kosmetického efektu a zvýšení rizika fibrózy plic při současné aplikaci tamoxifenu a radioterapie byly provedeny pouze retrospektivně na souborech pacientek ozařovaných různými přístroji a technikami. Jiné práce tyto závěry nepotvrdily. Na toto téma probíhá několik prospektivních randomizovaných studií.

V případě kombinace adjuvantní radioterapie a aplikace chemoterapie kombinací CMF (cyklofosfamid, 5-fluorouracil, metotrexát) není prokázán zlepšený léčebný efekt proti skupině pacientek léčených pouze radioterapií. Kombinace radioterapie s Herceptinem je vyhrazena studiím. Cena radioterapie u karcinomu prsu se pohybuje ve vyspělých zemích kolem 2 700 euro, pětiletá léčba tamoxifenem 1220 euro a pětiletá léčba inhibitory aromatázy kolem 8 150 euro.

Dánská rozsáhlá studie prognostických faktorů (981 pac., medián sledování 17 let) prokazuje prognosticky příznivá kritéria - méně než 3 pozitivní uzliny, nádor menší než 2 cm, stupeň diferenciaci G1, pozitivní estrogenové a progesteronové receptory a HER2-. Signifikantně zhoršení statistických výsledků znamená nádor v průměru nad 5 cm, metastatické postižení více než 3 uzlin, histologický stupeň vyžrávání G3.

V případě aplikace intersticiální brachyterapie je vhodné před zavedením vodičů-aplikátorů vyzkoušet směr zavedení pomocí RTG simulátoru a se zakreslením na kůži i s předpokládaným obrysem cílového objemu. Plánovací cílový objem (PTV) u intersticiální techniky by měl být 5 mm od povrchu kůže, mimo pectorální svaly a mimo hrudní stěnu. Celý blok přednášek byl věnován problematice akcelerované parciální brachyradioterapie na oblast lůžka tumoru - APBI (GEC-ESTRO studie, fáze III: 7x4,3 Gy, 8x4,0 Gy, 50 Gy PDR, vše v délce ozařování 1 týden; bez aplikace zevního záření na objem celé mammy po dobu pěti týdnů). EORTC doporučuje lem u APBI v případě histologicky negativních okrajů 15 mm, u pozitivních 30 mm. GEC-ESTRO doporučuje jednotný lem 20 mm.

Karcinom prostaty

Určení léčebné strategie, zvl. radioterapie, je standardně založeno na zhodnocení rizikových faktorů a zařazení do rizikových skupin podle stadia TNM, Gleason score, iniciační hodnoty PSA. Kurativní radioterapii lze indikovat u lokalizovaných stadií T1b-c, T2 a T3. Role ozáření celé pánve je kontroverzní, nicméně několik studií prokázalo léčebný benefit u lokálně pokročilých stadií. Diskutována byla i délka hormonální terapie v kombinaci se zářením, obvykle se doporučuje u stadií T3-4 N0 M0 podávat hormonoterapii neoadjuvantně 2 měs. před zářením a 2-3 roky po ukončení radioterapie. Nicméně existuje možnost i aplikace tzv. „krátké“ androgenní suprese v délce jen 6 měs. po ukončení radioterapie. U karcinomu T1b-T2 neoadjuvantní hormonální terapie nezlepšuje léčebné výsledky. Kombinovaná hormonoterapie přináší zlepšení léčebných výsledků u pacientů s karcinomem GS>6. V případě průkazu pozitivních uzlin se pokládá za standard hormonální terapie, ne kombinace hormonoterapie a radioterapie. Standardní dávkou u karcinomu středního rizika je 78 Gy (5x2,0 Gy/týden). Jedna z přednášek doporučovala v případě indikace pooperační radioterapie dávku 60 Gy a v případě recidivy 70 Gy; další sdělení popisuje při zvyšující se hodnotě PSA po radikální prostatektomii za dostatečnou dávku 64 Gy. Zatím nezodpovězenou otázkou je vhodnost aplikace akcelerované radioterapie 5x2,7 Gy/týdně, celkově 70,2 Gy; na toto téma probíhá randomizovaná studie srovnávající léčebné a vedlejší účinky se standardní frakcionací 5x2,0 Gy.

Riziko impotence po radikálním chirurgickém zákroku je 75-100% a inkontinence je popisována v 5-50%, po kurativní radioterapii se udává riziko impotence 20-40%. Zvýšení dávky záření z 70 na 80 Gy přináší v 10-11% zlepšení pětiletého přežívání, ale také o 10-15% zvýšení chronických gastrointestinálních a urologických komplikací, a v 19-24% zvýšení rizika erektilní dysfunkce. Pro léčbu permanentní brachyterapií jsou indikováni pacienti s cT1-2a, PSA<10, GS<7 a objemem prostaty do 50 ccm. V USA se pro tento způsob léčby objevují nové izotopy - Ytterbium-169, Am-241 a Cs-131. Permanentní implantace dosahuje v 51-98% biochemické kontroly.

