



# Adaptive radiotherapy for head and neck cancer

## Adaptivna radioterapija karcinoma glave i vrata

Enis Tinjak<sup>1</sup>, Velda Smajlbegović<sup>1</sup>, Adnan Beganović<sup>2</sup>, Mirjana Ristanić<sup>1</sup>, Halil Ćorović<sup>3</sup>, Adel Brčanić<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oncology clinic, Clinical center of Sarajevo University, Bosnia and Herzegovina,

<sup>2</sup> Service for Radiation Protection and Medical Physics, Clinical Center of University Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup> Clinic for Nuclear Medicine and Endocrinology, Clinical center of Sarajevo University, Bosnia and Herzegovina,

<sup>4</sup> Clinic for Radiology and Nuclear Medicine of the University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina,

Corresponding author: Enis Tinjak, Klinika za onkologiju KCUS, Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Email: t-enis@hotmail.com

Received: 18.08.2020.

Accepted: 03.10.2020.

DOI: <https://doi.org/10.48026/isnn.26373297.2020.11.1.2>

### Abstract

**Introduction:** Radiation therapy has long played an integral role in the management of locally advanced head and neck cancer (HNC), both for organ preservation and to improve tumor control in the postoperative setting.

The aim of this research is to investigate the effects of adaptive radiotherapy on dosimetric, clinical, and toxicity outcomes for patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy treatment. Many sources have reported volume reductions in the primary target, nodal volumes, and parotid glands over treatment, which may result in unintended dosimetric changes affecting the side effect profile and even efficacy of the treatment. Adaptive radiotherapy (ART) is an interesting treatment paradigm that has been developed to directly adjust to these changes.

**Material and methods:** This research contains the results of 15 studies, including clinical trials, randomized prospective and retrospective studies. The researches analyze the impact of radiation therapy on changes in tumor volume and the relationship with planned radiation dose delivery, as well as the possibility of using adaptive radiotherapy in response to identified changes. Also, medical articles and abstracts that are closely related to the title of adaptive radiotherapy were researched.

**Results:** The application of ART significantly improved the quality of life of patients with head and neck cancer, as well as two-year locoregional control of the disease. The average time to apply ART is the middle of the treatment course approximately 17 to 20 fractions of the treatment.

**Conclusion:** Based on systematic review of the literature, evidence based changes in target volumes and dose reduction at OAR, adaptive radiotherapy is recommended treatment for most of the patients with head and neck cancer with the support of image-guided radiotherapy.

**Keywords:** Adaptive radiotherapy, head and neck cancer, IGRT, tumor volume reduction.

### Apstrakt

**Uvod:** Radioterapija već duži niz godina ima značajnu integralnu ulogu u upravljanju lokalno uznapredovalog karcinoma glave i vrata (HNC), kako za očuvanje rizičnih organa, tako i za poboljšanje kontrole tumora u postoperativnom toku.

Cilj ovog istraživanja je istražiti efekte adaptivne radioterapije na dozimetrijske, kliničke i toksične ishode kod pacijenata sa karcinomom glave i vrata koji su podvrgnuti terapiji zračenjem. Mnogi izvori su izvijestili o smanjenju zapremine primarnog ciljnog volumena, volumena čvorova i parotidnih žlijezda u toku liječenja, što može rezultirati nenamjernim dozimetrijskim promjenama koje utiču na profil nuspojava, pa čak i na efikasnost liječenja. Adaptivna radioterapija (ART) zanimljiva je paradigma liječenja koja je razvijena kako bi se direktno prilagodila tim promjenama.

**Materijal i metode:** Ovo istraživanje sadrži rezultate 15 studija, uključujući klinička ispitivanja, randomizirane prospektivne i retrospektivne studije. Istraživanja analiziraju uticaj zračenja na promjene u zapremini tumora i vezu sa planiranom isporukom doze zračenja, te mogućnost primjene adaptivne radioterapije kao odgovor na utvrđene promjene. Također, istraženi su medicinski članci i sažeci koji su usko povezani sa naslovom adaptivne radioterapije.

**Rezultati:** Primjena ART-a značajno je poboljšala kvalitetu života pacijenata sa karcinomom glave i vrata, kao i poboljšanje dvogodišnje lokoregionalne kontrole bolesti. Prosječno vrijeme primjene ART-a je sredina toka liječenja, prosječno 17 do 20 frakcija liječenja.

