



Procjena terapijske tačnosti radioterapije karcinoma glave i vrata vođene kompjuterizovanom tomografijom konusnog snopa

Corresponding author: MA student, Armina Muratović¹

Koautori: Velda Smajlbegović², Enis Tinjak², Mirjana Ristanić Beros²

¹Fakultet Zdravstvenih Studija

²Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Klinika za onkologiju

DOI: <https://doi.org/10.48026/issn.26373297.2022.13.1.3>

APSTRAKT

Uvod: Karcinom glave i vrata, koji je većinom zastupljen kod muškaraca, čini 3-5% svih malignih oboljenja. Napretkom radioterapije omogućen je optimalniji pristup u liječenju karcinoma glave i vrata, sa poboljšanim ishodom liječenja. Primjena savremenih imidžing tehnika u verifikaciji preciznosti tretmana znatno je promijenila tok radioterapije u liječenju malignih bolesti u smislu eskalacije doze na ciljni volumen uz veću poštedu zdravih struktura. Svrha rada je dokazati značaj i ulogu slikovne verifikacije CBCT imidžing metodom u preciznosti liječenja i kontroli tumora tokom tretmana.

Materijal i metode: Istraživanje je provedeno prospektivno u trajanju od 6 mjeseci na Klinici za onkologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. U studiju je uključeno 30 pacijenata sa karcinomom glave i vrata, kod kojih je primjenom slikovne verifikacije CBCT-om uočen gubitak tjelesne težine ili promjena ciljnog volumena. Pacijenti su zračeni VMAT tehnikom na linearnom akceleratoru TrueBeam.

Rezultati: Rezultati istraživanja su pokazali da je većina pacijenata bila muškog spola (19), starije životne dobi, sa karcinom larinksa koji je bio prisutan u čak 11 ispitanika. Jači nusfekti bili su prisutni samo kod 3,33% pacijenata, a najzastupljenije neželjene reakcije bile su blaga promuklost, suhoća usta, zamor, otežano gutanje. Od ukupnog broja pacijenata, kod 16 pacijenata uočeno je smanjenje volumena targeta koji je inicijalno prosječno iznosio 80,16 cm³, dok je nakon prosječno 18 frakcija zračenja iznosio 77,58 cm³, što je sigifikanto statistički dokazano ($p=0,007$). Utvrđeno je smanjenje volumena lijeve parotidne žlijezde nakon reskeniranja u odnosu na inicijalnu vrijednost ($17.37\pm 7.55/16.93\pm 7.06$ cm³). Kod svih pacijenata na CBCT volumetrijskim slikama uočen je gubitak tjelesne težine.

Zaključak: Radioterapija karcinoma glave i vrata jedan je od učinkovitih modaliteta liječenja, koji može biti praćen određenim neželjenim reakcijama. Primjena IGRT-a na osnovu kompjuterizirane tomografije konusnog snopa (CBCT) uveliko doprinosi preciznoj isporuci propisane doze zračenja, uz smanjenu toksičnost tretmana.

Volumetrijski prikaz anatomskih struktura CBCT metodom omogućio je da se promijeni tok kursa radioterapije u smislu prilagođavanja PTV margina u toku tretmana, odnosno primjenu adaptivne radioterapije.

Ključne riječi: Karcinom glave i vrata, radioterapija, IGRT, CBCT, adaptivna radioterapija. Conclusion



UVOD

Karcinom glave i vrata čini 3-5% svih malignih oboljenja. Po statistici, 3-4 puta su više zastupljeniji kod muškaraca, međutim riziko faktori se povećavaju i kod žena, pa se statistika mijenja. Širom svijeta karcinom glave i vrata predstavlja oko 900.000 slučajeva i preko 400.000 smrtnih slučajeva godišnje (1). Radioterapija, kao jedna od modaliteta liječenja karcinoma glave i vrata, je metoda liječenja koja se može primjenjivati kao samostalna, ali i u kombinaciji sa hirurģijom i/ili kao takva može imati kurative efekte u liječenju tumora glave i vrata. Odluka o optimalnom liječenju zavisi od lokalizacije tumora i stadijuma bolesti (2). Napredne tehnike radioterapije karakterizira visoka usklađenost s volumenom tumora i strmi gradijenti doze kako bi se poštedjeli okolni zdravi organi. Ove tehnike zahtijevaju precizne definicije kliničkog ciljanog volumena (CTV) i tačnu procjenu, odnosno provjeru postavljanja pomoću slikovne verifikacije, koncepta koji se naziva terapija zračenjem vođena slikom (IGRT). Zbog promjene anatomije pacijenta u toku tretmana, kao što je gubitak tjelesne težine, dolazi do promjena gustine/volumena tkiva i skupljanja tumora tokom liječenja, što može rezultirati povećanom toksičnošću terapije. Ovo može dovesti do prekomjernog zračenja rizičnih organa/zdravih tkiva poput