Bronchogenní karcinom

U nemalobuněčného bronchogenního karcinomu se za optimální frakcionační režim považuje 2,15 Gy 5x týdně (celkově 75,25 Gy), vyšší frakce se spíše nedoporučují (tzv. akcelerace). V případě určování cílových objemů při konformní radioterapii se dává přednost IF radioterapii na oblast postižení před extenzivními EF objemy podle anatomických oblastí (u IF techniky se objem tumoru GTV určuje rozsahem nádoru před zahájením chemoterapie; plánovací cílový objem PTV je pak s lemem 10-20 mm a kolem uzlin 10 mm) a doporučuje se dávkou 68-74 Gy (u EF radioterapie 60-64 Gy). Při EF technice se popisuje asi 10% zvýšení rizika vzniku postradiační pneumonitidy (26%) proti technikám IF.

Karcinom konečníku

Byla potvrzena standardní neoadjuvantní aplikace konkomitantní chemoradioterapie s 5-fluorouracilem či capecitabinem. Kombinovanou léčbou se dosahuje v 8-16% patologické celkové remise pCR ve studiích fáze III (ve fázi II v 10-30%). Kombinace s oxaliplatinou sice zvýší počet pCR, ale také významně zvýší riziko toxicity léčby. Základem léčby je radikální chirurgický výkon, v případě histologicky pozitivních okrajů rese-

kátu nemůže radioterapie neradikální výkon vykompenzovat. Celý jeden blok byl vyhrazen diskusi o problematice neoadjuvantní akcelerované radioterapie (5x5,0 Gy, 1 týden) a protražované v 25-28 frakcích (5-6 týdnů). Podle Gundersona z Mayo Clinic lze obě metody považovat za standardní možnosti léčby, nicméně protražovaná léčba v pěti týdnech je standardně více využívána především pro efekt downstagingu - zmenšení objemu tumoru. Glimelius ze Švédska seznámil posluchače s novou Stockholmskou studií - jedno rameno tvoří pacientů předoperačně ozařování 5x5 Gy s ihned následujícím chirurgickým zákrokem, druhé rameno jsou pacienti ozařeni 5x5 Gy s odloženým chirurgickým zákrokem (6 týdnů) a třetí rameno tvoří nemocní s protražovanou frakcionací 25x2,0 Gy. Výsledky této studie by mohly znamenat určité objasnění otázky, která frakcionace ve vztahu k radikálnímu chirurgickému výkonu je optimální.

Karcinomy hlavy a krku

V léčbě časných stádií chybí randomizované studie srovnávající efekt kurativní radioterapie a radikálního chirurgického zákroku. Pro kurativní radioterapii jsou nejvíce vhodné malé exofytické a slizniční tumory. Pro kurativní radioterapii v oblasti laryngu je dosaženo v 65-70% zachování hlasové funkce. Standardní konkomitantní chemoradioterapii je kombinace s cisplatinou (1x za 3 týdny), event. s přidáním 5-fluorouracilu do kombinace s cisplatinou. Akcelerovaná a hyperfrakcionovaná radioterapie a zvl. chemoradioterapie významně zvyšuje riziko mukositivity. Není vhodná akcelerovaná radioterapie vyšší dávkou než 2x denně 1,6 Gy. Konkomitantní aplikace cetuximabu s radioterapií zvyšuje riziko vedl. účinků (akné, rush a systémové vedlejší účinky), předpokládá se však zvýšení lokální kontroly. K zhodnocení léčebného efektu IMRT techniky zatím chybí výsledky randomizovaných studií.

Gynekologické nádory

Určení hranic cílových objemů za využití MR vyšetření neznamená přesnější stanovení plánovacího cílového objemu proti plánování radioterapie při použití CT vyšetření. Vídeňské pracoviště potvrdilo stabilitu polohy zavedeného uterovaginálního aplikátoru při dvou aplikacích následujících den po sobě (pracoviště aplikuje celkem 4x7,0 Gy v kombinaci se zevní konformní radioterapií).

