



RADIOTERAPIJA RAKA GLAVE IN VRATU

asist. Gaber Plavc, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: gplavc@onko-i.si

Povzetek

Radioterapija je eden treh stebrov zdravljenja rakov glave in vratu. Začetki segajo v konec 19. stoletja, vsa dosedanja spoznanja pa danes omogočajo uspešno zdravljenje ob sprejemljivi toksičnosti. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami lahko pri sluzničnih karcinomih glave in vratu v zgodnjih stadijih dosežemo popolno lokalno kontrolo bolezni, medtem ko je pri lokoregionalni bolezni obsevanje pogosto edino zdravljenje, ki prinaša možnost ozdravitve. V prihodnosti lahko ob tehničnem napredku, kot sta uporaba adaptivnega pristopa k obsevanju in uporaba visokoenergijskih delcev z ugodnejšimi fizikalnimi lastnostmi, ter predvsem ob napredku v razumevanju mehanizmov občutljivosti na obsevanje pričakujemo nadaljnje pomembne korake k izboljšanju uspehov radioterapije ob nespremenjeni ali celo zmanjšani toksičnosti.

Ključne besede: rak glave in vratu, radioterapija, obsevanje

Uvod

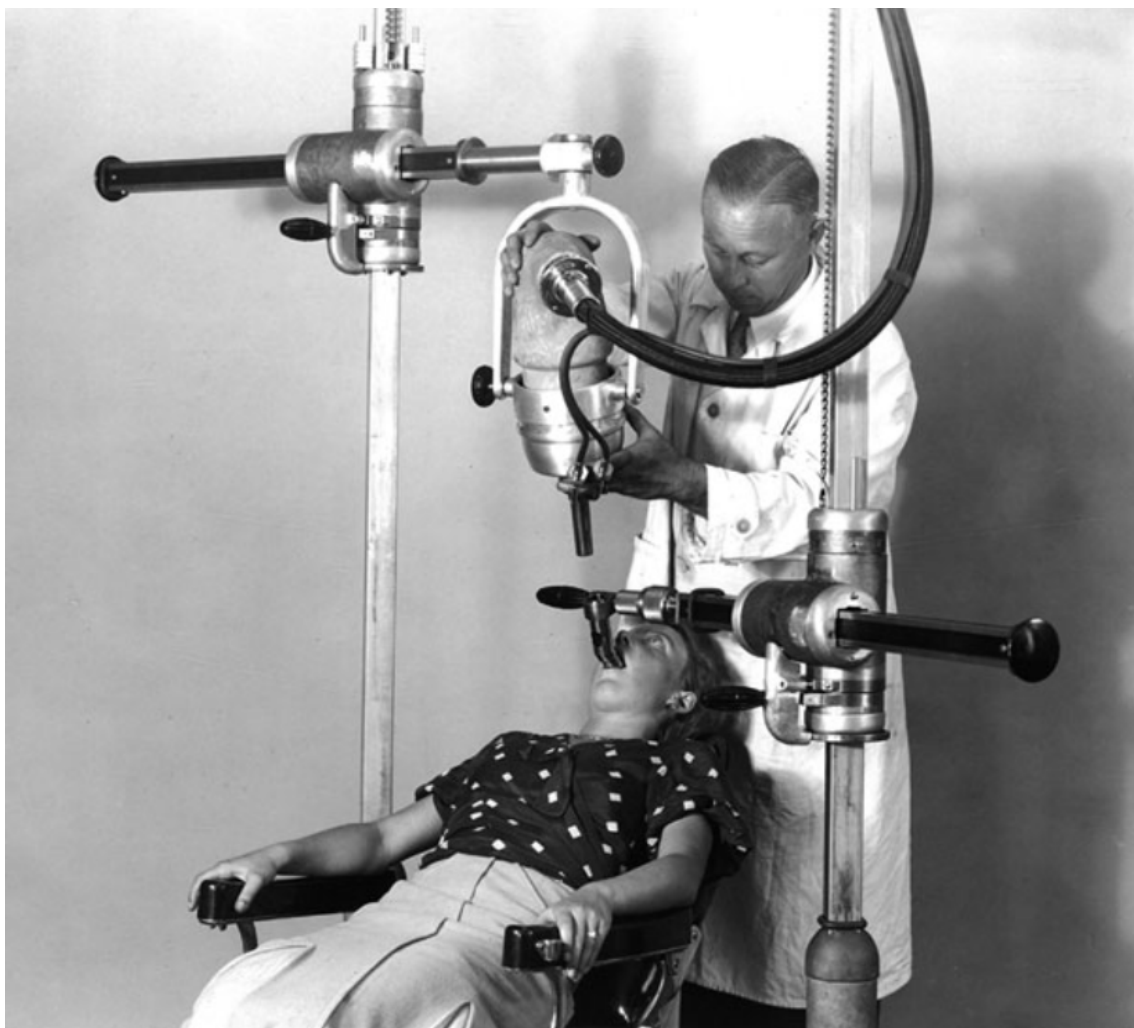
Radioterapija ima ključno vlogo pri zdravljenju raka glave in vratu. Indicirana je kot samostojna terapija pri začetnih stadijih in v kombinaciji s kemoterapijo, operacijo ali obojim v napredovalih stadijih bolezni. Napredek na področju zdravljenja rakov glave in vratu je v zadnjih desetletjih omogočil izboljšanje izidov zdravljenja, pri radioterapiji pa predvsem ugodnejši terapevtski indeks. Kljub temu obsevanje rakov glave in vratu spremlja visoka stopnja akutnih in poznih stranskih učinkov, poleg tega se še vedno pri približno 50 % bolnikov z lokoregionalno napredovalo boleznijo ta ponovi. Namen pričujočega prispevka je opisati zgodovinski razvoj radioterapije, na kratko pojasniti mehanizem delovanja, predstaviti klinično učinkovitost obsevanja in ponuditi vpogled v trenutne smeri razvoja na področju zdravljenja rakov glave in vratu z obsevanjem.

