

Mariappan Senthappan Athiyamaan¹, Abdul Gaffor Hasib¹,
Chintamani Hanumantharao Sridhar¹, Prabhu Sudhir²

¹Department of Radiation Oncology, Father Muller Medical College, Mangalore, Indie

²Department of Community Medicine, Father Muller Medical College, Mangalore, Indie

Zmiany objętości oraz wartości liczb TK w obszarze guza oraz śliniankach przyusznych w przebiegu napromieniania z powodu raka narządów głowy i szyi metodą IMRT

Radiation-induced changes in volume and CT number of gross tumour volume and parotid glands during the course of IMRT for head and neck cancers

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Athiyamaan MS, Hasib AG, Sridhar CH, Sudhir P. Radiation-induced changes in volume and CT number of gross tumour volume and parotid glands during the course of IMRT for head and neck cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 39–45. DOI: 10.5603/OCP.2017.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

MS Athiyamaan, MD, DNB
Department of Radiation Oncology
Father Muller Medical College
Mangalore, India
e-mail: athiya4u@yahoo.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Liczba TK (CTN) w obrębie guza oraz narządów krytycznych może ulec zmianie w trakcie napromieniania, co może być wczesnym wskaźnikiem odpowiedzi terapeutycznej. W niniejszej pracy podjęto próbę określenia korelacji pomiędzy zmianami objętości oraz wartości CTN w obszarze guza (GTV) i ślinianek przyusznych (PG) w przebiegu napromieniania z powodu nowotworów głowy i szyi (HNC) z zastosowaniem modulacji intensywności wiązki (IMRT).

Materiał i metody. Ponowna ocena przy użyciu tomografii komputerowej (TK) została wykonana po 4 tygodniach radiochemioterapii u 71 chorych na HNC w stopniu zaawansowania II–IVb. Analizowano zmiany w objętości oraz wartości CTN pomiędzy oceną wyjściową i ponownym badaniem TK dla obszaru GTV obejmującego ognisko pierwotne i obszaru GTV zajętych węzłów chłonnych oraz dla PG. Zależność pomiędzy zmianami CTN oraz zmianami w objętości GTV i PG została oceniona z zastosowaniem korelacji Pearsona.

Wyniki. Objętości GTV ogniska pierwotnego, GTV węzłów chłonnych, ipsilateralnych PG i kontralateralnych PG uległy redukcji po 4 tygodniach radiochemioterapii o, odpowiednio: $26,30 \pm 7,66$ ($p < 0,0001$), $32,09 \pm 37,2$ ($p < 0,04$), $8,38 \pm 1,61$ ($p < 0,0001$) i $9,10 \pm 1,81 \text{ cm}^3$ ($p < 0,0001$), natomiast średnie CTN uległy redukcji o, odpowiednio: $2,50 \pm 5,4$, $1,79 \pm 4,12$, $1,90 \pm 3,57$ oraz $1,99 \pm 3,54$ jednostki Housfielda (HU). Stwierdzono słabą, ale pozytywną korelację pomiędzy zmianami CTN i redukcją objętości GTV ogniska pierwotnego (GTV P) oraz węzłów chłonnych (GTV N). Niemniej, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy zmianami CTN i redukcją objętości w obrębie PG.

Wnioski. Indukowane napromienianiem zmiany wartości CTN w obrębie GTV i PG są mierzalne i indywidualne dla każdego chorego. Wartości CTN mogą ulegać zmniejszeniu w trakcie napromieniania, z adekwatną korelacją pomiędzy zmianą średniej wartości CTN oraz redukcją objętości GTV P i N, przy braku korelacji z redukcją objętości PG.

Słowa kluczowe: nowotwory głowy i szyi, zmiana liczby TK, IMRT, obszar guza, ślinianki przyuszne

ABSTRACT

Introduction. The CT number (CTN) for tumours and organs at risk can change with radiation therapy, which can be an early indicator for radiation response. This study investigates the correlation of radiation-induced changes in volume and CTN in gross tumour volume (GTV) and parotid glands (PG) during the course of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in head and neck cancers (HNC).

Materials and methods. Re-CT scans were acquired at four weeks for 71 patients with stage II IVb HNC treated with chemoradiation. The changes in volumes and CTN of the GTV primary, GTV node, and PG at four weeks of radiation were analysed. Pearson's correlation was used to assess any association between CTN change and volume reduction of the GTVs and PGs.

