

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU RADIOTERAPIJE

Primož Strojani

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveček

Radioterapija, kot jo poznamo danes, je rezultat kopičenja spoznanj na vsaj treh temeljnih področjih – biologije, fizike in medicine –, ki so jih v zadnjem času obogatila nova znanja, predvsem iz elektrotehnike in računalništva. Zato je treba na raziskovalno delo v radioterapiji gledati širše, zunaj ozkih meja posameznega področja. V prispevku na primerih predstavljamo vlogo raziskav v različnih segmentih radioterapije: kako so se reševala oz. se rešujejo vprašanja, povezana z višino in načinom frakcioniranja doze, uveljavljanjem novih konceptov zdravljenja oz. spreminjanjem utečenih, uvajanjem novih tehnologij in meril kakovosti.

Uvod

Enako kot pri drugih strokah je tudi v radioterapiji (RT) raziskovalna dejavnost gonilo napredka in edino zagotovilo, da bo RT tudi v bodoče pripravljena na izzive časa. Od leta 1895, ko je W. C. Röntgen kot prvi poročal o »novi vrsti sevanja«, pa do danes je RT kot stroka naredila nesluten razvoj, ki je rezultat stalnega izpopolnjevanja in združevanja znanj na treh temeljnih znanstvenih področjih: biologije, fizike in medicine. Čeprav je kakršen koli poskus opredelitve specifičnega doprinosu posameznega področja h kolektivnemu vedenju vedno pristranski, si za potrebe plastičnosti prikaza lahko dovolimo naslednjo poenostavitev:

- biologija – preučevanje bioloških učinkov različnih vrst sevanja na tumor in okolna tkiva; iskanje možnosti za izboljšanje učinkovitosti RT;
- fizika – opredeljevanje fizikalnih značilnosti različnih vrst sevanja; dozimetrija, zaščita pred sevanji; razvoj obsevalnih naprav in opreme;
- medicina – prenos bioloških in fizikalnih hipotez ter spoznanj v klinično okolje; iskanje optimalnih kombinacij (zaporedje, intenzivnost) z drugimi terapevtskimi modalnostmi, iskanje novih indikacij (»tarč«) za RT v okviru zdravljenja posameznih vrst raka.

Poleg navedenih treh področij pa ne gre prezreti prispevka elektrotehnike in računalništva, ki sta svoje mesto našla predvsem v razvoju obsevalnih naprav in opreme.

Primeri raziskav v radioterapiji

V nadaljevanju bomo na primerih predstavili vlogo raziskovalnih prizadevanj za napredek RT.

Vprašanje višine doze in načina frakcioniranja doze

V teh raziskavah so se preverjale radiobiološke predpostavke o razlikah v občutljivosti med tkivi na obsevanje in o povezavi med intenzivnostjo zdravljenja ter kontrolo bolezni oz. vrsto ter pogostnostjo/stopnjo poškodb zdravih tkiv v okolici obsevanega tumorja.

Iskanje optimalnega odnosa med RT-dožo in obsevanim volumnom tkiva. Hodgkinov limfom, še posebej začetni stadiji bolezni (IA, IIA, IIB) in brez negativnih napovednih dejavnikov (obsežna limfomska masa v mediastinumu, ektranodalna prizadetost, visoka sedimentacija, prizadetost ≥ 3 bezgavčnih področij), je ozdravljiv pri zelo velikem delu bolnikov. Zato je izjemnega pomena, da prilagodimo intenzivnost zdravljenja tako, da terapevtski učinek (še) ni okrnjen in so stranski učinki zdravljenja čim manjši. Nemška študijska skupina za Hodgkinov limfom je v nizu elegantno načrtovanih in izpeljanih randomiziranih raziskav faze III uspela dokazati, da agresivno RT z razširjenimi polji (angl. extended field RT) in 40 Gy, ki je med drugim vzrok do 10 % drugih rakov, lahko učinkovito nadomesti dodatek sistemske terapije (dva kroga ABVD) sicer manj agresivni RT (obsevanje samo prizadetega bezgavčnega področja do 20 Gy, angl. involved field RT) (1). Trenutno poteka raziskava, ki po dveh krogih kemoterapije in brez ostanka bolezni (potrjeno s pozitronsko emisijsko tomografijo) preučuje, ali je dovolj, da take bolnike samo sledimo oz. ali je sploh potrebno dodatno obsevanje.