Mehanizem

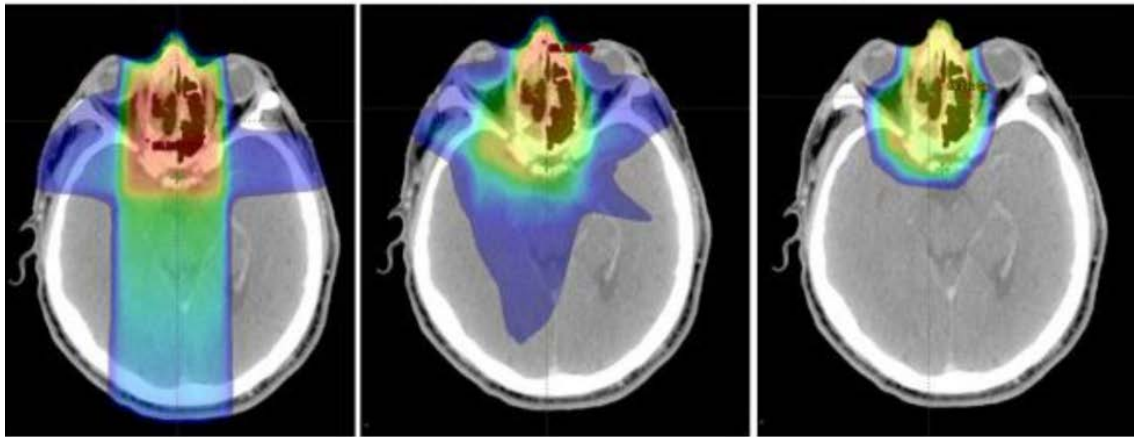
Ionizirajoče sevanje povzroča obsevalne poškodbe, ki so posledica ekscitacije in ionizacije atomov ter molekul. Za biološko učinkovitost radioterapije z namenom uničenja rakavih celic je najpomembnejša poškodba deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je lahko neposredna ali posredna. Pri prvi sevanje deluje na DNK neposredno, pri drugi pa pride do poškodbe posredno, in sicer prek reakcij, ki jih povzročajo visoko reaktivni, a kratko živeči (okoli 10^{-10} s) prosti radikali. Pomemben delež poškodb DNK, povzročenih z ionizirajočim sevanjem nizke gostote, nastane posredno kot posledica delovanja hidroksilnih radikalov, ki nastanejo ob radiolizi vode (1). Zdrave celice imajo v nasprotju z rakavimi večjo možnost poprave subletalnih poškodb, kar izkoriščamo pri uporabi tako imenovanega frakcioniranega obsevanja. Pri tem med posameznimi odmerki obsevanja zdravim celicam omogočimo, da delno popravijo poškodbe svoje DNK. To je osnovni pristop k povečanju terapevtskega indeksa za izboljšanje kontrole bolezni ob hkratnem zmanjšanju predvsem poznih neželenih učinkov obsevanja. Poleg danes uveljavljenih shem frakcioniranja je zgodovinski razvoj pomembno izboljšal tudi konformnost obsevalnih tehnik.

