Cyberknife boost 5–10 Gy u lokálně pokročilých karcinomů nazofaryngu

Cyberknife boost 5–10 Gy for advanced nasopharyngeal cancer

Čermáková Z.^{1,2}, Cvek J.¹, Knýbl L.¹, Skácelíková E.¹, Paračková T.^{1,3}

¹ Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

² Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU, Ostrava

³ Onkologická klinika LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Nazofaryngeální tumory jsou v našich zeměpisných šířkách vzácným onemocněním. Kvůli anatomickým poměrům a špatné operabilitě je jako primární léčebná modalita využívána radikální radioterapie s chemoterapií nebo bez ní. Vzhledem k očekávanému dlouhodobému přežití jsou hledány cesty ke zvýšení lokální kontroly za únosné toxicity léčby.

Soubor pacientů a metody: Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava bylo v letech 2010–2014 léčeno 14 pacientů s pokročilým nemetastatickým spinocelulárním karcinomem nazofaryngu stadia II–IVa. Jedenáct (79 %) pacientů bylo léčeno dávkou 70 Gy na primární tumor a postižené lymfatické uzliny normofrakcionovaně (à 2 Gy) a 56 Gy (à 1,6 Gy) na elektivní lymfatické uzliny technikou radioterapie s modulovanou intenzitou s integrovaným konkomitantním boostem. Tři (21 %) pacienti z důvodů komplikací nebo celkového stavu ukončili radioterapii dříve. Devět (64 %) pacientů bylo ozářeno s konkomitantní chemoterapií a 6 (43 %) pacientů dále podstoupilo adjuvantní chemoterapii. Čtrnáct (100 %) pacientů do měsíce od radikální radioterapie absolvovalo cyberboost na oblast primárního tumoru a metastatických lymfatických uzlin, 5 (36 %) nemocných 5 Gy v 1 frakci a 9 (64 %) nemocných 10 Gy ve 2 frakcích.

Výsledky: Z 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů. Dva (14 %) pacienti měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, u 1 byla konstatována lokální progresse s generalizací za 18 měsíců a u druhého pacienta za 13 měsíců. Jeden pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisí onemocnění. Průměr 24,6 měsíce do progresse. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů za akceptovatelné akutní i pozdní toxicity. **Závěr:** Stereotaktický boost po absolvování komplexního radiačního programu, s přidáním konkomitantní a adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, přináší dobrou lokální kontrolu a 5leté přežití za uspokojivé toxicity léčby.

Klíčová slova

cyberknife – karcinomy nazofaryngu – cyberboost – stereotaktické ozáření – ozáření hlavy a krku

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2016.

Supported by MH CR – DRO – FNOs/2016.

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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

MUDr. Zuzana Čermáková

Klinika onkologická

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: zuzana.cermakova2@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 10. 2019

Přijato/Accepted: 12. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020560

Summary

Background: Nasopharyngeal tumors are a rare disease in our latitudes. Due to anatomical conditions and poor operability, radical radiotherapy with or without chemotherapy is used as a primary treatment modality. Due to the unsatisfactory treatment outcomes, ways to intensify the therapy and increase the curable potential under tolerable toxicity are sought. **Patients and methods:** Fourteen patients with advanced nasopharyngeal non-metastatic squamous cell carcinoma, stage II–IVa, were treated at the Department of Oncology of the University Hospital Ostrava in 2010–2014. Eleven (79%) patients were treated with 70 Gy per primary tumor normalized (2 Gy) and affected lymph nodes and with 56 Gy (à 1,6 Gy) for elective lymph nodes by intensity modulated radiotherapy with integrated concomitant boost. Three (21%) patients completed radiotherapy earlier due to complications or general condition. Nine (64%) patients were exposed to concomitant chemotherapy and 6 (43%) received adjuvant chemotherapy. Fourteen (100%) patients underwent cyberboost in the primary tumor and affected lymph nodes (if any) area within a month of radical radiotherapy, five (36%) patients received 5 Gy in one fraction and nine (64%) patients received 10 Gy in 2 fractions. **Results:** Out of the 14 patients, local complete remission was achieved in 10 (71%) of them after the treatment. Two (14%) patients had a post-treatment local finding as stationary, local progression with generalization occurred in one case at 18 months and in another patient at 13 months. In one patient with complete remission after the primary treatment, distant metastasis occurred in 43 months at the time of local complete remission of the disease. The average time to progression was 24.6 months. Five (64%) patients achieved 5-year survival with satisfactory toxicity of treatment. **Conclusion:** Stereotactic boost after a comprehensive radiation program, with or without addition of concomitant and adjuvant chemotherapy, provides good local control and 5-year survival with satisfying toxicity of the treatment.