Protonová terapie

Prof. Brada ve své souhrnné přednášce negativně hodnotil nejen cenu léčby („užitečnost metodiky je podporováno komerčními zájmy“), ale také nepřesvědčivě lepší léčebné výsledky proti vysoce konformním technikám radioterapie využívající brzdné svazky. Zatím je prokázán jediný benefit vůči konformní radioterapii brzdným zářením - v léčbě okulárního melanomu. I v léčbě radierezistentních chondrosarkomů, chordomů a nádorů baze lební jsou výsledky protonové a stereotaktické radioterapie brzdnými svazky obdobné. Zvýšení léčebného efektu není prokázán ani v léčbě karcinomu prostaty.

Přednášky z pracovišť využívající protonovou či hadronovou terapii naopak poukazyvaly na cílenější ozařování s nižší zátěží okolních zdravých tkání, snížení integrální dávky a tím snížení rizika vzniku duplicitních nádorů po léčbě, zvl. u dětí (riziko duplicitních malignit se udává v 12-20%). Jedna z ekonomických úvah bylo srovnání s IMRT technikou - protonová terapie je 4x dražší (Švýcarsko). Pařížská skupina uvedla

ve svém sdělení cenu protonového přístroje - 60 mil. euro a cenu jedné frakce v ceně 1000 euro (kurativní dávka tedy 30-40 000 euro).

IAEA audity, stereotaktická radioterapie, IGRT a různé
Externí audity organizací IAEA proběhly na celkem 10 pracovištích, hodnoceno bylo nakonec 7 pracovišť, dvě získaly přímo statut centra kompetencí, dalších 5 dosáhlo časově omezeného uznání tzv. licence B s nutným splnění doporučených podmínek (také MOÚ).

Ve více sdělení byly popisovány techniky a výsledky stereotaktické extrakraniální radioterapie (SBRT). Byla prezentována především její účinnost v léčbě malých plicních ložisek (zvl. NSCLC) a jaterních metastáz. Výhledově se předpokládá širší využití této metody radioterapie v klinické praxi.

Rada přednášek i posterů popisovaly přednosti IGRT techniky radioterapie (obrazem řízené radioterapie, Image-Guided Radiation Therapy) využívající 3D kontrolu polohy těla a cílového objemu během vlastní radioterapie. Kombinace IGRT techniky s metodou řízeného dýchání (active breathing control) znamená kontrolu cílového objemu i během vlastního záření; hovoří se o tzv. 4D technice. Popisované metody radioterapie umožňují zmenšit plánovací cílový objem (PTV) a tím snížit riziko poškození okolních tkání a orgánů. Její využití je nejen v léčbě plicních a jaterních ložisek, ale i při ozařování v oblasti pánve.

V problematice dětské radioterapie mj. nebyl prokázán léčebný efekt hyperfrakcionované radioterapie proti standardní frakcionaci u nádorů mozkového kmene. Jedna z prací ve formě posteru uváděla efektivitu nízkodávkované radioterapie u „diabetické nohy“. Futuristickým sdělením bylo teoretické využití tzv. Biology Guided Radiation Therapy; při této metodě je léčba zářením přísně individualizována podle biologických vlastností daného nádoru (monitorování odpovědi tumoru na záření a toxicitu léčby na základě molekulárních profilů).

Přístroje

Na výstavě firem byly prezentovány přístroje zabývající se celotělovou stereotaktickou radioterapií - Tomoterapy, CyberKnife, TrakKnife aj. Více firem nabízela s tím související celotělovou fixaci a metodu radioterapie s řízeným dýcháním. V rámci výstavy byly vystavovány také nové verze fixačních pomůcek pro konformní radioterapii. V oblasti RTG terapie je novinkou novodobá „Buckyho lampa“ s napětím 10kV (Gulmay). V rámci přednášek byl prezentován prototyp vícelamelového kolimátoru pro elektronové svazky (fa Varian). Fa Siemens vyvinula pro své přístroje také mikrovícílamelový kolimátor pro stereotaktickou radioterapii.

Závěr

Na kongresu bylo prezentováno celkem 8 posterů z českých pracovišť (Praha-Motol 2x, Liberec, MOÚ, Hradec Králové 2x, Nový Jičín, Praha-Bulovka), dva členové SROBF (dr. Stankušová a doc. Petera) moderovali bloky přednášek o gynekologických, resp. bronchogenních nádorech. Přednášky byly hojně navštěvovány už od rána (teaching lectures) a na rozdíl od jiných onkologických akcí byly stánky vystavujících firem navštěvovány spíše o přestávkách mezi jednotlivými bloky. Organizačně byl zcela podceňen společenský večer a řada i zahraničních účastníků stále vzpomínala vynikající organizaci ESTRO 21 v po povodňové Praze v r. 2002. Další ESTRO konference se koná za dva roky Göteborgu.