Zgodovina

Prvo poročilo o zdravljenju raka glave in vratu z obsevanjem sega v leto 1897, to je le dobro leto po odkritju X-žarkov. Pri bolniku s karcinomom nazofarinksa je obsevanje omililo bolečino. Le nekaj let zatem pa so pri bolniku s karcinomom grla z obsevanjem že dosegli dveletno preživetje. Prvi pravi uspeh pri zdravljenju lokaliziranega karcinoma grla z obsevanjem brez hujših neželenih učinkov pa je bil opisan okoli leta 1928, ko so izpopolnili takratno tehniko brahiradioterapije, pri kateri so v grlo začasno vstavili palčke radija (2). V prihodnjih desetletjih se je s tehničnim razvojem virov ionizirajočega sevanja, metod obsevanja in razvojem diagnostike ter potrditve pravilne lege bolnikov med obsevanjem pomembno izboljšal terapevtski indeks (sliki 1 in 2).



Slika 1. Prikaz obsevanja intraoralnega tumorja z X-žarki (ok. 1930, Charité, Berlin) (3)



Slika 2. Primerjava razporeditev obsevalnih doz med 3D konformno radioterapijo (levo), intenzitetno modulirano radioterapijo (sredina) in intenzitetno modulirano protonsko terapijo (desno)

Uspešnost

Odgovor na obsevanje se med karcinomi v različnih delih zgornjih dihalih in prebavil precej razlikuje, močno pa je odvisen tudi od histologije in seveda bremena bolezni.

Pri karcinomi nosnega dela žrela, kjer je že od petdesetih let prejšnjega stoletja primarno zdravljenje nekirurško, z obsevanjem pri različnih stadijih dosežemo 70- do 90-odstotno lokoregionalno kontrolo bolezni. V predelu nosne votline in obnosnih votlin je primarno zdravljenje z obsevanjem z namenom ozdravitve pretežno indicirano pri karcinomi nosnega preddvora, kjer s tem dosežemo lokalno kontrolo pri različnih T-stadijih v razponu 50–95 %. Pri karcinomi ustne votline so rezultati zdravljenja z intersticijsko brahiradioterapijo pri nizkih stadijih primerljivi s kirurgijo (90-odstotna lokalna kontrola pri 5 letih), a je v tem predelu večinoma priporočljiv kirurški pristop. Pri karcinomi orofarinksa je poleg stadija izrednega pomena tudi etiologija karcinoma, predvsem v bazi jezika in v tonzilarni loži, saj so karcinomi, povezani s humanim papilomavirusom (HPV), veliko bolj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Glede na stadij in povezanost s HPV je po obsevanju pričakovana petletna lokalna kontrola bolezni v 50–95 %. Pri karcinomi glotisa in supraglotisa, kjer je prednost zdravljenja z obsevanjem predvsem v možnosti ohranitve organa, se petletna lokalna kontrola bolezni po obsevanju giblje od 40–80 % (T3–4) do 70–

95 % (T1–2). Izid zdravljenja je pri karcinomih spodnjega dela žrela pričakovano slabši, a tudi tu lahko pri začetnih stadijih z obsevanjem dosežemo relativno dobro kontrolo bolezni. Pri karcinomih posteriorne stene spodnjega dela žrela stadija T1–2 lahko pričakujemo 74- do 100-odstotno petletno lokalno kontrolo in pri karcinomih piriformnega sinusa stadija T1–2 tudi več kot 85-odstotno lokoregionalno kontrolo, kadar bolezen ni napredovala v področne bezgavke (4, 5).

Prihodnost in zaključek

Za izboljšanje terapevtskega indeksa pri obsevanju rakov glave in vratu je danes na voljo več pristopov, med katerimi sta najpomembnejša adaptivna radioterapija, pri kateri se obsevalni načrti prilagajajo spremembam bolnikove anatomije in velikosti tumorja med samim obsevanjem, ter uporaba protonskega obsevanja, pri čemer fizikalne lastnosti visokoenergijskih protonov omogočajo konformnejše obsevanje (6). Na drugi strani pa potekajo intenzivne raziskave na področju molekularnih analiz z namenom napovedati odziv tumorjev in zdravih tkiv na obsevanje in s tem omogočiti ustreznejšo izbiro bolnikov za zdravljenje z obsevanjem (7). V prihodnje tako lahko pričakujemo pomembne premike na tem področju, kjer pa je že zdaj radioterapija poleg kirurgije in sistemske terapije eden treh stebrov zdravljenja.

Literatura

1. Korošec P, Anžič M, Češnjegar M, et al. Pomen hipoksije pri obsevanju. *Onkologija* 2015;19:4–12.
2. Lederman M. Panel discussion: the historical development of laryngectomy. VI. History of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx, 1896–1939. *Laryngoscope* 1975;85:333–53.
3. Heilmann HP. History of radiation oncology. In: Brady LW, Yaeger TE (eds). *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013:314–25.
4. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al (eds). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer, 2019.
5. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, et al. Radiation oncology for head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;31:31–8.
6. Chargari C, Magne N, Guy JB, et al. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: Overview of a century. *Cancer Treat Rev* 2016;45:58–67.
7. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18:e266–73.