Načini frakcioniranja doze. Izpeljane so bile številne prospektivne multicentrične randomizirane klinične raziskave faze III, ki so preverjale pravilnost naslednjih radiobioloških hipotez: (a) skrajševanje celotnega časa obsevanja (t.i. akcelerirana RT) ugodno vpliva na izid zdravljenja zaradi zmanjšanja vpliva pospešene ponovne razrasti preživelih tumorskih celic; (b) obsevanje z < 2 Gy/frakcijo (fx) in ≥ 2 fx/dan (t.i. hiperfrakcionirana RT) omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo, saj je poškodba zdravih tkiv v njegovi okolici pri takem obsevanju manjša (v primerjavi s »konvencionalno« frakcionirano RT – 2 Gy/ fx, 1 fx/dan). Leta 2000 so Fu in sod. poročali o rezultatih največje tovrstne raziskave RTOG 9003, v katero je bilo vključenih 1113 bolnikov z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (2). Bolniki so bili naključno razporejeni med kontrolno skupino (konvencionalno frakcionirana RT: 70 Gy/35 fx v 7 tednih) in tremi eksperimentalnimi skupinami: hiperfrakcionirana RT (81,6 Gy/68 fx v 7 tednih); akcelerirana RT s prekinitivijo (67,2 Gy/42 fx v 6 tednih, 2-tedenska prekinitiv po 38,4 Gy); in akcelerirana RT s sočasnim boostom (72 Gy/42 fx v 6 tednih, 2 fx/dan zadnjih 12 obsevalnih dni). V primerjavi s kontrolno in 3. skupino (akcelerirana RT s prekinitivijo) sta bila v 2. in 4. skupini boljša tako lokoregionalna kontrola ($P=0,045$ oz. $P=0,050$) kot

tudi preživetje brez bolezni ($P=0,067$ oz. $P=0,054$), več je bilo akutnih (ne pa tudi poznih) toksičnih sopojavov. Med kontrolno in 3. skupino ni bilo razlik v učinkovitosti, kar je bil dodaten dokaz o pravilnosti zastavljenih hipotez. Te ugotovitve so kasneje potrdili rezultati metaanalize (3).

Uveljavljanje novih konceptov zdravljenja oz. spreminjanje utečenih

Spreminjanje utečenih konceptov kombiniranega zdravljenja. Leta 2004 je nemška skupina za raziskave raka danke objavila rezultate randomizirane multicentrične raziskave faze III, v kateri so pri 823 bolnikih z adenokarcinomom danke stadijev T3-4 in/ali prizadetimi področnimi bezgavkami primerjali do takrat standardno pooperativno radiokemoterapijo (RT-KT) s predoperativno RT-KT (v obeh primerih s 5-fluorouracilom) (4). Kljub nekoliko intenzivnejši RT v kontrolni skupini je bila lokalna kontrola v eksperimentalni skupini boljša (incidenca lokalnih ponovitev po petih letih sledenja, 6 % : 13 %, $P=0,006$), manj je bilo tudi akutnih (27 % : 40 %, $P=0,001$) in kasnih (14 % : 24 %, $P=0,01$) stranskih učinkov zdravljenja stopnje 3-4. Celostno preživetje se med skupinama ni razlikovalo. Rezultati te raziskave so pomembno prispevali k uveljavitvi predoperativne radiokemoterapije v zdravljenju lokalno napredovalega raka danke.

Prepoznavanje novih indikacij za obsevanje. Dvoletna kumulativna incidenca možganskih metastaz pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom pljuč znaša kar 50 %. Zato je več raziskovalnih skupin že v 80-ih letih preteklega stoletja v randomiziranih kliničnih raziskavah preučevalo učinek profilaktičnega obsevanja glave (v primerjavi z opazovanjem) pri bolnikih brez možganskih zasevkov ob postavitvi diagnoze in popolnim odgovorom bolezni (drugod po telesu) na zdravljenje. Rezultati so enoznačno dokazovali statistično pomembno znižanje incidence možganskih zasevkov, glede vpliva na celostno preživetje pa niso dovoljevali zaključnega sklepa (5, 6). Šele metaanaliza, ki je analizirala individualne podatke 929 bolnikov iz sedmih randomiziranih raziskav, je prepričljivo potrdila dobrobit profilaktičnega obsevanja glave, ne samo na incidenco možganskih zasevkov (razmerje obetov [RO] 0,46, $P<0,001$), temveč tudi preživetje bolnikov (RO 0,84, $P=0,01$; preživetje po treh letih opazovanja, 20,7-% : 15,3-%) (7). Z višjo dozo RT je bil delež lokalne kontrole višji ($P_{\text{trend}}=0,02$), medtem ko na preživetje bolnikov višina doze ni vplivala. Danes je profilaktično obsevanje glave z dozami med 25 Gy/10 fx in 30 Gy/10 fx del standardnega zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje s kemoterapijo oz. so v popolni remisiji ter hkrati brez dokazane razširitve bolezni v centralni živčni sistem.