parotidnih žlijezda, usne šupljine i kičmene moždine i nedostatka propisane doze na ciljani volumen sa značajnim rizikom od loko-regionalnog zatajenja (3). IGRT je evoluirao sa povećanim 2-dimenzionalnim (2D) i 3-dimenzionalnim (3D) slikovnim modalitetima dostupnim za procjenu geometrijske verifikacije. IGRT tehnike zasnovane na kompjuteriziranoj tomografiji konusnog snopa (CBCT) značajno smanjuju vrijeme postavljanja i omogućavaju 50% smanjenje kliničkog ciljnog volumena na PTV margine što bi moglo olakšati eskalaciju doze i poboljšano smanjenje toksičnosti (4). U svakodnevnoj kliničkoj praksi od slikovnih metoda ističe se kilovoltni (kV)-CBCT imidžing koji pruža uvid u mekotkivne strukture, odnosno u odnos terapijskog položaja pacijenta, lokalizacije ciljnog volumena i organa od rizika. Upotreba CBCT-a sa kV rendgenskim zracima (30-140kV) nudi superiornu rezoluciju u poređenju sa EPID-ima, te nudi visoku prostornu rezoluciju kao i kvantnu efikasnost. Može se koristiti za primjenu adaptivne radioterapije jer se dobiju vrijednosti CT broja (HU) i može se kalibrisati za korištenje u planiranju liječenja. CBCT ima potencijal da postane koristan alat za online ART jer pomaže da se lokalizira položaj tumora u 3D prikazu i registruju sve promjene u anatomiji tumora ili pacijenta tokom tretmana (5,6).

MATERIJAL I METODE

Svrha rada je dokazati značaj i ulogu slikovne verifikacije CBCT imidžing metodom u preciznosti liječenja i kontroli tumora tokom tretmana. Istraživanje je prospektivnog karaktera, sprovedeno na Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu, na Klinici za onkologiju, Odjel za radioterapiju, u periodu od decembra 2021. do jula 2022. godine. U istraživanje je uključeno 30 pacijenata, kod kojih je urađena slikovna verifikacija CBCT-om u svrhu provjere geometrijske preciznosti pri isporuci tretmana. Uslov za praćenje i analizu pacijenata predstavljala je verifikovana promjena u obimu tijela pacijenta ili volumenu targeta,

nakon čega je izvršeno ponovno skeniranje i konturisanje, te komparirane vrijednosti sa inicijalnim CT-om na kojem je urađen plan zračenja. Pacijenti su zračeni tehnikom volumetrijski modulirane lučne terapije (VMAT) na linearnom akceleratoru True Beam (Varian Medical Systems, Palo Alto).

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju primjene CBCT metode u verifikaciji preciznosti radioterapijskog tretmana regije glave i vrata analizirano je ukupno 30 pacijenata sa karcinomom regije glave i vrata.

