

Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série

Clinical application of time factor principles in radiotherapy in compensation of radiation series interruptions

Pechačová Z.¹, Lohynská R.^{1,2}

¹ Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Souhrn

Východiska: Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli. Celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů. Důležitou roli má též délka období od stanovení diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie nebo využití alternativních frakcionačních schémat zkracujících celkovou dobu léčby. Zásadním a dobře proveditelným způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii zůstává zejména zamezení prodloužení ozařovací série. **Cíl:** K přerušení radioterapie většinou dochází z technických důvodů, kvůli faktorům na straně pacienta nebo z personálních důvodů pracoviště. Standardní postupy pro kompenzaci pauzy v léčbě jsou součástí léčebných standardů radioterapeutických pracovišť. Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na podkladě typu a rozsahu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta. Pacienti jsou zařazeni do tří kategorií dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby. Kompenzaci pauzy v radioterapii provádíme pomocí výpočtu ekvivalentní dávky k normofrakcionaci (EQD₂), přičemž je preferován způsob kompenzace umožňující dodržení plánované celkové doby radioterapie bez prodloužení. Vždy je nutné zvažovat přínos pro zachování lokální kontroly nádoru a rizika navýšení akutní nebo zejména pozdní toxicity. V současné epidemiologické situaci často dochází k přerušení radioterapie kvůli onemocnění COVID-19 a následně je z důvodu delších pauz v léčbě často nutné u jednoho pacienta kombinovat více způsobů kompenzace přerušení radioterapie.

Klíčová slova

radioterapie – časový faktor – radiobiologie – účinnost léčby – pandemie COVID-19

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeňka Pechačová
Ústav radiační onkologie
1. LF UK a FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail:
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021455

Summary

Background: The time factor plays a key role in radiotherapy. The radiotherapy overall treatment time is one of the most important predictive factors in the treatment effectiveness and is associated with better local control and impact on the overall survival. The length of the time from the diagnosis to radical radiotherapy or from surgery to adjuvant radiotherapy or the use of alternative fractionation schemes shortening the total treatment time also play an important role. The prevention of prolongation of the radiation series remains a fundamental and well feasible way of applying the time factor in radiotherapy. **Purpose:** Interruption of radiotherapy usually occurs for technical reasons, due to factors at the patient's side or for personnel reasons of the department. Standard procedures for the compensation for treatment breaks are part of the treatment protocols at radiotherapy departments. Possible risks of the discontinuation of radiotherapy are considered on the basis of the type and extent of the disease, the treatment intent and the condition of the patient, and the need of compensation for a break in the treatment is set. Patients are classified into three categories according to the above mentioned parameters. Compensation for the pause in radiotherapy is performed by calculating the equivalent dose in 2 Gy per fraction (EQD₂); the preferred method of compensation is the one which enables observation of the planned total time of radiotherapy without extension. The benefit of local tumor control and the risk of increased acute or especially late toxicity should always be considered. In the current epidemiological situation, radiotherapy is often discontinued for COVID-19, and due to longer breaks in the treatment, it is necessary to combine multiple compensation methods in one patient.

Key words

radiation therapy – time factors – radiobiology – treatment effectiveness – COVID-19 pandemic

Úvod

Radioterapie (RT) patří mezi základní modality onkologické léčby a uplatňuje se v kurativních, neoadjuvantních, adjuvantních nebo paliativních indikacích dle léčebných protokolů. Obecně lze úspěšnost radikální onkologické léčby hodnotit řadou statistických parametrů: procentem lokoregionální kontroly, přežitím bez nemoci a celkovým přežitím pacientů. Pravděpodobnost vyléčení závisí na řadě faktorů jednak na straně nádoru (stadium onemocnění, histologický typ, stupeň diferenciacie nádorových buněk, lymfangioinvasze, molekulární charakteristiky), dále ze strany pacienta (věk, komorbidita, výkonnostní stav, životní styl) a také na faktorech vlastní léčby – v radioterapii se jedná o techniku radioterapie, frakcionační schéma, celkovou dávku záření, celkovou dobu léčby či současnou aplikaci chemoterapie [1].

Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, což je dobře potvrzeno zejména u spinocelulárních karcinomů, u nichž je také často radioterapie primární léčebnou metodou (karcinomy hlavy a krku, karcinomy jícnu, nádory hrdla děložního, anální karcinomy a další) [2]. Celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů [2,3]. Hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během přerušování léčby; každý den prodloužení radioterapie spinocelulárních nádorů hlavy a krku znamená 1–5 %

ztrátu lokální kontroly onemocnění [4]. Menší význam má časové období od stanovení diagnózy do zahájení radikální léčby – faktory ovlivňující délku tohoto intervalu jsou poměrně komplexní a často hůře ovlivnitelné. Ke zkrácení doby od diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie již napomohlo zavedení multidisciplinárních týmů, nicméně limity v personální kapacitě zdravotnických pracovišť vč. samotných radioterapeutických oddělení mohou přesto často znamenat i několikátýdenní čekací interval do zahájení radioterapie. Léčebnou výhodou s využitím časového faktoru lze získat využitím alternativních frakcionačních schémat vedoucích ke zkrácení celkové doby ozařování – zdravé tkáně, které reparační poškození rychleji a s menší četností chyb (oproti nádorovým), tak získají přednostní výhodu dostatečného času k reparaci poškození [5]. Tímto způsobem můžeme dosáhnout vyšší úspěšnosti léčby, byť často za cenu vyšší akutní toxicity.

Zásadním způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii představuje zejména zamezení prodloužení ozařovací série a způsoby kompenzace přerušování ozařovací série jsou dnes běžnou součástí standardních léčebných protokolů na radioterapeutických pracovištích. V současné epidemiologické situaci dochází z důvodu široce rozšířeného onemocnění COVID-19 k mnohem častějším prodloužením ozařovací série, což představuje velkou výzvu i pro radioterapeu-

tická pracoviště – je nutná častá korekce ozařovacích schémat ke kompenzaci přerušování, která již nejsou pouze ve dnech, ale nyní typicky v řádu několika týdnů. Jsou k dispozici praktická doporučení pro řešení specifických situací v radioterapii v době pandemie COVID-19 [6–8], avšak pro kompenzaci takto dlouhých přerušování je již nutno využít kombinace různých kompenzačních mechanismů. Všestranné dopady pandemie v onkologii zůstávají předmětem výzkumu.

Cílem předkládaného sdělení je shrnutí základních radiobiologických principů časového faktoru v radioterapii, přehled nejčastějších způsobů kompenzace přerušování radioterapie a jejich klinické aplikace s přihlédnutím k epidemiologické situaci v rámci pandemie COVID-19.

Základní radiobiologické principy časového faktoru v radioterapii

Rychlost růstu nádoru lze hodnotit dobou, během níž dojde ke zdvojení objemu tumoru (zdvojovací doba). Zdvojovací doba je ovlivněna délkou buněčného cyklu (T_c), růstovou frakcí (growth fraction – GF) a ztrátami buněk (cell loss factor – CLF) [1,5]. Nádory rostou rychle, je-li krátký buněčný cyklus, vysoká růstová frakce a nízké ztráty buněk. Průměrná zdvojovací doba je cca 2 měsíce a mezi různými druhy nádorů se liší. Potenciální zdvojovací doba (T_{pot}) je definována jako doba, za níž by se tumor zdvojnásobil, kdyby nedocházelo k žádné ztrátě buněk,

Tab. 1. Biologické parametry nádorů a rizikových orgánů k přepočtu biologické ekvivalentní dávky [5].

Rizikové orgány	α/β (Gy)	Karcinomy – výběr	α/β (Gy)
dutina ústní, orofarynx (pozdní změny)	0,8	cervix	14
chrupavka kostí – zástava růstu	4,5	hlava a krk – SCC hlasivek	13
játra – hepatopatie	1,4	hlava a krk – SCC laryngu	14,5
kost – nekróza	0,8	hlava a krk – nediferencovaný karcinom, SCC nazofaryngu	16
kůže – deskvamace	11,2	hlava a krk – obecně SCC	10,5
kůže – erytém	8,8–12,3	hlava a krk – SCC orofaryngu	16
kůže – suchá deskvamace	8	hlava a krk – SCC sliznice tváře	6,6
kůže – teleangiektázie	2,9	hlava a krk – SCC tonzily	7,2
larynx supraglottis – pozdní změny	3,8	SCC + adenokarcinom jícnu	4,9
mícha	2–3	kůže – melanom	0,6
močový měchýř	7,5	kůže – SCC	8,5
nervová tkáň – optická neuropatie	1,6	liposarkom	0,4
nervová tkáň – brachiální plexopatie	2,5	mamma	3,6
oblast hlavy a krku – různé pozdní změny	3,5	mamma – recidiva	4
plicí – fibróza	3,1	meduloblastom	10
plicí – pneumonitida	4	plicí – nemalobuněčný karcinom	7–10
podkoží – fibróza	1,7	prostata	1,1–3,5
prs – fibróza	3,1	SCC – spinocelulární karcinom	
prs – kosmetické změny	3,4		
ramenní kloub – omezení hybnosti	3,5		
sliznice – vředy	21,3		
sliznice dutiny ústní – mukozitida	9–15		
srdce	2,5		
střevo – různé pozdní změny	4		