Razvrščanje bolnikov v skupine z različnim tveganjem (in prilagajanje intenzivnosti zdravljenja). Operacija, ki ji sledi pooperativna RT, je standarden način zdravljenja lokalno napredovalih rakov glave in vratu. Z namenom raziskati vlogo dodatka kemoterapije s cisplatinom k pooperativni RT sta bili ob koncu

90-ih let izvedeni dve multicentrični raziskavi faze III: evropska EORTC 22931 in ameriška RTOG 9501 (8, 9). V obeh raziskavah je dodatek cisplatina statistično pomembno izboljšal lokoregionalno kontrolo ($P=0,007$ oz. $P=0,01$) in preživetje brez ponovitve bolezni (v obeh primerih $P=0,04$), v EORTC raziskavi tudi celostno preživetje ($P=0,02$). Združena analiza obeh raziskav je omogočila prepoznavo skupin bolnikov, pri katerih je bila dobrobit kombiniranega zdravljenja največja (10). To so bili bolniki po neradikalni operaciji in tisti s prizadetimi področnimi bezgavkami, pri katerih je karcinomsko tkivo preraščalo kapsulo bezgavk; pri ostalih med obema terapevtskima skupinama ni bilo nikakršnih razlik (razen v večji toksičnosti pooperativne RT-KT kot same RT). Rezultati teh dveh raziskav so služili kot dokaz ravni I.A za uvedbo sistemske terapije v pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom glave in vratu ter visokim tveganjem za lokalno in/ali področno ponovitev bolezni.

Uvajanje novih tehnologij

Uvajanje novih tehnoloških rešitev na področju RT v klinično okolje – z redkimi izjemami –ni pogojeno z rezultati randomiziranih primerjav njihove terapevtske ali drugačne učinkovitosti.

Primerjave razporeditve doze v obsevanem tkivu. Prednosti volumetrične modulirane ločne terapije (VMAT) pred intenzitetno moduliranim obsevanjem s statičnimi polji (IMRT) so bile dognane v raziskavah, v katerih so avtorji za vsakega bolnika izdelali po dva obsevalna načrta (enega za vsako izmed obsevalnih tehnik) ter ju primerjali glede na različne dejavnike: dozno pokritost tarče, konformnost izodozne razporeditve, stopnjo zaščite zdravih tkiv/organov v okolici tumorja, čas trajanja obsevanja in število izsevanih monitorskih enot (11). Ugotovili so, da se glede prvih treh postavk tehniki med seboj bistveno ne razlikujeta (izjema je obsevanje organov v medenici, kjer je zaščita zdravih tkiv pri VMAT pomembno boljša kot pri IMRT). Pomembni prednosti VMAT pred IMRT sta krajši čas obsevanja (kar zmanjšuje verjetnost, da se bo bolnik med obsevanjem premaknil) ter nižje število monitorskih enot (tj. manjša dozna obremenitev zdravih tkiv v okolici tarče), kar močno zvišuje terapevtsko učinkovitost VMAT ter zanesljivo upraviči nakup ustrezne opreme.