**Zaključak:** Na osnovu sistemskog pregleda literature, evidentno dokazanih promjena u zapremini ciljnog volumena i smanjenja doze na rizične organe, adaptivna radioterapija se preporučuje u liječenju karcinoma glave i vrata kod većine pacijenata uz podršku radioterapije vođene slikom.

**Ključne riječi:** Adaptivna radioterapija, karcinom glave i vrata, IGRT, smanjenje volumena tumor

## Uvod

Adaptivna radioterapija (ART) je postupak zračenja gdje se plan tretmana može modificirati korištenjem povratnih informacija sistemskog mjerenja i na osnovu slikovne verifikacije. Svrha adaptivne terapije zračenjem jeste poboljšati radioterapijski tretman sistemskim praćenjem varijacija tretmana i njihovim uključivanjem kako bi se blagovremeno optimizirao plan liječenja. Adaptivna radioterapija je uvedena da inkorporira varijacije u položaju pojedinačnog pacijenta u proces optimizacije liječenja modificirajući dozu i marginu u toku liječenja. Ovaj proces se može efikasno implementirati integracijom naprednih tehnologija u trenutnom kliničkom radioterapijskom okruženju (1).

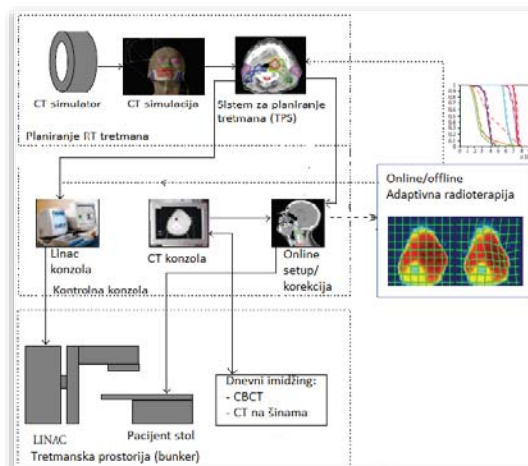
Adaptivna terapija zračenjem koncept je koji omogućava kliničaru da preispita planiranu dozu na temelju potencijalnih promjena kako bi se precizno isporučila preostala doza zračenja na tumor, a optimalno minimiziralo ozračivanje zdravih tkiva (2).

Radioterapija već dugo godina ima integralnu ulogu u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma glave i vrata (HNC), kako za očuvanje organa, tako i za poboljšanje kontrole tumora u postoperativnom toku liječenja. (3). Korištenje visokokonformnih tehnika poput radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT), volumetrijske lučne terapije (VMAT) i slikovno vođene radioterapije (IGRT) omogućili su radijacijskim onkolozima da s većom tačnošću isporučuju kurativne doze zračenja na tumor, čime se doza ograničava na rizične organe i posljedično smanjuje morbiditet povezan s liječenjem. Lokacija, geometrija i veličina tumora i odnos prema zdravim tkivima mogu se promijeniti tokom liječenja. Takve promjene mogu nastati uslijed skupljanja primarnog tumora i limfnih čvorova kao rezultat odgovora na terapiju,

promjena u masi i položaja normalnog tkiva u odnosu na target, gubitka težine i rješavanja postoperativnih promjena mekog tkiva.

Primarni tumori mogu se volumetrijski smanjiti čak za 90%, a parotidne žlijezde mogu se involuirati i pomaknuti medijalno za 1 cm tokom kursa liječenja. Primjena originalnog plana na promijenjenu anatomiju pacijenta može dovesti do isporuke veće doze od predviđene na okolne normalne strukture poput parotidnih žlijezda, usne šupljine i kičmene moždine, što bi rezultiralo povećanom toksičnošću terapije (4).

Adaptivna radioterapija (ART) je paradigma liječenja koja je razvijena kako bi se direktno prilagodila tim promjenama (5).



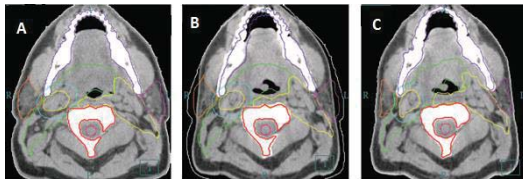
Slika 1. Dijagram toka za primjenu adaptivne radioterapije (ART)