Results. The volumes of the GTVs and the ipsilateral PG and contralateral PG were reduced during the course of the radiation therapy after four weeks with mean volume shrinkage of 26.30 ± 7.66 ($p < 0.0001$), 32.09 ± 37.2 ($p < 0.04$), 8.38 ± 1.61 ($p < 0.0001$), and 9.10 ± 1.81 cm³ ($p < 0.0001$), respectively, and the mean CTN reduced by 2.50 ± 5.4 , 1.79 ± 4.12 , 1.90 ± 3.57 , and 1.99 ± 3.54 HUs, respectively. For GTVs, the CTN and GTV volume decreases were found to be positively correlated, but the relationship was weak. However, no noticeable correlation was observed between the CTN change and the volume change in both PGs.

Conclusions. The CTN changes in GTVs and PGs during delivery of radiation for HNC are measurable and patient specific. The CTN can be reduced in GTVs and PGs with a reasonable correlation between the mean CTN and volume reductions in GTVs, but with no correlation with PGs.

Key words: head and neck cancer, CT number change, IMRT, gross tumour volume, parotid glands

Tłumaczenie:

lek. Maciej Kawecki

Copyright © 2017 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Standardowym leczeniem chorych na nowotwory głowy i szyi (HNC, *head and neck cancers*) jest napromienianie z wykorzystaniem modulacji intensywności wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) ze sterowaniem obrazem [1–9]. Sterowanie obrazem zapewnia redukcję różnic pomiędzy poszczególnymi frakcjami, mogących wynikać zarówno z przyczyn technicznych, jak i ze zmian anatomicznych. Zmiany w objętościach napromienianych guza oraz narządów krytycznych (OAR, *organs at risk*) są najczęstszą przyczyną różnic w zakresie rzeczywistych dawek frakcyjnych podawanych w trakcie radioterapii z powodu HNC [1, 10]. Zastosowanie nowoczesnych technik napromieniania, takich jak sterowanie obrazem, może całkowicie wyeliminować potencjalne odchylenia od dawek zaplanowanych. Jednym z proponowanych rozwiązań jest radioterapia adaptacyjna (dostosowawcza) [11, 12], w której plan napromieniania jest korygowany w trakcie leczenia, zależnie od zmian w anatomii guza oraz narządów krytycznych [13, 14]. Niemniej, w trakcie już rozpoczętej radioterapii nie określono optymalnego czasu dla przeprowadzania ponownego planowania. U chorych na raka ustnej części gardła z zajęciem węzłów chłonnych Brown i wsp. sugerowali wykonanie ponownego planowania po 4 tygodniach napromieniania [15].

Liczba TK (CTN, *the CT number*; inaczej wartość jednostek Housfielda) w obrębie guza oraz narządów krytycznych może ulegać zmianie w trakcie radioterapii, co może być wczesnym wskaźnikiem odpowiedzi terapeutycznej oraz prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego [16–19]. Howells i wsp. [18] opisali korelację pomiędzy redukcją gęstości mięszu wątrob

a podaną dawką napromieniania w czasie stereotaktycznej radioterapii pozaczaszkowej (SBRT, *stereotactic body radiation*) z powodu raka wątrobowokomórkowego. Palma i wsp. analizowali ilościowo zmniejszenie gęstości prawidłowej tkanki płuca po SBRT z powodu raka płuca i zaobserwowali korelację ze zmianą wartości CTN [17]. Diot i wsp. opisali korelację pomiędzy zmianą wartości CTN a dawką napromieniania w trakcie SBRT na obszar płuca [16], natomiast Mayer i wsp. zaobserwowali zależność pomiędzy zmniejszeniem wartości CTN i poprawą w zakresie wyleczalności miejscowej raka płuca [19].

W opisywanym badaniu oceniano zmiany w CTN dla obszaru guza oraz ślinianek przyusznych na podstawie ponownej oceny przy użyciu tomografii komputerowej po 4 tygodniach (20 frakcjach) radiochemioterapii u chorych na HNC oraz analizowano zależność pomiędzy wartościami CTN i obserwowanymi zmianami anatomicznymi.

Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone w grupie chorych na patomorfologicznie potwierdzone HNC, leczonych na oddziale radioterapii w okresie od czerwca 2012 do lipca 2016 roku. Do badania włączono 72 chorych. Wyjściowe zaawansowanie raka określano na podstawie klasyfikacji TNM/AJCC, edycja siódma. Unieruchomienie chorych wykonywano przy użyciu indywidualnych masek termoplastycznych. Maski przytwierdzano do podstawy stołu w celu zapewnienia stałego ułożenia oraz właściwego podparcia głowy. U wszystkich chorych wykonano badanie tomografii komputerowej z podaniem kontrastu przy użyciu 16-rzędowego aparatu spiralnego

GE ELITE CT, z grubością warstw 2,5 mm i zakresem badania obejmującym obszar od podstawy czaszki do górnego śródpiersia.