a u ORL nádorů je průměrně 5 (1,8–5,9) dnů. Pomalý růst některých nádorů může být tedy výsledkem vysokých ztrát, což je typické právě pro spinocelulární nádory hlavy a krku, u nichž jsou ztráty buněk (např. do trávicího traktu) přes 90 % a výsledná zdvojeovací doba (T_d) je průměrně 45 dní. Nejkratší potenciální zdvojeovací dobu vykazují nediferencované plicní nádory (2,5 dne) se ztrátami buněk až 97 % a T_d 90 dní. Oproti tomu nádory prostaty mají průměrnou T_{pot} 28 dní, ztráty 97 % a T_d 1 100 dní. Základní růstové charakteristiky nádoru tak vypovídají o jeho klinickém chování, neboť každé dělení buňky s sebou nese riziko dalších mutací; ty přispívají k získání nových vlastností nádorových buněk, a tak je umožněna rychlejší progresse nádorového onemocnění [1].

Biologické faktory, které ovlivňují odpověď normálních i nádorových tkání k frakcionované radioterapii, jsou defi-

novány jako „5 R“ radioterapie [5]: **reparace** buněk ze subletálního poškození (neletální poškození je buď opraveno, nebo se akumuluje, až je pro buňku letální), **redistribuce** buněk mezi fázemi buněčného cyklu, **akcelerovaná repopulace** buněk, **reoxigenace** nádoru díky zlepšenému prokrvení a vyššímu zásobení kyslíkem a posledním „R“ je **vnitřní radiosenzitivita buňky**. V odpovědi buňky na ozáření se účastní výše uvedené faktory komplexně – reparace a repopulace činí tkáň rezistentnějšími k dalším frakcím záření a redistribuce a reoxigenace je naopak činí radiosenzitivnějšími. Přežívání buněk po ozáření lze popsat více teoriemi; v běžné klinické praxi je v současnosti nejpoužívanější lineárně kvadratický (LQ) model, který zohledňuje odlišnou citlivost na vyšší jednotlivé dávky v rozvoji akutní a pozdní toxicity po ozáření a představuje tak

účinný nástroj pro kvantifikaci biologických účinků ionizujícího záření [5,9]. Radiosenzitivita tkáně je v LQ modelu vyjádřena poměrem α/β , který vyjadřuje příspěvek jednozásahového a mnohozásahového mechanismu k usmrcení buněk zářením – nižší hodnoty jsou typické pro tzv. pozdně reagující tkáň (citlivé na vyšší jednotlivou dávku, více závislé na změně frakcionačního režimu), vyšší hodnoty pro tzv. časně reagující tkáň (citlivé i na nízkou dávku záření, méně závislé na změně frakcionačního režimu). Hodnoty poměru α/β pro časté karcinomy a zdravé tkáň jsou uvedeny v tab. 1. Z LQ modelu je odvozen výpočet pro biologický ekvivalent dávky a pro ekvivalentní dávku k normofrakcionaci EQD_2 , která se užívá pro výpočet dávky při kompenzaci přerušování ozařovací série. V radiobiologických experimentech a studiích vedla akcele-

Tab. 2. Dávka, kterou je vhodné přidat za každý den prodloužení radioterapie (vč. přidaného víkendu) u primární kurativní radioterapie nebo adjuvantní radioterapie pro R+ výkon [2,5].

Nádor	D _{prolif} (Gy)
tonzila	0,73
larynx	0,74
různé ORL tumory	0,5–0,7
prs	0,8
jícen	0,6
nemalobuněčný karcinom plic	0,45
meduloblastom	0,5
prostata	0,24

race série radioterapie ke zvýšení biologického účinku. Hodnota dávky, které odpovídá vyšší účinek, přepočítaná na den byla nazvána D_{prolif} u ORL nádorů odpovídá 0,7 Gy/den a hodnoty u dalších nádorů jsou uvedeny v tab. 2. Každé urychlení ozařovacího režimu přináší zvýšení protinádorového účinku, ale je nutné mít na paměti i vyšší vliv na zdravé tkáně (akutní reakce).

Frakcionační schémata v radioterapii.

Radioterapie aplikovaná jednou denně v dávce 1,8–2,0 Gy po 5 dní v týdnu se nazývá **normofrakcionace** (konvenční frakcionace) [9]. **Hypofrakcionace** je užití jednotlivých dávek > 2 Gy na frakci a snížení celkového počtu frakcí a zkrácení ozařovací série – příkladem je adjuvantní ozáření prsu dávkou 42,56 Gy v 16 frakcích po 2,66 Gy během 3,5 týdne (akcelerovaná hypofrakcionace). Nižší celková dávka díky zkrácení ozařovací doby vede ke stejným léčebným výsledkům. Hypofrakcionace se příznivě uplatňuje u nádorů s menší citlivostí na frakcionaci (nízký poměr α/β), může zhoršovat pozdní reakce zdravých tkání ve srovnání s normofrakcionací, ale také zhoršovat výsledky léčby nádorů s vyšším poměrem α/β (jako jsou spinocelulární nádory hlavy a krku). Nejčastěji se používá v paliativní radioterapii [9,10]. Zkrácení ozařovací série při stejném počtu frakcí může být dosaženo např. při ozařování o ví-