Key words

cyberknife – nasopharyngeal carcinoma – cyber-boost – stereotactic radiation – head and neck radiation therapy

Úvod

Nazofaryngeální tumory jsou v našich zeměpisných šířkách poměrně vzácnou diagnózou, největší prevalenci mají v jihovýchodní Asii a severní Číně, kde je jejich výskyt endemický [1]. Podle dat Národního onkologického registru byla v roce 2016 incidence karcinomu nazofaryngu v ČR 0,49 případu na 100 000 obyvatel za rok, mortalita 0,26 případu na 100 000 obyvatel za rok. V Moravskoslezském kraji byla incidence 0,66 a mortalita 0,41 na 100 000 obyvatel za rok. Mezi rizikové faktory patří mužské pohlaví, nikotinismus, etylismus a infekce virem Epstein-Baarové. Vzhledem k anatomickým poměrům a dobré radiosenzitivitě je hlavní léčebnou modalitou radikální radioterapie, dle stadia a klinického stavu a komorbidit pacienta s konkomitantní a adjuvantní chemoterapií na bázi platinového derivátu nebo bez ní, která ale zvyšuje toxicitu léčby. Pacienti s lokálně pokročilým (T3 a T4) karcinomem léčení pouze radioterapií mají kumulativní incidenci perzistence primárního tumoru 13 % a 10leté přežití bez lokální recidivy 61 % [2], přičemž je lokální odpověď na primární radioterapii silným prediktivním faktorem [3]. Díky radioterapii s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) je dnes dosaženo dobré dávkové distribuce pomocí 3D konformního plánování, dobré lokální kontroly a uspokojivé toxicity léčby. Díky IMRT je možné ozá-

řit primární tumor dávkou 70 Gy, dále je již limitováno dávkou na kritické orgány a velikostí ozařované plochy. K navýšení dávky na tumor s ohledem na okolní rizikové orgány je historicky používána intrakavitární brachyterapie, která disponuje vysokým spádem dávky a krátkým časem ozáření [4]. Kombinací těchto metod obdrží primární tumor maximální dávku záření s únosnou toxicitou. Nové techniky stereotaktického ozáření dnes nahrazují poněkud zastaralou intrakavitární brachyterapii, kdy je možné aplikovat kumulativní dávku až 80 Gy na primární tumor. Díky radiosenzitivitě koreluje výška radiační dávky s úspěšností lokální kontroly onemocnění [5].

Soubor pacientů

Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava bylo v letech 2010–2014 léčeno 14 pacientů s pokročilým nemetastatickým spinocelulárním karcinomem nazofaryngu stadia II–IVa podle TNM klasifikace dle International Union Against Cancer, 7. edice. Byli léčeni radikální radioterapií s konkomitantní a adjuvantní chemoterapií nebo bez ní a stereotaktickým boostem na oblast primárního tumoru. Čtyři (29 %) ženy, 10 (71 %) mužů, věkový medián 65 let, průměr 60 let (24–77 let). Všichni pacienti podstoupili probatorní excizi s verifikací lokálně pokročilého spinocelulárního tumoru nazofaryngu. Podepsali informovaný souhlas s radioterapií, chemoterapií a zpracováním údajů ve

studiích. Pacienti podstoupili standardní stagingové vyšetření – endoskopické vyšetření s histologickou verifikací, výpočetní tomografii (computed tomography – CT) krku, rentgen srdce a plic, ultrazvuk břicha, fakultativně magnetickou rezonanci krku, celotělové vyšetření pozitronovou emisní tomografií / výpočetní tomografií (PET/CT), CT plic a břicha. Tři (22 %) pacienti ve stadiu II onemocnění, osm (56 %) ve stadiu III a tři (22 %) ve stadiu IV. Medián velikosti tumoru (gross tumor volume – GTV) 55 cm³, průměr 57,2 cm³ dle CT.