W leczeniu techniką IMRT stosowano układ siedmiu wiązek wlotowych z wykorzystaniem 40 par MLC przy 1 cm szerokości w izocentrum. Wylczenie dawki oparto na algorytmie AAA (Analytical Anisotropic Algorithm; wersja 13.0.26) z założeniem określenia dawki podanej. Optymalizację oparto na ograniczeniach dawki zgodnie z zaleceniami RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), z uwzględnieniem objęcia guza oraz minimalizacji obciążenia OAR. Plany IMRT zostały wygenerowane i zatwierdzone dla każdego pacjenta po planowaniu przy użyciu systemu ECLIPSE (wersja 8.6.13; Varian Medical System, Palo Alto, CA). U wszystkich chorych na obszar guza pierwotnego (GTV P, *gross tumour volume*) oraz obszar zajętych węzłów chłonnych (GTV N, *gross tumour volume and nodal*) podano dawki całkowite 66–70 Gy w 35 frakcjach, a na obszary napromieniane elektywnie dawki 50–54 Gy, przy użyciu fotonów 6 MV indukowanych w przyspieszaczach Varian DBX. Jednocześnie chorzy otrzymywali 4–6 podań chemioterapii cisplatyną z dołączeniem leczenia ukierunkowanego molekularnie lub bez niego.

Ponowne badanie tomografii komputerowej wykonywano po zakończeniu 4. tygodnia napromieniania (po 20 frakcjach). GTV P i GTV N oraz ipsilateralne i kontralateralne ślinianki przyuszne (PG, *parotid glands*) były konturowane w kolejnych warstwach do uzyskania trójwymiarowego pomiaru objętości ze szczególnym uwzględnieniem minimalizacji różnic w konturowaniu. Potencjalne rozbieżności w tym zakresie nie powinny wpłynąć na wyniki badania, ponieważ oceniano wyłącznie zmiany w zakresie średnich wartości CTN. Zmiany w GTV guza pierwotnego i węzłów chłonnych porównano pomiędzy badaniem wyjściowym oraz badaniem powtórny. Wylczano także wartość TVRR (*tumor volume reduction rate*), definiowaną jako odsetek redukcji GTV w zależności od GTV przed napromienianiem (gdzie $TVRR = (GTV \text{ przed radioterapią} - GTV \text{ po radioterapii}) / GTV \text{ przed radioterapią}$).

Analiza danych

Do analizy wygenerowanych konturów GTV oraz PG wykorzystano oprogramowanie ECLIPSE (wersja 13.0.26). Wylczono CTN (mierzone w jednostkach Housfielda; HU, *Hounsfield unit*) dla każdego woksela w obrębie konturowanych struktur, a następnie średnie CTN, maksymalne CTN oraz odchylenie standardowe dla każdej objętości GTV i OAR. Objętość GTV oraz OAR wylczono przy wykorzystaniu modelu kalkulacji dawki objętości AAA.13.0.26. Zgodnie z opisywanym modelem dla obszaru głowy i szyi [6] wartość –400 HU przyjęto za różnicującą pomiędzy tkanką a powietrzem – wszystkie CTN o wartości poniżej –400 HU wyłączone

z analizy danych w zakresie GTV. Analizowano zmiany w objętości guza oraz zmiany średnich i maksymalnych wartości CTN w obrębie GTV P, GTV N, a także ipsilateralnych i kontralateralnych PG po 4 tygodniach stosowania zaplanowanej radiochemioterapii.

Wyniki

Do badania włączono 71 chorych na raka narządów głowy i szyi. Dwudziestu pięciu (35%) chorych było w wieku pomiędzy 51–60 lat, a 19 (27%) w wieku pomiędzy 41–50 lat. W badanej grupie było 56 (78%) mężczyzn i 15 (22%) kobiet. Stosunek liczby mężczyzn do liczby kobiet wyniósł 3,54:1.

Umiejscowieniem ogniska pierwotnego u 25 (35%) chorych była część ustna gardła, u 20 (28%) część krtaniowa gardła, u 16 (22,5%) jama ustna, u 10 (14%) nosowa część gardła, a w pojedynczym przypadku występowały przerzuty do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego. Spośród 70 chorych ocenianych według klasyfikacji TNM u 43 (61%) stwierdzono stopień zaawansowania IVa, u 22 (31%) stopień III, u 3 stopień II, a u 2 stopień IVb.