## Adaptivna radioterapija karcinoma glave i vrata

Pacijenti sa karcinomom glave i vrata koji se liječe radioterapijom često imaju značajan gubitak kilograma ili regresiju tumora tokom liječenja. Postoje dokazi iz naučne literature da adaptivna radioterapija može smanjiti toksičnost i poboljšati kontrolu tumora. Za pacijente sa karcinomom glave i vrata, početni plan zračenja

možda neće odgovarati do kraja liječenja zbog gubitka težine ili promjene veličine/lokacije tumora. Adaptivna radioterapija odnosi se na sticanje novog niza snimanja određeno vrijeme tokom tretmana, promjenu parametara plana zračenja na osnovu novih nalaza snimanja i upotrebu novog plana zračenja za ostatak tretmana. Tri su moguća cilja adaptivnog tretmana:

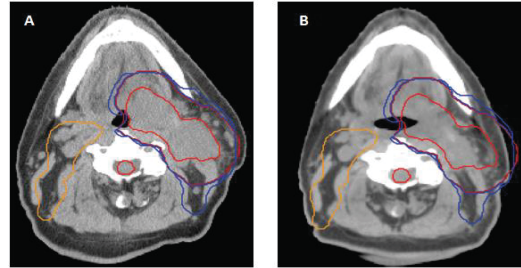
1. Povećati preciznost liječenja tako da se doza zračenja na target ili normalne strukture bliže podudara s prvobitnim planom.
2. Mijenjati targete koji su se u početku mogli preklapati s kritičnim normalnim tkivima radi rješavanja smanjivanja targeta kako bi se smanjila toksičnost.
3. Mijenjati targete ili nivo doze kako bi se povećala kontrola tumora u odnosu na standardni tretman (6).



Slika br. 2: A) Planirani CT snimak; B) Dnevna slikovna provjera; C) Izmijenjene konture preklapljene sa slikom dnevne provjere.

ART postupak za liječenje pacijenta započinje poravnanjem između referentnog CT-a za planiranje i dnevnog CT/CBCT (slika br. 2. A i B). Konture planiranja prekrivaju se dnevnim CT-om kako bi se provjerila tačnost postavljanja i procijenilo postoje li promjene u trenutnoj anatomiji u odnosu na osnovnu liniju. Ako su promjene značajne, kao što je prikazano na slici B, može se izvršiti deformabilna registracija slike za korekciju izvornih kontura planiranja na trenutnu anatomiju. Rezultirajuće konture prikazane su na slici C (7).

Potencijalni kompromisi pokrivenosti planiranog ciljnog volumena (PTV) ili štednja organa u riziku (OAR) podstakli su upotrebu adaptivne radioterapije (ART) za ove pacijente. Međutim, primjena ART-a zahtijeva vrijeme i resurse. Potrebno je definirati klinički okidač za ponovni plan kod regije glave i vrata zasnovan na verifikacionim snimcima kV CBCT-a (Cone-Beam Computed Tomography) (8).



Slika br. 3: A) Slika planiranog CT-a; B) Slika u toku tretmana.

Na slici br. 3. prikazan je primjer promjena volumena tokom tretmana. Na slici desno (B) prikazan je CT snimak srednjeg kursa tretmana (tri sedmice) koji pokazuje značajno smanjenje tumora (u odnosu na planirani simulacioni CT snimak (A)). Osnovni CTV-ovi prekriveni su rigidnom registracijom slika. Oni se slabo podudaraju sa trenutnom anatomijom i zapravo se šire kroz konturu kože u zrak (7). Mnogi izvori su izvjestili o smanjenju volumena primarnog targeta, volumena limfnih čvorova i parotidnih žlijezda tokom liječenja, što može rezultirati nenamjernim dozimetrijskim promjenama koje utiču na profil nuspojava, pa čak i na efikasnost liječenja (5).

### IGRT modaliteti u sprovođenju adaptivne radioterapije

Savremene tehnike radioterapije karakteriše visoka usklađenost (konformalnost) na volumen tumora i strmi gradijent doze za poštedu normalnih organa. Ove tehnike zahtijevaju precizno definiranje kliničkog ciljnog volumena i rigoroznu procjenu nesigurnosti postavljanja pacijenta (setup) pomoću koncepta koji se naziva slikovno vođena radioterapija (IGRT). Zbog promjene anatomije pacijenta, promjene gustoće/volumena tkiva i skupljanja tumora tokom liječenja, tačnost liječenja može biti dovedena u pitanje. To može rezultirati pretjeranim zračenjem rizičnih organa, zdravih tkiva i premalom pokrivenošću ciljnog volumena sa značajnim rizikom od lokoregionalnog neuspjeha (2).