Radioterapie

Jedenáct (79 %) pacientů bylo léčeno dávkou 70 Gy jak na primární tumor normofrakcionovaně (à 2 Gy), tak na postižené lymfatické uzliny a 56 Gy (à 1,6 Gy) na elektivní lymfatické uzliny (II.–V. skupina) technikou IMRT s integrovaným konkomitantním boostem na primární tumor a makroskopicky metastatické lymfatické uzliny krku. Tři (21 %) pacienti kvůli komplikacím nebo celkovému stavu ukončili radioterapii dříve z důvodu hematotoxicity, plicní embolie a celkového stavu (64, 60, 50 Gy na primum a 51, 54 a 50 Gy na spádové lymfatické uzliny). GTV zahrnoval primární tumor a postižené lymfatické uzliny, s izometrickým 7mm lemem na klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) CTV2 a 3mm lemem na plánovací cílový objem (planning

target volume – PTV) PTV2 izometricky. CTV1 zahrnovalo elektivní krční lymfatické uzliny vč. CTV2, s lemem 3 mm na PTV1 izometricky. Požadavek na maximální dávku (Dmax) míchy do 48 Gy byl splněn ve všech případech. Jako rizikové orgány byly zakresleny mozkový kmen, mícha, chiasma, optické nervy, parotidy, oči, dutina ústní, trachea, hltan, hrtan. Hodnota radiace na tyto orgány byla minimalizována na nejnižší možnou. Devět (64 %) pacientů bylo ozářeno konkomitantní chemoterapií cisplatinou týdně 35–40 mg/m² (8 pacientů, 56 %) nebo à 3 týdny 100 mg/m² (1 pacient, 7 %), 6 (43 %) dále podstoupilo adjuvantní dvojkombinaci chemoterapie s cisplatinou 80–100 mg/m² 1. den a 5-fluorouracilem 1 000 mg/m² 1.–4. den à 4 týdny. Čtrnáct (100 %) pacientů absolvovalo do 4 týdnů od primární radioterapie stereotaktický boost na primární tumor, 5 (36 %) 5 Gy v 1 frakci a 9 (64 %) 10 Gy ve 2 frakcích. Stereotaktické bezrámové

Obr. 1. Stereotaktický boost karcinomu nazofaryngu.

GTV červeně, PTV oranžově, lem GTV = PTV 2 mm. Rizikový orgán – mozkový kmen (modře). GTV – původní rozsah tumoru, PTV – plánovací cílový objem

ozáření bylo provedeno pomocí 6D skull (8 pacientů, 56 %) nebo Xsight spine (6 pacientů, 44 %) trekování. Jako GTV

byl zakreslen perzistující lokální tumor s eventuální metastatickou lymfadenopatií s lemem 2 mm na PTV (obr. 1).

Obr. 2. Stereotaktický boost karcinomu nazofaryngu.

GTV červeně, PTV oranžově, lem GTV = PTV 2 mm. Rizikový orgán – mozkový kmen (modře). Izodózy – místa se stejnou hodnotou dávky v procentech, distálně od GTV se snižují (ostatní barvy).

GTV – původní rozsah tumoru, PTV – plánovací cílový objem

Graf. 1. Celkové přežití pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým nazofaryngeálním karcinomem.

Medián na izodózu 80 %, průměr 78 % (64–81 %) (obr. 2). Ozařovací čas, medián i průměr 30 min.

Výsledky

Ze 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů, 2 (14,5 %) pacienti se po léčbě do našeho zdravotnického zařízení již nedostavili a nebyli dále dispenzarizováni. Dva (14,5 %) pacienti měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, u 1 byla konstatována lokální progresse s generalizací za 18 měsíců a u druhého pacienta za 13 měsíců. Jeden pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisi onemocnění. Průměr 24,6 měsíce do progresse. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů, stav trvá i k datu 1. 7. 2019 (graf 1), u 4 (29 %) zemřelých byla příčinou smrti generalizace nazofaryngeálního karcinomu, u 1 (7 %) příčina neznámá. Radiační toxicita byla hodnocena ošetřujícím onkologem týdně do zotavení podle kritérií RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Za akutní toxicitu byla považována ta, která vznikla během léčby a 90 dní po ní, dále pak byla toxicita pozdní. Po ozaření trpělo 10 (71 %) pacientů akutní kožní toxicitou 1. a 4. stupně (29 %) pacienti

toxicitou stupně II. Akutní slizniční toxicitou stupně I trpělo 5 (36 %) pacientů a stupně II 9 (64 %) pacientů. Toxicitou hltanu stupně I trpěli 3 pacienti (22 %), stupně II 6 pacientů (43 %) a stupně III 2 (14 %) pacienti. Toxicitou slinných žláz stupně I trpěli 2 (14 %) pacienti a stupně II 4 (14 %) pacienti. Pozdní toxicitu nešlo u 2 (14 %) pacientů vypadlých z dispenzarizace zhodnotit. Pozdní toxicitou na kůži stupně I trpělo 7 (50 %) nemocných, stupně I na sliznicích 4 (29 %), stupně I na slinných žlázách 4 (29 %) a stupně I na hltanu 1 (7 %). Dva (14 %) lidé trpí poradiačním trizmem.