Dawkę całkowitą 70 Gy w 35 frakcjach otrzymało 65 (91,5%) chorych, natomiast dawkę 66 Gy w 33 frakcjach — 6 (8,5%) chorych. Schematy leczenia systemowego zastosowane w ramach radiochemioterapii zestawiono w tabeli 1.

Analizy dozymetryczne zarejestrowane dla objętości GTV oraz OAR zostały podsumowane w tabeli 2. Łącznie u 70 chorych dawka D_{sr} (Gy) w obszarze GTV P wyniosła 70,11 Gy, a w obszarze GTV N — 71,11 Gy. Średnia dawka dla ipsilateralnych i kontralateralnych obszarów PG wyniosła, odpowiednio, 29,88 Gy oraz 25,42 Gy. Średnia dawka w obszarze rdzenia kręgowego wyniosła 22,93 Gy.

W grupie wszystkich 71 chorych objętych badaniem średnie zmniejszenie objętości (\pm SD) GTV P wyniosło $26,30 \pm 7,66$ ($p < 0,0001$), a GTV N $32,09 \pm 37,2$ cm^3 ($p < 0,04$). Średnie zmniejszenie objętości ipsilateralnych i kontralateralnych PG wyniosło, odpowiednio, $8,38 \pm 1,61$ cm^3 ($p < 0,0001$) i $9,10 \pm 1,81$ cm^3 ($p < 0,0001$), co odpowiada zmniejszeniu wyjściowej objętości o, odpowiednio, 36,10% oraz 38,29%. Średnie objętości GTV P przed oraz w trakcie napromieniania wyniosły, odpowiednio, $56,69$ cm^3 ($\pm 12,16$ cm^3) oraz $26,7$ cm^3 ($\pm 7,55$ cm^3), natomiast średni współczynnik TVRR dla GTV P wyniósł –46,38% w odniesieniu do wartości wyjściowych. Średnie objętości GTV N przed oraz w trakcie napromieniania wyniosły, odpowiednio, $48,28$ cm^3 ($\pm 41,91$ cm^3) oraz $16,18$ cm^3 ($\pm 9,28$ cm^3), TVRR dla GTN wyniósł zaś –66,48%.

W ponownym badaniu obrazowym tomografii komputerowej, wykonanym po podaniu 20 frakcji napromie-

Tabela 1. Schematy radiochemioterapii zastosowane w opisywanej grupie chorych

Schemat leczenia	Liczba chorych	Wartość procentowa
Cetuksymab + cisplatyna + napromienianie (70 Gy/35#)	3	4,22
Nimotuzumab + cisplatyna + napromienianie (70 Gy/35#)	3	4,22
Paklitaksel + cisplatyna + napromienianie (70 Gy/35#)	1	1,40
Docetaksel + cisplatyna + napromienianie (70 Gy/35#)	1	1,40
Cisplatyna + napromienianie (70 Gy/35#)	57	80,28
Cisplatyna + napromienianie (66 Gy/33#)	6	8,45
Łącznie	71	100

Tabela 2. Parametry dozymetryczne napromienianych objętości oraz narządów krytycznych

Napromieniane objętości/ /narządy krytyczne	Dawka średnia [Gy]
GTV ogniska pierwotnego	70,90
GTV węzłów chłonnych	71,11
Ślinianka przyuszna ipsilateralna	29,88
Ślinianka przyuszna kontralateralna	25,42
Rdzeń kręgowy	22,93

niania, zaobserwowano istotne różnice zarówno w CTN, jak i w zakresie zmian anatomicznych w objętości GTV P, GTV N oraz PG. Średnia zmiana CTN w zakresie GTV P oraz GTV N wyniosła, odpowiednio, $2,50 \pm 5,4$ oraz $1,79 \pm 4,12$ HU, natomiast średnia zmiana CTN w zakresie ipsilateralnych oraz kontralateralnych PG wyniosła, odpowiednio, $1,90 \pm 3,57$ oraz $1,99 \pm 3,54$ HU. Zaobserwowane zmiany były wysoce specyficzne dla danych chorych. Spośród 70 chorych z klinicznie i radiologicznie określonym GTV P u 12 osób zaobserwowano znaczne zmniejszenie średniej CTN w zakresie GTV P — o ponad 20 HU, natomiast u kolejnych 50 zaobserwowano zmniejszenie wartości średniej CTN w mniejszym zakresie. Łącznie u 88,57% chorych stwierdzono zmniejszenie średniej wartości CTN. Podobnie, spośród 43 chorych z klinicznie i radiologicznie potwierdzonym zajęciem węzłów chłonnych rejonu głowy i szyi średnia CTN w zakresie GTV N uległa zmniejszeniu o więcej niż 20 HU u 8 osób, natomiast umiarkowane zmniejszenie średniej CTN zaobserwowano u 67% chorych. Zmniejszenie średniej CTN odnotowano łącznie u 86,05% chorych. Ogółem, redukcja średniej CTN była zaznaczona wyraźniej w zakresie GTV P niż GTV N. Ponadto, u mniej niż 10% chorych zaobserwowano wzrost średniej CTN w zakresie zarówno GTV P, jak i GTV N.