Tabela 1. Spolna distribucija ispitanika

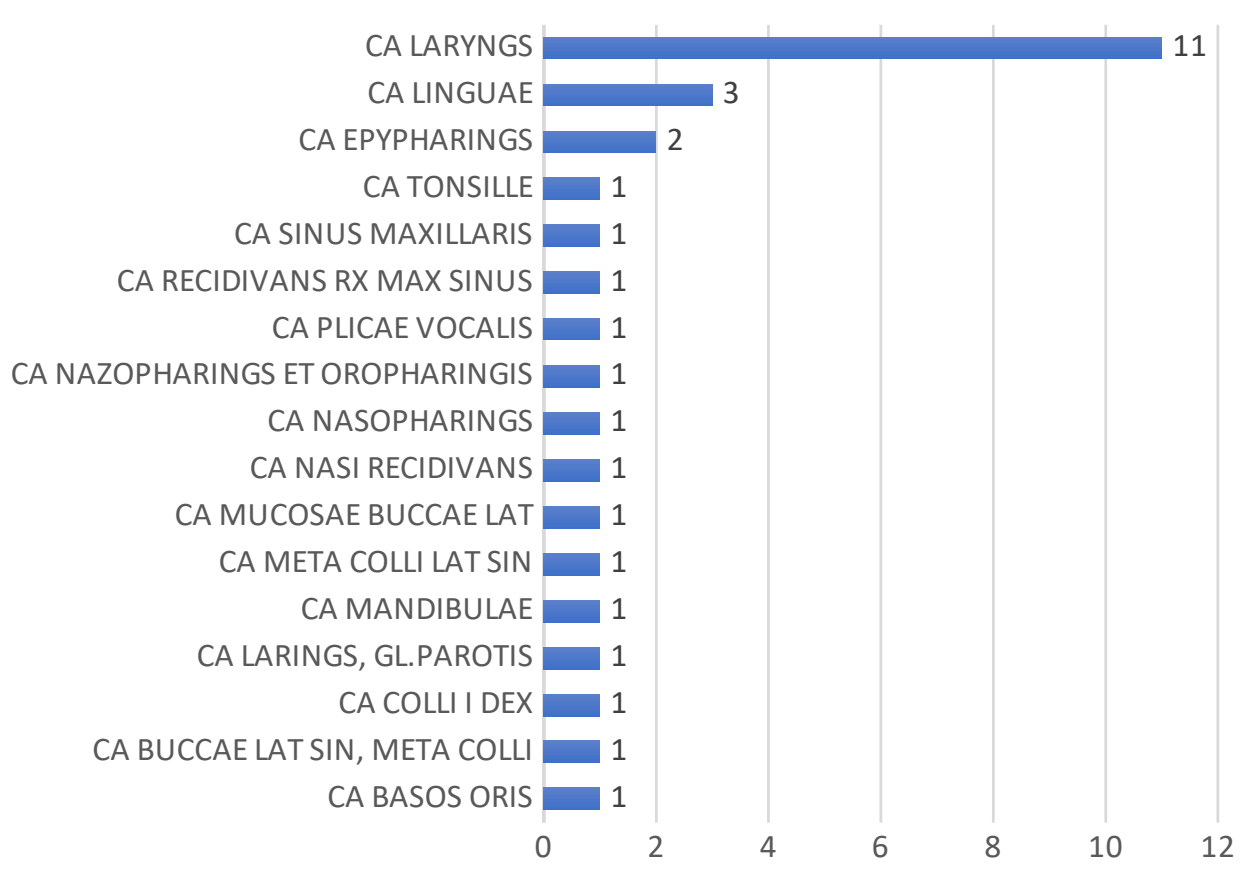
Spol ispitanika	Muški spol	Ženski spol	Ukupno
Broj/procent	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100%)

Analizom je utvrđeno da je od ukupnog broja ispitanika, 19 (63,3%) ispitanika bilo muškog spola i 11 (36,7%) ispitanika ženskog spola.

Tabela 2. Dobna analiza ispitanika

Spol	Dob
Muški spol	65,63±8,93
Ženski spol	54,73±14,89
P	0,0178
Ukupno	61,33±12,43

Analizom je utvrđeno da su ispitanici muškog spola bili značajno stariji od ispitanika ženskog spola (65,63±8,93 naspram 54,73±14,89). Utvrđena je statistički značajna razlika na nivou $p=0,0178$.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnozu

Utvrđeno je da je najučestalije oboljenje kod ispitanika, gdje je vršena CBCT verifikacija pri isporuci tretmana, bio karcinom laringsa, kod 11 (36,7%) ispitanika. Druga najučestalija dijagnoza je bio karcinom jezika, kod 3 (10%) ispitanika, a treće najučestalije oboljenje je bio karcinom epifaringa 2 (6,7%). Druge dijagnoze su utvrđene kod po jednog slučaja, odnosno po 3,3%.