Provjera setupa pacijenta može se izvršiti modalitetima slikanja kao što su: kilovoltno (kV) ili megavoltno (MV) u 2D ili 3D prikazu slike. Slike portala u 2D prikazu omogućavaju identifikaciju i spajanje koštanih struktura, koje precizno potvrđuju položaj pacijenta u toku tretmana. Međutim, ovom tehnikom ne mogu se

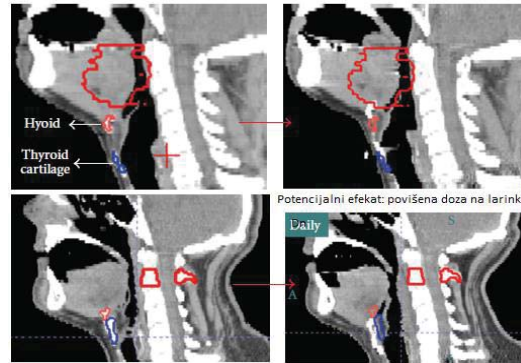


vizualizirati promjene volumena tumora i mekog tkiva. Ovo ograničenje svojstveno tehnologiji predstavlja izazov za primjenu ART-a. Kod pacijenata sa zubnim plombama, MVCT proizvodi manje zubnih artefakata koji mogu zakloniti susjedni volumen tumora od kVCT. 3D IGRT omogućava vizualizaciju mekih tkiva i direktnu registraciju koštanih i/ili mekotkivnih struktura.

Također se može izvesti dijagnostičko CT ili MRI skeniranje za ponovno planiranje tokom liječenja kako bi se prevladao nedostatak svakodnevne vizualizacije tumora i mekih tkiva. Adaptivna radioterapija može koristiti napredno snimanje poput pozitronske emisijske tomografije (PET-CT) za vizualizaciju promjena u biologiji tumora tokom liječenja (2).

Svakodnevno CT skeniranje prije tretmana može se uporediti s planiranim CT skeniranjem kako bi se procijenile varijacije vanjskih kontura, ciljnih volumena ili OAR-a. Veličinu strukturalnih promjena može ocijeniti kliničar koji procjenjuje da li je potrebno ponovno planiranje kako bi se izbjeglo prekomjerno ozračivanje na kritične OAR ili nedovoljna pokrivenost ciljnog volumena. Pogreške u postavljanju mogu se ispraviti online (IGRT u stvarnom vremenu dok je pacijent na stolu linearnog akceleratora), bez odlaganja liječenja, korekcijom sistemskih i slučajnih grešaka. Klinička primjena online ART-a oduzima puno vremena i zahtijeva da pacijenti čekaju ponovno planiranje liječenja kako bi primili frakciju tretmana istog dana. Zbog toga su praktičnije offline strategije (između frakcija), omogućavaju manje vremena za pacijenta na stolu aparata za zračenje, ali ovom strategijom mogu biti ispravljene samo sistemske pogreške.

Procesi planiranja liječenja uključuju definiranje regije od interesa (ROI) ručno ili na osnovu autosegmentacije slike zasnovane na atlasu, nakon čega slijedi ponovni izračun i zbrajanje ukupne doze, što traje nekoliko sati. Zbog toga se rijetko sprovodi u kliničkoj praksi sa velikim brojem pacijenata.



Slika br. 4: A) slika sa CT simulatora; B) Slika u toku tretmana.

Moguće je mapiranje kliničkih volumena na dnevnim online slikama pomoću automatske deformabilne registracije slike, a vrijeme izračuna učinit će takve postupke da budu izvodljivi u bliskoj budućnosti (2). Geometrijske nesigurnosti moraju se svesti na najmanju moguću mjeru kako bi se spriječilo poddoziranje ciljanog volumena i moguće prekomjerno doziranje okolnih zdravih struktura. Ako se IGRT izvrši učinkovito, kliničarima se pruža mogućnost za smanjenje margine na CTV i PTV čime se smanjuje mogućnost toksičnosti tretmana u području glave i vrata (8).

### Imobilizacija pacijenta za tretman karcinoma glave i vrata

Za pravilnu sprovedbu slikovno vođene radioterapije neophodna je primjena sofisticirane opreme za imobilizaciju i fiksaciju pacijenta u toku tretmana. Termoplastične maske pružaju krutu imobilizaciju minimizirajući nesigurnosti u toku pozicioniranja i setup-a pacijenta. Naučna saznanja izvještavaju o prosječnom sistemskom interfrakcijskom kretanju pomaka od 2–5 mm sa sličnim prosječnim vrijednostima uočenim u mediolateralnom, kraniokaudalnom i anteroposteriornom smjeru. Preporučuju se maske sa fiksacijom u pet tačaka i to: fiksacija na glavi, vratu i ramenima kao standard kako bi se smanjile subregionalne varijacije u pogreškama postavljanja u donjem dijelu vrata i ramenima. Otvorene maske za lice sve su popularnije jer mogu smanjiti poteškoće kod klaustrofobičnih pacijenata (8).