kendových dnech (akcelerovaná frakcionace). **Hyperfrakcionace** znamená užití vyššího počtu frakcí denně o nižší jednotlivé dávce, většinou se jedná o dvě frakce denně po 1,15 Gy. Časový odstup frakcí by měl být min. 6, lépe 8 hodin. Celková doba ozařovací série je nejčastěji nezměněna a aplikovaná fyzikální dávka je o 10–20 % vyšší než u konvenčních režimů. Cílem je zvýšení lokální kontroly nádoru při zachování nebo snížení rizika pozdních reakcí (rozdílná schopnost reparace ze subletálního poškození mezi nádorem a fibroblasty normální tkáně), ale časné reakce sliznic bývají u hyperfrakcionace také zvýšené. Hyperfrakcionace je výhodná v léčbě nádorů s vysokým α/β poměrem (např. spinocelulární nádory hlavy a krku).

Přerušení ozařovací série

Prodloužení celkové doby ozařovací série bývá poměrně časté a nastává z více důvodů:

- technické příčiny** – přerušení provozu přístroje (lineární urychlovač, léčebný rentgen) z důvodu plánované (servis, státní svátky) nebo neplánované (porucha přístroje) odstávky;
- faktory na straně pacienta** – zvýšená toxicita léčby, komorbidity, interkurentní nemoci, nařízená karanténa nebo izolace z důvodu COVID-19, obtíže s dopravou;
- personální důvody na straně pracoviště** – personální nouze, karanténa nebo izolace zaměstnanců z důvodu COVID-19, stávka zaměstnanců.

Kategorizace pacientů dle rizikosti přerušení radioterapie

Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na základě základní diagnózy, histologického typu, rozsahu onemocnění, léčebného záměru (kurativní/paliativní) a celkového stavu pacienta i dle preferencí a časových možností pacienta. Přínos užitého způsobu kompenzace musí převážit nad rizikem navýšení akutní nebo pozdní toxicity. V případě plánovaného přerušení radioterapie je vhodné zvážit možnosti kompenzace předem a nahrazovat chybějící frakce v časové blízkosti k období pauzy. Např. u státních

svátků je možné kompenzaci víkendovým provozem naplánovat na celý rok dopředu. V indikovaných případech je možné v rámci kompenzace zvážit zmenšení cílového objemu (např. kompenzace dávky pouze na lůžko tumoru po R1 resekci, nikoli na oblast elektivně ozařovaných uzlinových oblastí). V praxi se ustálilo zařazení pacientů do tří kategorií [11,12] dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby.

Kategorie I

Lokoregionální kontrola nádoru při radikální léčbě s kurativním záměrem významně závisí na celkové délce ozařovací série, každý den prodloužení léčby představuje riziko ztráty lokální kontroly cca o 1 %. Je vhodné **kompenzovat pauzu při přerušení delším než 2 dny**. Cílem je, aby alespoň 95 % pacientů mělo léčbu s prodloužením maximálně 2 dny. Jedná se zejména o tyto diagnózy: spinocelulární nádory (spinocellular carcinoma – SCC) hlavy a krku, SCC čípku děložního, meduloblastom a PNET, plicní tumory nemalobuněčné (non-small cell lung cancer – NSCLC) i malobuněčné, SCC i adenokarcinomy jícnu, SCC kůže, vaginy, vulvy nebo anu a další tumory s krátkým zdvojevacím časem (glioblastomy, lymfomy, předoperační radioterapie adenokarcinomů rekta, dětské pacienty s radikální léčbou).

Kategorie II

Pacienti léčení kurativně pro ostatní nádorová onemocnění, u nichž je časový faktor v radioterapii méně významný – je vhodné **kompenzovat při > 5 dnech prodloužení léčby**. Jedná se o tyto diagnózy: karcinomy prsu (pooperační normofrakcionovaná RT nesmí být prodloužena o > 5 dnů, hypofrakcionovaná adjuvantní radioterapie by neměla být prodloužena o > 2 dny), nádory endometria, nádory měkkých tkání a skeletu, nádory mozku, karcinom močového měchýře z přechodního epitelu, karcinom prostaty, pooperační adjuvantní RT diagnóz kategorie I.