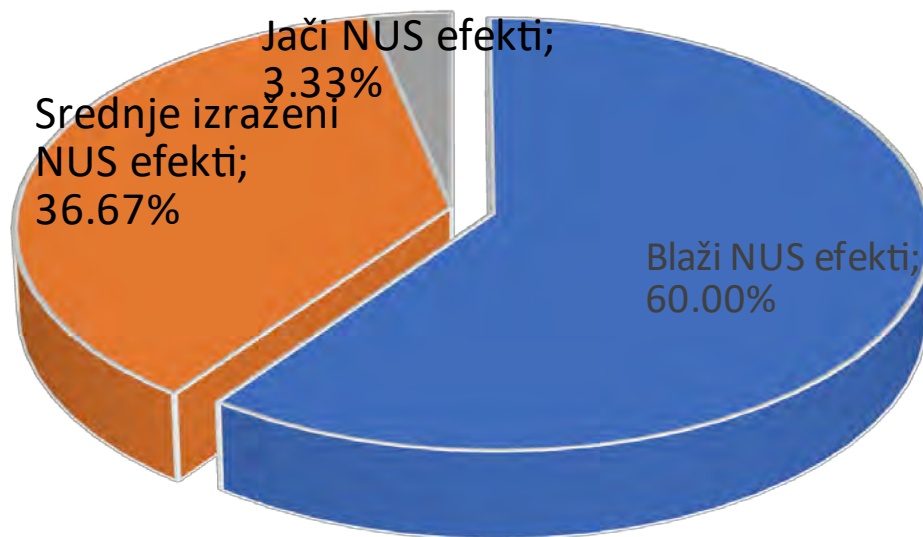
Tabela 3. Analiza karcinoma glave i vrata u odnosu na TNM klasifikaciju

T klasifikacija			N klasifikacija			M klasifikacija		
Klasifikacija	N	%	Klasifikacija	N	%	Klasifikacija	N	%
Nepoznato	2	6,7	N0	4	13.3	M0	2	6.7
T1	2	6.7	N1	3	10.0	M1	4	13.3
T2	10	33.3	N2	3	10.0	Mx	5	16.7

T3	11	36.7	N3	5	16.7	Nepoznato	19	63.3
T4	4	13.3	Nepoznato	10	33.3	Ukupno	30	100.0
Tx	1	3,3	Nx	5	16.7			
Ukupno	30	100.0	Ukupno	30	100.0			

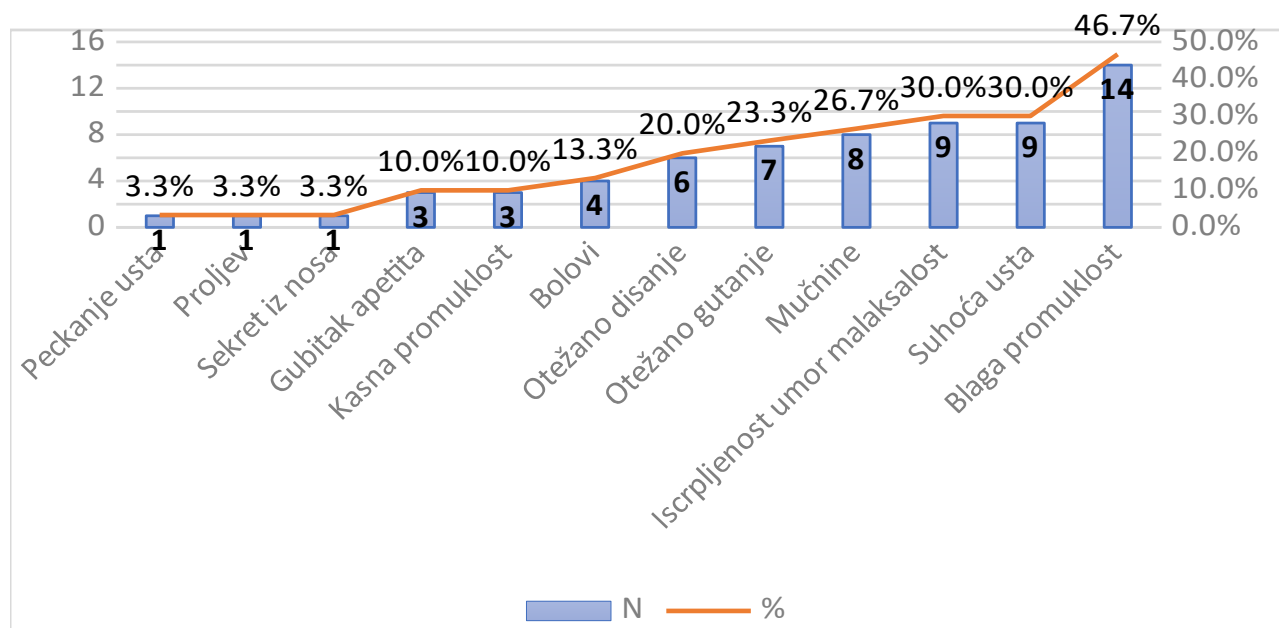
U odnosu na TNM klasifikaciju, utvrđeno je da za 2 (6,7%) karcinoma nije upisan T stepen. T1 gradus karcinoma je utvrđen kod 2 (6,7%) pacijenta, T2 kod 10 (33,3%) ispitanika. T3 gradus tumora je utvrđen kod 11 (36,7%) ispitanika, te je navedeni gradus utvrđen kod najvećeg broja ispitanika. Stepen T4 je utvrđen kod 4 (13,3%) ispitanika. U odnosu na N stepen, odnosno infiltraciju limfnih čvorova, većina kartona nije sadržavala N stepen, te je status za njih 10 (33,3%) nepoznat. Nije se moglo utvrditi prisustvo ćelija u limfnom tkivu kod 5 (16,7%) ispitanika, a potpuno odsustvo tumorskih ćelija je prisutno kod 4 (13,3%) ispitanika. Udaljene metastaze su bile prisutne kod 4 (13,3%) ispitanika, dok se kod 5 (16,7%) nisu mogle utvrditi.