### Materijal i metode istraživanja

Kao materijal i metode za izradu ovoga preglednog članka koristili su se članci





sistemskim odabirom na internet naučnim bazama PubMed, Medline, Google scholar, EBSCO i Radiation Oncology žurnali objavljeni na engleskom jeziku.

U praćenje su uključeni pacijenti oba spola i svih starosnih skupina oboljelih od karcinoma glave i vrata kod kojih je indiciran tretman radioterapijom, sa posebnim osvrtom na primjenu adaptivne radioterapije.

Ovaj pregledni članak sadržava rezultate 15 studija, uključujući klinička istraživanja, randomizirane prospektivne i retrospektivne studije, u kojima je analiziran uticaj terapije zračenjem na promjene u volumenu tumora i povezanost sa isporukom planirane doze zračenja, te mogućnosti primjene adaptivne radioterapije kao odgovor na utvrđene promjene. Također, istraživani su medicinski članci i apstrakti koji su usko povezani sa naslovom adaptivne radioterapije.

Ključne riječi za pretragu: Adaptivna radioterapija, karcinom glave i vrata, slikovno vođena radioterapija (IGRT), radioterapija moduliranog intenziteta (IMRT) i volumetrijska lučna radioterapija (VMAT), anatomske promjene i smanjenje tumora glave i vrata.

Tabela1. Prikaz istraživanih studija

Država Autor/ Godina/ Referenca	Naziv studije	Vrsta studije	Ciljevi studije	Metode istraživanja	Rezultati	Zaključak
Francuska Castelli J, et al. (2018) 9	Adaptive radiotherapy in head and neck cancer is required to avoid tumor underdose	Prospektivna studija	Cilj studije: kvantificiranje razlika u dozi između planiranog i isporučene IMRT-a sa i bez primjene ART, te konist od sedmičnog sistemskog replaniranja u isporuci doze	Studija uključuje 37 pacijenata sa Ca profaringsa. Tretirani KT i IMRT sa SIB-om. Svaki pacijent je podvrgnut šest CT skeniranja nedjeljno. Izračunate su dvije nedjeljne raspodjele doza na svakom jednom skupu CT podataka, bilo IMRT bez ponovnog planiranja ili IMRT sa ponovnim planiranjem.	ART je postigao median porasta D98_CTV sa 68 Gy bez ART-a na 69,2 Gy za cijelu populaciju (p<0.01). ART je postigao median smanjenja doze na PG za 27,9 Gy na 23,9 Gy (p<0.01). ART je poboljšao isporuku doze za CTV sa 86% na 97%, za PG sa 67% na 83%, za CTV i Parotide sa 60% na 83%.	U toku IMRT-a bez ART-a, primijećeno je poddoziranje tumora kod većine pacijenata (76%), što opravdava potrebu ART-a. Ukupno svi pacijenti su imali koristi od ART-a kako na CTV tako i na Parotidne žlijezde.
Tajland Chitapanons I, et al. (2015) 10	A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma	Prospektivna studija	Cilj: procijeniti potencijalne prednosti dozimetrijske koristi dvofaznog protokola adaptivne radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT) za pacijente s lokalno uznapredovalim karcinomom nazofarinksa.	Ukupno 17 pacijenata sa lokalno uznapredovalim NPC-om liječenim IMRT-om imali su drugo skeniranje CT-om nakon 17 frakcija kako bi se primijenilo i nastavilo liječenje prilagođenim planom nakon 20 frakcija. Uspoređeni su dozo-volumni histogrami (DVH) i doze hibridnog i adaptivnog plana.	U usporedbi s hibridnim planom, adaptivni plan pružio je veću dozu ciljanog volumena s boljom homogenošću i manju dozu organima u riziku (OAR).	Dvofazni adaptivni IMRT protokol poboljšava dozimetrijske rezultate u pogledu ciljnog volumena i OAR-a kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom nazofarinksa.