Kategorie III

Pacienti indikovaní k paliativní radioterapii nebo nenádorové radioterapii – časový faktor je v těchto případech

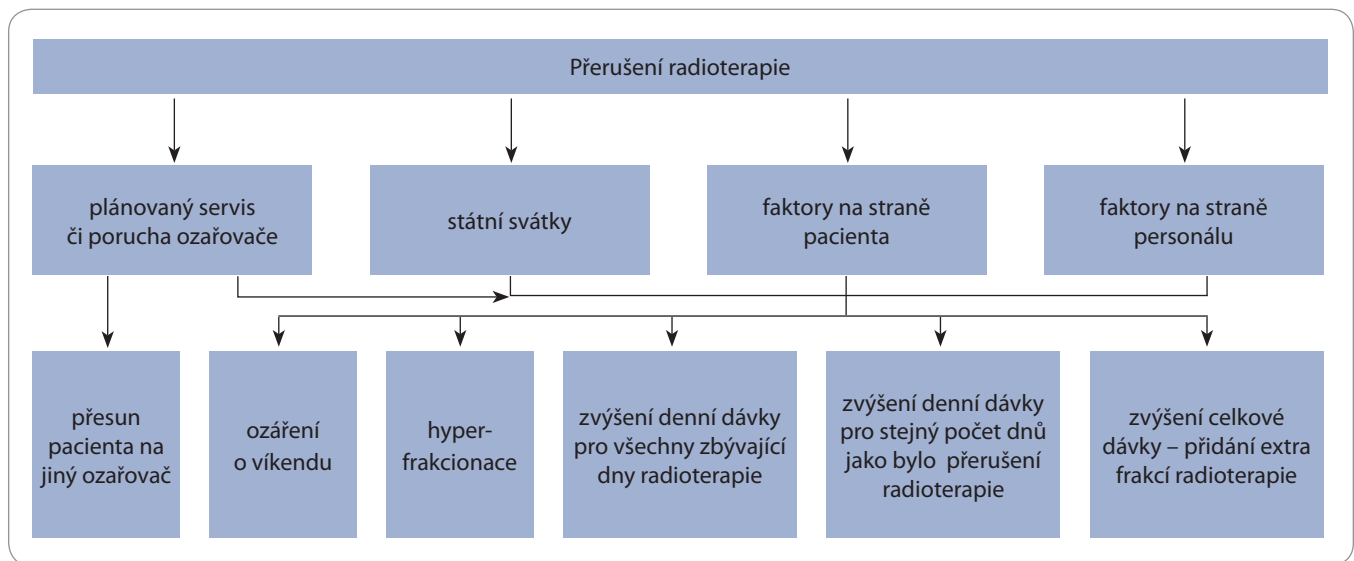


Schéma 1. Schéma možností kompenzace přerušení radioterapie.

méně významný a u vybraných pacientů s dlouhodobou prognózou je **možné kompenzovat pauzu > 7 dnů**.

Rozvaha o kompenzaci pauzy v radioterapii

Kompenzaci pauzy v radioterapii provádíme **pomocí výpočtu ekvivalentní dávky k normofrakcionaci EQD₂** [5].

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

EQD₂ = ekvivalentní dávka v Gy vztažená k normofrakcionaci po 2 Gy
 D = celková dávka (Gy)
 d = jednotlivá dávka (Gy)

Je preferován způsob kompenzace, který umožní **zachování plánované celkové doby radioterapie bez prodloužení**. V případě, že to není možné a je akceptováno prodloužení celkového času RT, je nutné za každý den přerušení vč. přidaného víkendu přidat navíc dávku D_{prolif} dle tab. 2. Vždy je nutné zvažovat přínos pro zachování lokální kontroly nádoru a rizika navýšení akutní nebo zejména pozdní toxicity. Pro přepočty je možné využít webové nebo mobilní aplikace (EQD2 calculator).

Způsoby provedení kompenzace přerušení ozařovací série

Dle všech uvedených parametrů a s ohledem na preference i možnosti

pacienta a radioterapeutického pracoviště volíme konkrétní způsob kompenzace přerušení léčby (schéma 1) [1,2,5].

1. zachování celkové doby radioterapie i dávky na frakci:

- přesun pacienta v léčbě na jinou ozařovnu** (při poruše či servisu ozařovače), čímž nedojde k přerušení a prodloužení léčby;
- provedení ozáření o víkend**, čímž nedojde k prodloužení léčby a není třeba přepočtů při úpravě režimu;
- hyperfrakcionace** – ozáření 2× denně s intervalem > 6 hodin, ideálně 8 hodin.
 - Není vhodné pro nádory CNS (z důvodu delší reparace tkání CNS, u míchy > 24 hodin);
 - je nutné pečlivé načasování s případnou konkomitantní chemoterapií (CHMT) – není vhodné podání CHMT souběžně s dvojitou frakcí RT;
 - neproveditelné při přerušení RT ke konci série;
 - je vhodné podání dávky v krátkém časovém odstupu od přerušení léčby;
 - nevýhodou tohoto postupu je možný nárůst akutní toxicity léčby;
 - s ohledem na stav pacienta únosné maximálně 4× (4 dny se dvěma frakcemi denně), maximálně 3× v průběhu 2 týdnů;