Korištena doza zračenja je u prosjeku iznosila $61,10 \pm 7,84$ Gy. Ista je praćena u odnosu na prisustvo neželjenih efekata.



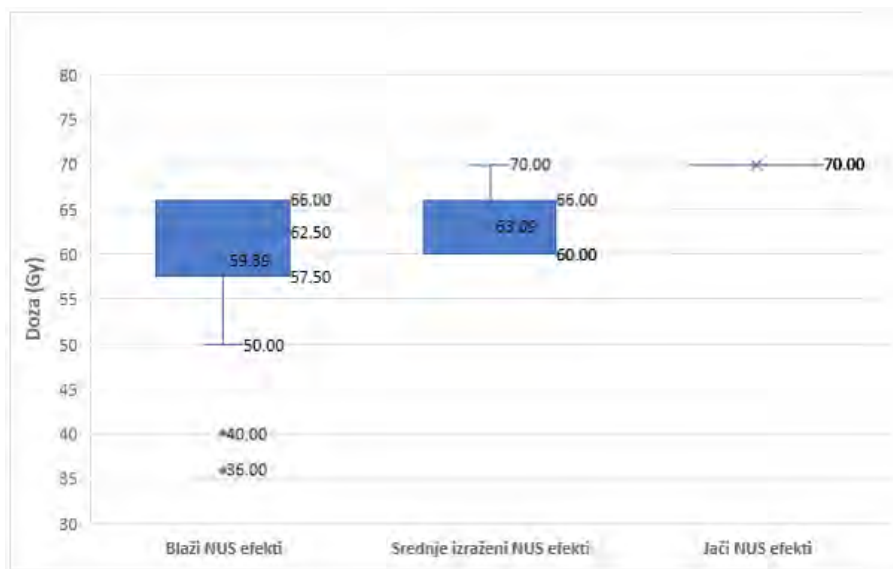
Grafikon 2. Analiza neželjenih efekata radioterapije

U grupi ispitanika gdje je upotrebljivana CBCT verifikacija, blaže neželjene efekte terapije je imalo 18 (60,0%) ispitanika, srednje izražene neželjene efekte je imalo 11 (36,7%) ispitanika, a jače neželjene efekte je imao 1 (3,3%) ispitanik. Pojedinačna analiza neželjenih simptoma terapije u grupi sa adaptivnom terapijom je predstavljena na grafikonu 3.