SAD Samuel, et al. (2017) 11	Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Implications for Clinical and Dosimetry Outcomes	Retrospektivna studija	Cilj studije: Istražiti učinke ART na dozimetrijske, kliničke i toksične ishode kod pacijenata sa karcinomom glave i vrata koji su podvrgnuti KT i IMRT tehnici radioterapije.	U studiju je uključen 51 pacijent sa uznapredovalim Ca glave i vrata. Svi pacijenti su resimulirani na medijanu doze od 37,8 Gy, zbog promjena u volumenu tumora i/ili gubitka težine pacijenta (> 15% od početne vrijednosti). 34 pacijenta podvrgnuta su ART. Ispitani učinci na dozu i toksične efekte.	Kod ART maksimalna doza kičmene moždine, moždanog stabla, srednje ipsilateralne i kontralateralne parotide imala je median smanjenja od 4,5%, 3,0%, 6,2%, i 2,5%. Četiri pacijenta su imali recidiv nakon hemoterapije, dok je 64,7% pacijenata postiglo lokoregionalnu kontrolu bolesti.	Implementacija ART kod karcinoma glave i vrata poboljšava pokrivenost tumora i smanjenje doze u rizičnim organima. Stopa smanjenja volumena tumora tokom liječenja bila je u korelaciji sa preživljavanjem bez bolesti i ukupnim preživljavanjem.
Indija Bardal N, et al. (2019) 12	Adaptive intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer: A volumetric and dosimetric study	Klinička, prospektivna studija	Svrha studije je procjena volumetrijskih i dozimetrijskih promjena koje se javljaju u toku radioterapije	10 pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom glave i vrata podvrgnuto je CT simulaciji prije liječenja i nakon 4 sedmice tokom RT liječenja. Izvorni plan izraden je na osnovu početnog CT skeniranja za cijeli tok liječenja. Uspoređeni su parametri doze i volumena između izvornog, hibridnog replaniranog IMRT plana	Smanjenje volumena PTV-a, ipsilateralne i kontralateralne parotide nakon 4 sedmice RT, bilo je statistički značajno (P <0,05). Replaniranje rezultiralo je smanjenjem dozama na kičmenu moždinu, ipsilateralne i kontralateralne parotide što je statistički značajno (P <0,05).	Prvotremno CT skeniranje i ponovno planiranje (adaptivno) poboljšava pokrivenost ciljnog volumena i pomaže normalnog tkiva.

## Diskusija

Naučna literatura upućuje na činjenicu da u toku radioterapijskog tretmana može doći do promjene težine pacijenta, promjene volumena tumora kod pacijenata sa karcinomom regije glave i vrata, što za posljedicu može imati pogrešnu isporuku planirane doze. Adaptivna radioterapija je metoda isporuke tretmana kojom se nastoji ispraviti eventualno poddoziranje ili prekomjerno doziranje uslijed navedenih promjena.

Prema rezultatima studija promjena volumena može dovesti do prekomjerne isporuke planirane doze na rizične organe. Upravo se dozimetrijske promjene u isporuci tretmana navode kao jedan o važnih okidača za primjenu adaptivne radioterapije (13). Slični rezultati navode se u kliničkoj studiji autora Huang H. i dr. u kojoj su svi pacijenti sa karcinomom nazofarinksa (19) ponovili CT skeniranje nakon svake pete frakcije i po završetku liječenja. Uočeno je progresivno smanjenje ciljnog volumena (GTV), dok su se parametri planiranog ciljnog volumena (PTV) značajno poboljšali, a posebno početno od 10. frakcije tretmana. Dozimetrijske promjene treba uzeti u obzir kao okidačnu tačku na kojoj je naznačeno ponovno planiranje ART-a (14).

Jin X. i dr. (15) ispitali su korist adaptivne radioterapije replaniranjem inicijalnog CT-a (iCT) novim konturama ponovljenog CT-a na osnovu CT-CT fuzije slike. U studiju je uključeno 9 pacijenata sa karcinomom nazofarinksa koji su podvrgnuti tretmanu



VMAT tehnikom. Ponovljeno CT skeniranje rađeno je na 23 frakciji tretmana i uspoređene su volumetrijske i dozimetrijske razlike između dvije grupe planova. Prosječni volumen lijeve i desne parotidne žlijezde se smanjio ( $p < 0,01$ ), kao i isporučena doza ( $p = 0,02$ ). Ponovna optimizacija u iCT-u bila je dovoljno precizna da identificira promjene volumena i da osigura preciznu dozu na parotidne žlijezde. Chen C, i dr. istražili su volumetrijske i dozimetrijske promjene poređenjem izvornih i hibridnih planova na osnovu fuzije CT-MRI slike. Slike CT-a i MRI-a stečene su prije tretmana, te u drugoj, trećoj, četvrtoj, petoj i šestoj nedjelji tokom liječenja. Uočene su značajne volumetrijske promjene ciljnog volumena i parotidne žlijezde. Nije bilo značajnih dozimetrijskih promjena ( $P = 0,007$ ) (16).