Ocena toksičnega profila. O rezultatih randomizirane primerjave konvencionalnega 3-dimenzionalnega konformnega obsevanja (3D-CRT) z IMRT pri 94 bolnikih z oro- ali hipofaringealnimi ploščatoceličnim karcinomom so poročali Nutting in sod. (raziskava PARSORT – PARotid-SParing RadioTherapy) (12). Avtorji so testirali hipotezo, da IMRT (ki zmanjšuje dozo na parotidni žlezi) znižuje incidenco kserostomije. V skupini, obsevani z IMRT, je bila incidenca kserostomije stopnje ≥ 2 (po lestvici LENT SOMA) tako po 12 kot 24 mesecih sledenja statistično značilno nižja kot v kontrolni skupini (38 % : 74 %, $P=0,0027$; 29 % : 83 %, $P<0,0001$). Glede drugih poznih učinkov zdravljenja, lokoregionalne kontrole bolezni ali celostnega preživetja bolnikov po 24 mesecih sledenja med skupinama ni bilo nikakršnih razlik. Avtorji zaključujejo,

da IMRT učinkovito znižuje incidenco kserostomije in omogoča (zaradi dovolj nizkih doz na parotidni žlezi) obnovo žlezne funkcije po RT, česar pri 3D-CRT ni bilo zaslediti. Zato je IMRT pri bolnikih z rakom v področju glave in vratu brez dvoma najprimerjši način zdravljenja.

Vprašanje kakovosti v radioterapiji

Zlasti v zadnjem obdobju, ko je s široko uporabo visoko konformnih tehnik verjetnost, da zgrešimo tarčo oz. s (pre)visoko dozo obsevamo zdravo tkivo/organe v njeni okolici, večja, je vprašanje kakovosti v RT postalo eno ključnih. Kakovost je možno nadzirati na več ravneh, kot so: dozimetrične in mehanske lastnosti obsevalnih naprav in sistemov; zanesljivost slikovne informacije o obsegu bolezni; dozimetrične značilnosti obsevalnega načrta; preverjanje natančnosti vsakodnevnega obsevanja (»ciljanja«). Na pomen kakovosti v RT so opozorili Peters in sod., ki so z gledišča kakovosti izvedene RT ponovno analizirali rezultate prospektivne randomizirane raziskave faze III TROG 02.02 (z 818 vključenimi bolniki) (13). Prva analiza rezultatov te raziskave sicer ni potrdila večje učinkovitosti eksperimentalne terapije (dodatek tirapazemina – agensa, ki je selektivno toksičen za hipoksičnih celice – RT-KT s cisplatinom) glede na standard (RT-KT s cisplatinom) (14). Ko so Peter in sod. razvrstili bolnike glede stopnje odklona(ov) od zahtevanih kakovostnih standardov (pravilnost označitve tarč, višina dosežene doze na posamezne tarče, celoten čas RT), sta bila deleža lokoregionalne kontrole in celostnega preživetja statistično značilno nižja v skupini z večjimi odkloni (takimi, ki bi lahko pomembno vplivali na kontrolo bolezni) kot v ostalih skupinah. Primerjava, v katero so bili vključeni samo bolniki z »ustrezno« RT, je pokazala mejno značilno boljše (RO 0,74, P=0,067) preživetje brez lokalne oz. regionalne ponovitve bolezni v eksperimentalni skupini. Avtorji so našli tudi zvezo med deležem bolnikov z »neustrezno« RT in številom bolnikov, ki jih je v raziskavo vključil posamezen center (<5 bolnikov – 29,8 %, ≥20 bolnikov – 5,4 %).

Zaključek

Raziskovalno delo, še posebej multicentrične raziskave faze III in metaanalize, ima tudi v RT osrednjo vlogo pri preverjanju tako temeljnih radiobioloških predpostavk kot novih terapevtskih konceptov in tehnologij. V zadnjem času je bila prav skozi raziskovalno delo izpostavljena ključna vloga kakovosti izvedene RT na rezultate samih raziskav, kar bo nedvomno vplivalo na načrtovanje vseh pomembnejših raziskav, v katerih bo udeležena RT.

Viri in literatura

1. Eich HT, Kriz J, Müller RP. Evolution of radiation therapy within the German Hodgkin Study Group Trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1073-9.

2. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
3. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberg W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
5. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
6. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33:1752-8.
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
8. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA 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.
10. Bernier J, Cooper JS, van Glabbeke M et al. 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. Peterlin P, Kuduzović E, Strojani P. VMAT – volumetrična modulirana ločna terapija. *Onkologija* 2012 (v tisku).
12. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-36.
13. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results for TROG 02.02. *J Clin Oncol* 2010; 26: 2996-3001.
14. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2989-95.