Grafikon 3. Analiza prisustva pojedinačnih neželjenih efekata radioterapije karcinoma glave i vrata

Najučestaliji neželjeni efekat ispitanika je bila blaga promuklost kod 14 (46,7%) ispitanika, a po 9 (30%) ispitanika je imalo suhoću usta, odnosno iscrpljenost/umor/malaksalost. Mučnine je imalo 8 (26,7%) ispitanika, a otežano gutanje 7 (23,3%) ispitanika. Otežano disanje je imalo 6 (20,0%) ispitanika, a bolove u tijelu 4 (13,3%) ispitanika. Kasnu promuklost su imala 3 (10%) pacijenta, kao i gubitak apetita. Sekret iz nosa je uočen kod 1 (3,3%) ispitanika, kao i proljev i peckanje usta.



Grafikon 4. Analiza prisustva pojedinačnih neželjenih efekata terapije

Utvrđeno je da je među ispitanicima koji su imali blaže neželjene efekte medijana vrijednosti doze iznosila 62,50 Gy sa interkvartilnim rasponom od 57,5 do 66,0 Gy. Medijana vrijednosti doze među ispitanicima koji su imali srednje izražene nusefekte je iznosila 66 Gy sa interkvartilnim rasponom 60 do 66 Gy. Ispitanici koji su imali jače neželjene pojave nakon terapije su imali medijanu vrijednosti od 70 Gy. Nisu utvrđene značajne razlike u odnosu na vrijednosti doze (Kruskal Wallis $H=3,178$; $p=0,204$).

Analizom ispitanika verificiranih CBCT metodom utvrđen je kod 16 pacijenata pad vrijednosti PTV-a za više od 5%.



Tabela 4. Planirani ciljni volumen (PTV) na inicijalnom CT-u i nakon reskeniranja sa utvrđenim adekvatnim promjenama volumena

Pacijent	Inicijalni PTV (cm ³)	Reskenirani PTV (cm ³)	Frakcije završene prije reskeniranja
1	79.4	75.1	Frakcija 18-23
2	76.9	73.2	Frakcija 18-23
3	59.1	50.3	Frakcija 18-23
4	99	87.3	Frakcija 18-23
5	70.8	68.9	Frakcija 6-11
6	151.1	145.2	Frakcija 12-17
7	119.3	118.4	Frakcija 12-17
8	54.4	53.9	Frakcija 18-23
9	69.9	98.1	Frakcija 12-17
10	86.4	80.1	Frakcija 12-17
11	44.6	44	Frakcija 18-23
12	68.3	55.7	Frakcija 12-17
13	87.1	83.1	Frakcija 18-23
14	63.4	60.4	Frakcija 18-23
15	71.5	70.3	Frakcija 18-23
16	81.3	77.3	Frakcija 18-23
Prosječno	80.16±25.92	77.58±26.01	18
Wilcoxon	-2,689		
P	0,007		

Na osnovu rezultata iz tabele 4. od ukupnog broja ispitanika, kod 16 pacijenata su uočene promjene smanjenja volumena. Utvrđeno je da je prosječna vrijednost ciljnog volumena inicijalno iznosila 80.16±25.92 cm³, dok je nakon prosječno 18 frakcija vršeno ponovno reskeniranje i konturisanje, te je utvrđena prosječna vrijednost ciljnog volumena 77.58±26.01 cm³. Utvrđena je značajna statistička razlika u vrijednostima PTV-a inicijalno i nakon ponovnog konturisanja (p=0,007).

Tabela 5. Volumen lijeve i desne parotidne žlijezde konturisan na inicijalnom CT-u plana i nakon reskeniranja u grupi ispitanika sa utvrđenim adekvatnim promjenama volumena