2. zachování celkové doby radioterapie a zvýšení jednotlivé dávky na frakci (výpočet dle LQ modelu), stejná ekvivalentní dávka (EQD₂) – snaha o dodržení celkového času radioterapie – maximální zkrácení doby kompenzace dávky:

- přepočty dávky pro všechny zbývající dny RT dle izoeffektu na tumor (stejná lokální kontrola (LC), vyšší pozdní toxicita), nebo na zdravé tkáni (nižší LC, stejná pozdní toxicita);
- přepočty dávky pro stejný počet dnů, po které byla RT přerušena, dle izoeffektu na tumor (stejná LC, vyšší pozdní toxicita), nebo na zdravé tkáni (nižší LC, stejná pozdní toxicita);
 - je nutné pečlivé načasování s případnou konkomitantní chemoterapií – není vhodné podání CHMT ve dnech aplikované vyšší dávky na frakci;

3. zvýšení celkové dávky RT – přidání extra frakcí radioterapie – pokud lze akceptovat prodloužení celkové doby radioterapie:

- za každý den přerušení vč. přidaného víkendu je nutno dle typu nádoru přidat navíc dávku D_{prolif} dle tab. 2;

4. nekompenzovat vůbec u pacientů s projevy nespolupráce a u paliativního záměru.

Možnosti praktické realizace uvedených způsobů kompenzace přerušení

radioterapie jsou ilustrovány na hypotetickém příkladu a několika reálných kazuistikách.

Modelový příklad

Pacient léčený s kurativním záměrem pro NSCLC, v plánu 33 frakcí à 2 Gy, přerušení na 5 dnů po 18. frakci, zbývá ozářit 15 frakcí. Pro výpočet EQD₂ stanovíme poměr $\alpha/\beta = 3$ pro pozdně reagující tkáň, $\alpha/\beta = 10$ pro tumor. Možnosti kompenzace v tomto případě:

- **Zachování plánovaného celkového času RT, přepočítání dávky pro zbývající dny RT.** Pro dodržení celkové délky RT by bylo třeba podat ekvivalent zbývajících dávek v 10 frakcích. To dle vzorce pro výpočet EQD₂ činí: $10 \times 2,65$ Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity), nebo $10 \times 2,8$ Gy (srovnatelná LC, vyšší riziko pozdní toxicity). Preference ekvivalence režimu (tumor vs. akutní reakce vs. pozdní reakce) je na ošetřujícím lékaři.
- **Kombinovaný přístup více základních způsobů kompenzace nejednou: zachování počtu frakcí, akceptace prodloužení RT, přepočítání dávky pro zbývající dny RT s vyšší celkovou dávkou kompenzující přerušení.** Za každý den přerušení vč. víkendu musíme dodat navíc $D_{\text{prolif}} = 0,45$ Gy, tj. $7 \times 0,45$ Gy, což činí 3,15 Gy, zbývá 30 Gy (15×2 Gy), tedy celkem je nutno dodat ekvivalent 33,15 Gy. Vypočteme dávku, kterou chceme dodat v 15 frakcích, aby EQD₂ dosahovala hodnoty blízké 33,15 Gy, což činí $15 \times 2,15$ Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity) nebo $15 \times 2,2$ Gy (srovnatelná LC, vyšší pozdní toxicita), rozdíl dopadů na LC a pozdní toxicitu je v tomto případě velmi malý.
- **Zachování plánovaného celkového času RT, užití hyperfrakcionace.** Po 4–5 dnů aplikovat dvě frakce denně s odstupem min. 6 hodin podle pravidel uvedených v bodě 1c. Nevýhodou tohoto postupu je mírný nárůst akutní toxicity léčby.
- **Zachování plánovaného celkového času RT, přepočítání dávky pro stejný počet dnů, po které byla RT přerušena.** RT byla přerušena na 5 dnů, na dalších 5 dnů proveden přepočítání dávky k dodání ekvivalentu 20 Gy, což

činí $5 \times 3,2$ Gy (nižší LC, srovnatelné riziko pozdní toxicity), resp. $5 \times 3,55$ Gy (srovnatelná LC, vyšší pozdní toxicita). Zbývajících pět frakcí by byl pacient ozářen plánovaně à 2 Gy.

- **Přidání extra frakcí RT. Jde o nejméně vhodný způsob, který by vedl k dalšímu prodloužení léčby** (nižší LC, vyšší pozdní toxicita). Za každý den přerušení vč. víkendu je nutné dodat navíc $D_{\text{prolif}} = 0,45$ Gy, tj. $7 \times 0,45$ Gy, což činí 3,15 Gy, plánovaně zbývá 30 Gy (15×2 Gy), tedy celkem je nutno dodat ekvivalent 33,15 Gy. Budou přidány dvě frakce RT à 2 Gy identicky.