Diskuze

Vzhledem k dobrým výsledkům onkologické léčby nazofaryngeálního tumoru je motivací maximalizace lokální kontroly při dlouhodobém přežití. Le et al [6] konstatují u 45 pacientů stadia II–IV nemetastatického tumoru nazofaryngu, léčených 66 Gy normofrakcionovaně se stereotaktickým boostem 7–15 Gy v 1 frakci s chemoterapií nebo bez ní, 3leté celkové přežití 75 % a lokální kontrolu 100 %, za standardní akutní toxicity. Kromě standardní pozdní toxicity nezhoršující kvalitu života pacienta stojí za zmínku 4 pacienti s přechodnou kraniální neuropatií, 1 s retinopatií a 3 asymptomatické nekrózy temporálního laloku u pokročilých tumorů s in-

trakraniální expanzí. Co et al [7] provedli metaanalýzu studií od roku 2000, ve které zhodnotili poléčebné výsledky 2 145 pacientů s nemetastatickým nazofaryngeálním tumorem léčených eskalovanou dávkou > 70 Gy na tumor pomocí brachyterapie, stereotaktického ozaření nebo konvenční radioterapie s integrovaným boostem, necelá polovina s chemoterapií. Třileté přežití ani lokální kontrola nebyly eskalací dávky signifikantně zvýšeny, signifikantně vyšší 5letá lokální kontrola byla konstatována u pacientů, kteří absolvovali radioterapii bez chemoterapie. S eskalací dávky nebyla navýšena poradiační toxicita. Podle Hara et al [8] z 82 pacientů stadia II–IV předléčených 66 Gy a následně stereotaktickým boostem 7–15 Gy v 5letém období: bez lokální progresse 98 %, 83 % kontrola metastáz lymfatických uzlin, 68 % vzdálených metastáz, 68 % kontrola celkového relapsu a celkové přežití 69 %. Ze závažných pozdních toxicit postihla 3 pacienty retinopatie, 1 aneurysma karotidy, 8 asymptomatických a 2 symptomatické nekrózy temporálního laloku, z těchto 10 pacientů mělo 9 pokročilý tumor T4. V našem souboru 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů. Dva (14,5 %) měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, 1 pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisi onemocnění. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů, stav trvá i k datu 1. 7. 2019. Stereotaktickým boostem je možno zvýšit kumulativní radiační dávku na tumor na 80 Gy za cenu únosné toxicity léčby. Pacienti musejí být poučeni o nutnosti intenzivní péče o ozařované pole během radioterapie, toxicita se zvyšuje s přidáním chemoterapie [9]. V našem souboru pacientů, kteří obdrželi boost 5 Gy v 1 frakci nebo 10 Gy ve 2 frakcích, nebyla konstatována závažná toxicita léčby. Slabou stránkou studie je malý vzorek pacientů, data budou nadále shromažďována a průběžně analyzována. Na základě našich zkušeností konstatujeme, že stereotaktický boost po absolvování komplexního radiačního programu, s přidáním konkomitantní a adjuvantní chemoterapie nebo bez ní dle fyzických možností

pacienta, přináší dobrou lokální kontrolu a 5leté přežití za uspokojivé toxicity léčby.

Literatura

1. Flores AD, Dickson RI, Riding K et al. Cancer of the nasopharynx in British Columbia. *Am J Clin Oncol* 1986; 9(4): 281–291. doi: 10.1097/00000421-198608000-00002.
2. Lee AW, Poon YF, Foo W et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2): 261–270. doi: 10.1016/0360-3016(92)90740-9.
3. Toya R, Murakami R, Saito T et al. Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: the predictive value of interim survival assessment. *J Radiat Res* 2016; 57(5): 541–547. doi: 10.1093/jrr/rrw038.
4. International Atomic Energy Agency. Implementation of high dose rate brachytherapy in limited resource settings. Vienna: IAEA 2015.
5. Yan JH, Xu GZ, Hu YH et al. Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma: II. results of prospective randomized trial on booster dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(2): 295–298. doi: 10.1016/0360-3016(90)90092-x.
6. Le QT, Tate D, Koong A et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603001172#BIB7>.
7. Co LB, Agas RA, Jacinto JC et al. Radiotherapy dose escalation in the primary treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. [online]. Available from: <http://anpc.amegroups.com/article/view/4961/pdf>.
8. Hara W, Loo BW Jr, Goffinet R et al. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Oncol* 2008; 71(2): 393–400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.027.
9. Corvò R. Evidence- based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 156–170. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.002.