Pacijenti	Volumen lijeve parotidne žlijezde (cm ³)		Volumen desne parotidne žlijezde (cm ³)		Frakcija završenih prije reskeniranja
	Inicijalni volumen	Reskenirani volumen	Inicijalni volumen	Reskenirani volumen	
1	6.2	6.2	4.8	4.8	Frakcija 18-23
2	17.9	18	15.1	16	Frakcija 18-23
3	27.5	25.4	29.5	27.6	Frakcija 18-23
4	19.9	19.4	18.1	18.3	Frakcija 18-23
5	23.9	24.3	23.7	25.1	Frakcija 6-11
6	30.1	28.9	13.1	12.7	Frakcija 12-17
7	25.6	25.1	29.1	28.6	Frakcija 12-17
8	8.1	8.3	7.8	8.1	Frakcija 18-23
9	15.4	15	10.1	10.1	Frakcija 12-17
10	9.2	9.2	9.5	9.5	Frakcija 12-17
11	8.1	8.1	10.5	10.5	Frakcija 18-23
12	10.2	11	13.4	13	Frakcija 12-17
13	19.2	19	13.6	13	Frakcija 18-23
14	14.9	14.2	12.2	12.2	Frakcija 18-23
15	24.1	22.1	18.7	16.8	Frakcija 18-23
16	17.6	16.7	19.1	17.7	Frakcija 18-23
Prosječno	17.37±7.55	16.93±7.06	15.52±7.15	15.25±6.90	18
Wilcoxon	-1.994			-1,291	
P	0,046			0,197	

Od ukupno 30 pacijenata, kod 16 pacijenata su uočene promjene volumena parotidnih žlijezda. Prema rezultatima prikazanim u tabeli 5, prosječna vrijednost volumena lijeve parotidne žlijezde inicijalno je iznosila 17.37±7.55 cm³, dok je nakon prosječno 18 frakcija zračenja vršeno ponovno skeniranje i konturisanje, te je utvrđena prosječna vrijednost volumena 16.93±7.06 cm³. Utvrđena je značajna statistička razlika u vrijednostima volumena lijeve parotidne žlijezde inicijalno i nakon reskeniranja (p=0,046). Prosječna vrijednost volumena desne parotidne žlijezde inicijalno je iznosila 15.52±7.15 cm³, dok je nakon ponovnog skeniranja i konturisanja utvrđena prosječna vrijednost volumena u iznosu od 15.25±6.90 cm³. Nije utvrđena značajna statistička razlika u vrijednostima volumena desne parotidne žlijezde inicijalno i nakon reskeniranja (p=0,197).



Tabela 6. Volumen tijela ispitanika ucrtan na inicijalnom CT-u plana i nakon reskeniranja u grupama pacijenata sa prosječno 16 i 18 frakcija zračenja.

	Pacijenti (n=16)		Pacijenti (n=14)	
	Inicijalni volumen tijela	Reskenirani volumen /18 fr.	Inicijalni volumen tijela	Reskenirani volumen / 16 fr.
Prosječno	11107.78±6320.45	8246.61±6702.48	10476.96±9791.8	6552.17±6137.11
Wilcoxon	-3,516		-2,480	
p	<0,001		0,013	

Od ukupno 30 pacijenata, kod kojih su uočene promjene u vrijednostima volumena tijela, kod 16 pacijenata je nakon prosječno 18 frakcija zračenja izvršeno reskeniranje i rekonturisanje, te je utvrđena značajna statistička razlika u vrijednostima volumena tijela inicijalno i nakon reskeniranja ($p < 0,001$). Također, nešto slabija veza utvrđena je i kod 14 pacijenata kod kojih je promjena volumena bila statistički signifikantna u vrijednostima inicijalno i nakon reskeniranja ($p = 0,013$).

DISKUSIJA

Svrha rada je dokazati ulogu i važnost primjene slikovne verifikacije CBCT-om u tretmanu pacijenata sa karcinomom glave i vrata. Svi pacijenti su imali varijacije u obimu tijela, te su iz tih razloga analizirani i vrijednosti volumena komparirane sa inicijalnim CT-om.

Prema dobijenim rezultatima većina pacijenata je muškog spola, starije starosne strukture. Najzastupljeniji je bio karcinom larinksa prisutan kod 11 pacijenata, a jače nuspojave javile su se samo kod 3,3% pacijenata, dok je pojava blage promuklosti bila najučestalija čak kod 14 pacijenata. Uočeno je da su blaže neželjene pojave bile prisutne kod nižih prosječnih doza zračenja (62,5 Gy), dok su jače nuspojave bile više prisutne kod većih prosječnih doza zračenja (70 Gy). Prema dobijenim rezultatima, od ukupnog broja praćenih pacijenata, kod njih 16 je verifikovana značajna promjena u volumenu targeta primjenjujući CBCT u slikovnoj verifikaciji. Rezultati pokazuju redukciju volumena targeta sa 80,16 cm³ na 77,58 cm³. CBCT postaje učinkovita metoda verifikacije volumetrijskog

prikaza anatomskih struktura, koja može biti osnova za primjenu adaptivne radioterapije. Naše rezultate prate rezultati studije autora Surucu i saradnika, koji navode smanjenje volumena tumora 35,2% na kraju četvrte sedmice tretmana, kada je urađeno ponovno skeniranje i replaniranje nakon uočenog gubitka tjelesne težine kod pacijenata (7).