Kazuistiky

Přerušení radioterapie z různých příčin bývá poměrně časté a způsoby kompenzace přerušení mají být součástí místních radiologických standardů radioterapeutických pracovišť. V současné epidemiologické situaci s rozšířením onemocnění COVID-19 se setkáváme častěji s přerušením léčby na 1–2 týdny nebo při komplikovaném průběhu COVID-19 i na delší dobu. Z důvodu delších pauz v léčbě je často vhodné kombinovat více způsobů kompenzace u jednoho pacienta. Pro ilustraci jsou uvedeny krátké kazuistiky pacientů, kteří prodělali COVID-19 v průběhu radioterapie a byla u nich aplikována kompenzace přerušení léčby.

Kazuistika 1

Pacientka NZ, věk 54 let, lokálně pokročilý karcinom prsu po neoadjuvantní chemoterapii, ablaci prsu s exenterací axilly, nyní na systémové terapii inhibitory aromatázy, zahájila pooperační radioterapii na oblast hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. Po 14. frakci následovalo přerušení na 10 ozařovacích dnů, navíc se blížily dva státní svátky. Zbývajících radioterapie tedy byla kontrahována se záměrem kompenzovat přerušení léčby a ukončit léčbu před státními svátky, aby se zabránilo dalšímu prodloužení léčby, byly zohledněny komorbidity pacientky i organizační hlediska (nemožnost aplikace dvou frakcí denně z důvodu vzdáleného bydliště). V adjuvantní RT bylo akceptováno prodloužení 5 dní jako přijatelné v kategorii II a zbývajících dnů prodloužení byla

mírně zvýšena dávka pro kompenzaci prodloužení dalších 5 dnů. Místo zbývajících 11 frakcí à 2 Gy byla pacientka ozářena v devíti frakcích po 2,5 Gy do celkové dávky 50,5 Gy, EQD₂ v součtu činila 52,5 Gy při poměru $\alpha/\beta = 3,5$ Gy pro karcinom prsu (obr. 1). Pacientka dokončila léčbu bez výraznějších komplikací.

Kazuistika 2

Pacientka BS, věk 45 let, lokálně pokročilý karcinom prsu po neoadjuvantní chemoterapii, po mastektomii s exenterací axilly, pokračuje v hormonální léčbě, zahájila adjuvantní radioterapii na oblast hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. Po 10. frakci následovalo přerušení na 11 dnů. Kompenzace radioterapie byla naplánována ve formě kombinace dvou postupů: přidání jedné frakce radioterapie a provedení hyperfrakcionace (aplikace dvou frakcí denně v odstupu cca 7 hodin) celkem třikrát. Bylo tedy aplikováno 16 frakcí během 13 ozařovacích dnů, akutní toxicita se projevila v obvyklé míře – kožní reakce G1 dle kritérií Společnosti pro radiační terapii v onkologii (RTOG), bez dalších komplikací.

Kazuistika 3

Pacient ST, věk 78 let, lokálně pokročilý karcinom tonzily s metastázami do lymfatických uzlin, indikován k definitivní samostatné radioterapii metodou objemově modulované radioterapie kyvem se simultánním integrovaným boostem (VMAT-SIB) ve 33 frakcích (jednotlivá dávka na tumor a postižené uzliny 2,12 Gy, na ostatní oblasti jednotlivá dávka 1,8 Gy nebo 1,64 Gy dle místního radiologického standardu). Po 22. frakci došlo k přerušení radioterapie, které trvalo 4 týdny z důvodu komplikovaného průběhu COVID-19. Kontrolní CT vyšetření zobrazilo nález stabilizovaného onemocnění. Vzhledem k dlouhému přerušení ozařování nebylo reálně možné provést přesnou kompenzaci přerušení léčby. Na oblast tumoru bylo v první fázi dosaženo EQD₂ = 47,0 Gy. Bylo rozhodnuto o dokončení ozařování v 10 frakcích – na tumor a postižené uzliny byla aplikována jednotlivá dávka 2,5 Gy, na ostatní uzlinové oblasti 2,0 Gy, což představuje EQD₂ pro tumor 25,7 Gy a pro

LQ calc

Schedule:	S1	S2	S3	Σ
Dose/fr. (Gy)	2	2	2.5	S1+S3
Nr of fractions:	14	11	9	23
Total dose (Gy)	28	22	22.5	50.5
$\alpha/\beta = 3.5 \text{ Gy}$				
EQD2 (Gy _{3.5})	28.0	22.0	24.5	52.5
BED (Gy _{3.5})	44.0	34.6	38.6	82.6
<input type="button" value="CALCULATE"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CLEAR ALL"/>				
$\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$				
EQD2 (Gy ₁₀)	28.0	22.0	23.4	51.4
BED (Gy ₁₀)	33.6	26.4	28.1	61.7
Include in sum:	<input checked="" type="checkbox"/> S1	<input type="checkbox"/> S2	<input checked="" type="checkbox"/> S3	

Obr. 1. Výpočet kompenzace přerušení ozařovací série v kazuistice 1.