Rezultati studije koja uključuje 40 pacijenata sa karcinomom nazofarinksa tretiranih VMAT tehnikom, ukazuju na to da bi primjena adaptivne radioterapije značajno mogla poboljšati pokrivenost ciljnog volumena. Medijan ponovljenog CT skeniranja bio je na 22. frakciji. Ipsilateralna parotidna žlijezda kao rizični organ, pokazala je značajno smanjenje doze prema ART planu. Zabilježeni rezultati ističu značajnu dozimetrijsku korist za pacijente s velikom početnom težinom, velikim BMI, gubitkom kilograma, istovremenom hemoterapijom kod karcinoma u stadijima III – IV (17).

Većina konvencionalnih shema zračenja glave i vrata primjenjuje se tokom 7 sedmica. Optimalno vrijeme za ART ima za cilj održavanje odgovarajuće pokrivenosti ciljnog volumena kako je prvobitno propisano, dok se osigurava doza za OAR ispod one povezane sa vjerovatnošću komplikacija. Ova pretpostavka zahtijeva da se volumen tumora i OAR smanjuje istim tempom tokom liječenja. Brown E. i dr. su u svom istraživanju zaključili da se kod pacijenata podvrgnutih hemoradioterapiji, ART optimalno može primijeniti na početku treće sedmice tretmana za pacijente sa karcinomom nazofarinksa, odnosno u četvrtoj sedmici liječenja za pacijente sa karcinomom orofarinksa (18).

U studiji autora Dewan A. i dr. (19) ART je sprovedena nakon 20. frakcije tretmana.

Zabilježeno je značajno smanjenje ciljnog volumena i parotida nakon 4. sedmice RT ( $p < 0,05$ ). Nije utvrđena značajna razlika između planirane i isporučene doze za preostale frakcije. Međutim, poboljšana je homogenost plana tretmana i značajno su smanjene doze na srž i ipsilateralni parotid ( $p < 0,05$ ).

Ricchetti i dr. izvijestili su o značajnom smanjenju volumena OAR nakon 1. sedmice liječenja, dok se najveće prosječno smanjenje volumena tumora dogodilo nakon 5. sedmica kod pacijenata sa karcinomom orofarinksa koji su podvrgnuti IMRT-u uz istovremenu hemoterapiju (20). Wang i dr. (21) također su primijetili da su prosječne stope smanjenja volumena parotidne i submandibularne žlijezde u prve 3 sedmice zračenja bile veće (20, odnosno 11,4%) nego u posljednje 3 sedmice liječenja (8,5, odnosno 6%). Bhide i dr. (22) zabilježili su značajno smanjenje zapremine CTV-a u drugoj sedmici, ali najveće smanjenje zapremine parotidne žlijezde dogodilo se u četvrtoj sedmici tretmana.

Zahvaljujući napretku u tehnologiji slikovne verifikacije kao što je CBCT, moguće je blagovremeno uočiti eventualne promjene i primijeniti adaptivnu radioterapiju. Primjenom adaptivne terapije moguće je isporučiti tačniju dozu na preostali broj frakcija tretmana, što u konačnici smanjuje toksičnost tretmana. Yang H, i dr. u studiji navode da je 86 pacijenata replanirano za IMRT od ukupno 129 pacijenata sa nazofaringealnim karcinomom, dok su 43 pacijenta tretirana IMRT-om bez ponovnog planiranja. Rezultati ukazuju na to da je replaniranje tokom IMRT-a značajno poboljšalo kvalitet života pacijenata kao i dvogodišnju lokoregionalnu kontrolu bolesti (97,2% u odnosu na 92,4%) (23).

### Zaključak

Na osnovu istražene naučne literature i prikazanih rezultata istraživanja, može se zaključiti da su u toku RT tretmana pacijenata sa karcinomom glave i vrata, evidentne promjene u težini pacijenta, promjene u ciljnom volumenu i lokaciji rizičnih organa. Adaptivna radioterapija pokazala se kao učinkovita metoda u korekciji navedenih promjena u smislu prilagođavanja i tačnije isporuke doze zračenja na preostali broj frakcija tretmana. Jedan od uslova sprovođenja

ART-a jeste primjena savremenih tehnoloških dostignuća u radioterapiji, kao što su CBCT slikovna verifikacija pacijenta u sklopu provođenja slikom vođene radioterapije (IGRT). Uvođenjem u kliničku praksu ART-a, omogućava se bolja pokrivenost tumora propisanom dozom, smanjenje pojave neželjenih reakcija na rizične organe, kao i smanjenje toksičnosti tretmana. Kao rezultat navedenog uspostavlja se bolja lokalna i regionalna kontrola bolesti, a što za rezultat ima bolji kvalitet života pacijenta u korelaciji sa ukupnim preživljenjem.