Također, u prilog našeg istraživanja navodi se studija koju su objavili Morgan i saradnici, ističući CBCT metodu verifikacije koja daje pouzdane rezultate u promjeni obima pacijenta, kao i promjeni veličine ciljnog volumena u toku tretmana (8).

Prema dobijenim rezultatima, od ukupnog broja pacijenata uključenih u istraživanje najveći broj promjena u volumenu targeta i parotidnih žlijezda verifikovan je nakon prosječno 18 frakcija zračenja. Također, nešto manje vrijednosti promjena u obimu pacijenta verificirane su u ranijim frakcijama zračenja u odnosu na frakcije između 4. i 5. sedmice tretmana, što je povezano sa pojavom i nusfekata koji mogu predstavljati smetnju u ishrani pacijenta te dovesti do pada tjelesne težine. Rezultate našeg istraživanja prate i objavljeni rezultati studije autora Buciuman-a i saradnika, koji ističu da je većina ispitanika sa karcinomom glave i vrata bila muškog spola te da je reskeniranje i replaniranje izvršeno nakon 16 frakcija tretmana. Reskeniranje je izvedeno nakon slikovne verifikacije CBCT-om, kada je uočen gubitak tjelesne težine pacijenta, nemogućnosti preklapanja referentne i terapijske slike ili uslijed otežanog pozicioniranja pacijenta (9).

ZAKLJUČAK

Radioterapija karcinoma glave i vrata jedan je od učinkovitih modaliteta liječenja. U toku liječenja pacijenti mogu imati određene neželjene reakcije zračenja, od kojih su najčešće zastupljene blaga promuklost, iscrpljenost i umor, suhoća usta i otežano gutanje.

Primjena slikovne verifikacije pomoću CBCT metode uveliko doprinosi preciznijoj isporuci propisane doze zračenja, što rezultira većom poštedom okolnih zdravih anatomskih struktura.

S obzirom na volumetrijski prikaz anatomskih struktura verificiranih CBCT-om, moguće je promijeniti tok kursa radioterapije u smislu prilagođavanja PTV margina uslijed uočenih smanjenja volumena u toku tretmana, tj. doprinosi primjeni adaptivne radioterapije.



REFERENCE

1. Li H, Zhu XR, Zhang L, et al. Comparison of 2D radiographic images and 3D cone beam computed tomography for positioning head-and-neck radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:916–925.
2. Mileusnić D. Marošević G. Durbaba M. Radijacijska onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta Banja Luka. 2020.
3. Veresezan O, Troussier I, Lacout A, Kreps S, Maillard S, Toulemonde A, et al. Adaptive radiation therapy in head and neck cancer for clinical practice: state of the art and practical challenges. *Jpn J Radiol.* 2017.
4. Fernández-Rodríguez LJ. Arens-Benites MA. Maldonado-Pi Joan X. Image-Guided Radiation Therapy for Squamous Cell Cancer of the Head and Neck in a Specialized Peruvian Public Hospital. 2022.
5. Zeidan OA, Langen KM, Meeks SL, et al. Evaluation of image-guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007
6. Ulrik V. Elstrøm, Ludvig P. Muren, Jørgen B. B. Petersen & Cai Grau Evaluation of image quality for different kV cone-beam CT acquisition and reconstruction methods in the head and neck region, *Acta Oncologica.* 2011; 50:6, 908-917
7. Surucu M, Shah KK, Roeske JC, Choi M, Small W, Emami B. Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Implications for Clinical and Dosimetry Outcomes. *Technol Cancer Res Treat.* 2017 Apr;16(2):218–23.
8. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2020 Dec;5(1):1.
9. Buciuman N, Marcu LG. Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Cancer Using Volumetric Modulated Arc Therapy. *JPM.* 2022 Apr 21;12(5):668.