Σ – součet parametrů proběhlého ozařování (S1+S3), BED – biologický ekvivalent dávky, EQD2 – ekvivalentní dávka vztažená k normofrakcionaci, S1 – ozáření aplikované před přerušením léčby, S2 – neprovedené zbývající frakce, S3 – přepočtené zbývajícího ozařování. Výpočet je zobrazen v mobilní aplikaci LQ calc (Westermark).

LQ calc

Schedule:	S1	S2	S3	Σ
Dose/fr. (Gy)	2.12	2.5		S1+S2
Nr of fractions:	22	10		32
Total dose (Gy)	46.64	25		71.64
$\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$				
EQD2 (Gy ₃)	47.8	27.5		75.3
BED (Gy ₃)	79.6	45.8		125.4
<input type="button" value="CALCULATE"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CL"/> <input type="button" value="CLEAR ALL"/>				
$\alpha/\beta = 16 \text{ Gy}$				
EQD2 (Gy ₁₆)	47.0	25.7		72.6
BED (Gy ₁₆)	52.8	28.9		81.7
Include in sum:	<input checked="" type="checkbox"/> S1	<input checked="" type="checkbox"/> S2	<input type="checkbox"/> S3	

Obr. 2. Výpočet kompenzace přerušení ozařovací série v kazuistice 3.

Σ – součet parametrů proběhlého ozařování, BED – biologický ekvivalent dávky, EQD2 – ekvivalentní dávka vztažená k normofrakcionaci, S1 – ozáření aplikované před přerušením léčby, S2 – ozáření aplikované po pauze. Výpočet je zobrazen v mobilní aplikaci LQ calc (Westermark).

pozdní toxicitu 27,5 Gy, v celkovém součtu EQD₂ činila 72,6 Gy pro tumor a 75,3 Gy pro pozdní toxicitu (obr. 2). Pacient dokončil léčbu bez komplikací, s odstupem 10 měsíců trvá nálezkem kompletní remise onemocnění s minimální pozdní toxicitou léčby (suchost v ústech G1, polykání bez omezení).

Závěr

Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, přičemž celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i s vlivem na přežití pacientů. Důležitou roli má též délka období od stanovení diagnózy k radikální radioterapii či od operace k zahájení radioterapie (faktory ovlivňující délku tohoto intervalu jsou ale komplexní a hůře ovlivnitelné), léčebnou výhodu lze

také získat využitím alternativních frakcionačních schémat vedoucích ke zkrácení celkové doby ozařování. Zásadním způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii zůstává zejména zamezení prodloužení ozařovací série – jedná se o nejdostupnější způsob zlepšení výsledků léčby zářením s minimálními finančními náklady. V současné epidemiologické situaci dochází z důvodu široce rozšířeného onemocnění COVID-19 k mnohem častějším prodloužením ozařovací série z důvodu karantény nebo izolace pro COVID-19, která již nejsou pouze ve dnech, ale nyní typicky v řádu několika týdnů. Pro kompenzaci takto dlouhých přerušení je často nutné využít kombinace různých kompenzačních mechanismů. Standardní postupy pro kompenzaci pauzy v léčbě jsou dnes součástí léčebných standardů radioterapeutických pracovišť.

Literatura

- Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína* 2020; 2: 115–120.
- Lohynská R. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Praha: 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy 2007.
- 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 6,7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9388): 933–939. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9.
- Gonzalez Ferreira JA, Jaen Olasolo J, Azinovic I et al. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015; 20(5): 328–339. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
- Joiner MC, van der Kogel A. *Basic clinical radiobiology*. 5th ed. CRC Press/Taylor & Francis Group 2019.
- Lancia A, Bonzano E, Bottero M et al. Radiotherapy in the era of COVID-19. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(8): 625–627. doi: 10.1080/14737140.2020.1785290.
- Guckenberger M, Belka C, Bezjak A et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ESTRO-ASTRO consensus state-

ment. *Radiother Oncol* 2020; 146: 223–229. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.001.

8. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M et al. Practice recommendations for risk-adapted head and neck cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ASTRO-ESTRO consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107(4): 618–627. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.019.
9. Šlampa P, Petera J. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén Karolinum 2007.
10. Pechačová Z, Končerková J, Lohynská R et al. Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění. *Onkologie* 2020; 14(6): 271–277.
11. The Royal College of Radiologist. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. 4th ed. London 2019.
12. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 1996; 8(5): 297–307. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80715-0.