### Reference

1. Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol.* 1997.;42(1):123–32.
2. Veresezan O, Troussier I, Lacout A, Kreps S, Maillard S, Toulemonde A, i ostali. Adaptive radiation therapy in head and neck cancer for clinical practice: state of the art and practical challenges. *Jpn J Radiol.* 2017.;35(2):43–52.
3. Juloori A, Ward C. M, Joshi P.N, Greskovich J. F, Xia P, Murray E, et al. Applied radiation oncology. Adaptive radiation therapy for head and neck cancer. 2019.
4. Kataria T, Gupta D, Goyal S, Bisht SS, Basu T, Abhishek A, i ostali. Clinical outcomes of adaptive radiotherapy in head and neck cancers. *BJR.* lipanj 2016.;89(1062):20160085.
5. Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck.* 2020.;5(1):1.
6. Gensheimer MF, Le Q-T. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer: Are we ready to put it into routine clinical practice? *Oral Oncology.* 2018.;86:19–24.
7. Schwartz DL, Dong L. Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer—Can an Old Goal Evolve into a New Standard? *Journal of Oncology.* 2011.;2011:1–13.
8. Kearney M, Coffey M, Leong A. A review of Image Guided Radiation Therapy in head and neck cancer from 2009–2019 – Best Practice Recommendations for RTTs in the Clinic. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology.* lipanj 2020.;14:43–50.
9. Castelli J, Simon A, Rigaud B, Chajon E, Thariat J, Benezery K, i ostali. Adaptive radiotherapy in head and neck cancer is required to avoid tumor underdose. *Acta Oncologica.* 2018.;57(9):1267–70.
10. Chitapanarux I, Chomprasert K, Nobnaop W, Wanwilairat S, Tharavichitkul E, Jakrabhandu S, i ostali. A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *Journal of Radiation Research.* svibanj 2015.;56(3):529–38.
11. 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.;16(2):218–23.
12. Burela N, Soni T, Patni N, Natarajan T. Adaptive intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer: A volumetric and dosimetric study. *J Can Res Ther.* 2019.;15(3):533.
13. Belshaw L, Agnew CE, Irvine DM, Rooney KP, McGarry CK. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer reduces the requirement for rescans during treatment due to spinal cord dose. *Radiat Oncol.* 2019.;14(1):189.
14. Huang H, Lu H, Feng G, Jiang H, Chen J, Cheng J, i ostali. Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2015.;10(1):192.
15. Jin X, Han C, Zhou Y, Yi J, Yan H, Xie C. A modified VMAT adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion. *Radiat Oncol.* 2013.;8(1):277
16. Chen C, Lin X, Pan J, Fei Z, Chen L, Bai P. Is it necessary to repeat CT imaging and replanning during the course of intensity-modulated radiation therapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? *Jpn J Radiol.* 2013.;31(9):593–9.



17. Hu Y-C, Tsai K-W, Lee C-C, Peng N-J, Chien J-C, Tseng H-H, i ostali. Which nasopharyngeal cancer patients need adaptive radiotherapy? *BMC Cancer*. 2018.;18(1):1234.
18. Brown E, Owen R, Harden F, Mengersen K, Oestreich K, Houghton W, i ostali. Head and neck adaptive radiotherapy: Predicting the time to replan: H&N adaptive radiotherapy: when to replan. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2016.;12(4):460–7.
19. Dewan A, Sharma S, Dewan Ak, Srivastava H, Rawat S, Kakria A, i ostali. Impact of Adaptive Radiotherapy on Locally Advanced Head and Neck Cancer - A Dosimetric and Volumetric Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016.;17(3):985–92.
20. Ricchetti F, Wu B, McNutt T, Wong J, et al. Volumetric change of selected organs at risk during IMRT for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:161–8.
21. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Chen-PZ, Hai-Sheng H, Kirwan J, et al, Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study. *Laryngoscope*. 2009;119:1966–74.
22. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensitymodulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1360–8.
23. Yang H, Hu W, Wang W, Chen P, Ding W, Luo W. Replanning During Intensity Modulated Radiation Therapy Improved Quality of Life in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2013.;85(1):e47–54.