Korelacja pomiędzy odsetkową redukcją objętości oraz średnim zmniejszeniem CTN w zakresie ślinian-

ki ipsilateralnej wyniosła $14,85 \pm 1,50$, a w zakresie ślinianki kontralateralnej $14,65 \pm 1,44$, z niewielkim trendem w kierunku większej redukcji wartości CTN w PG ipsilateralnej. Jednocześnie u chorych z istotnym zmniejszeniem objętości GTV P zaobserwowano znacznie statystycznie większą redukcję średniej CTN w śliniance ipsilateralnej niż w kontralateralnej ($p = 0,07$).

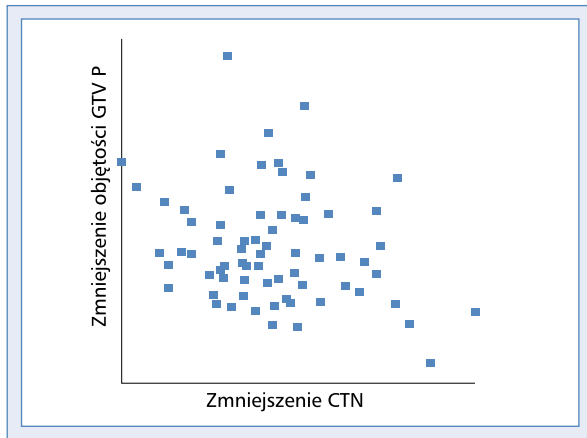
Maksymalne zmniejszenie CTN w GTV P wyniosło $36,17 \pm 108,2$, natomiast w GTV N $90,41 \pm 62,2$ HU ($p < 0,002$). Analogicznie, maksymalne zmniejszenie CTN w ipsilateralnej i kontralateralnej PG wyniosło, odpowiednio, $90,41 \pm 62,2$ i $32,08 \pm 67,50$ HU, z różnicami w podobnym zakresie jak przy średnim zmniejszeniu CTN w tych strukturach.

Zaobserwowano dodatnią, chociaż słabą korelację pomiędzy średnim zmniejszeniem CTN i zmniejszeniem objętości GTV P; współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,136 przy współczynniku determinacji 0,0187 (ryc. 1). Podobnie dodatnią korelację zaobserwowano pomiędzy średnim zmniejszeniem CTN i zmniejszeniem objętości GTV N, przy współczynniku korelacji Pearsona 0,073 (ryc. 2). Jednocześnie nie zaobserwowano korelacji pomiędzy maksymalnym zmniejszeniem CTN i redukcją objętości GTV N.

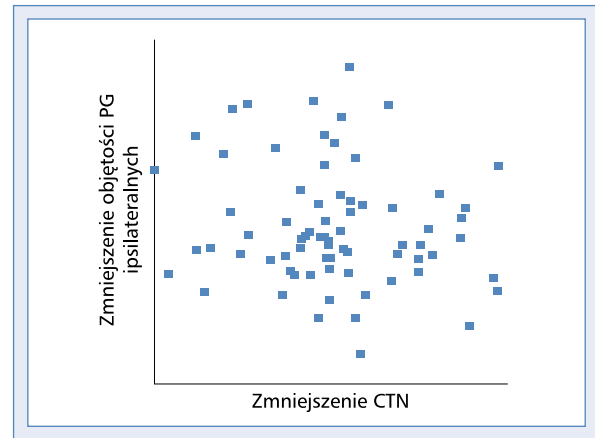
Nie odnotowano korelacji pomiędzy średnim zmniejszeniem CTN i zmniejszeniem objętości zarówno dla PG ipsilateralnej ($p = 0,20$; ryc. 3), jak i kontralateralnej ($p = 0,04$; ryc. 4).

Dyskusja

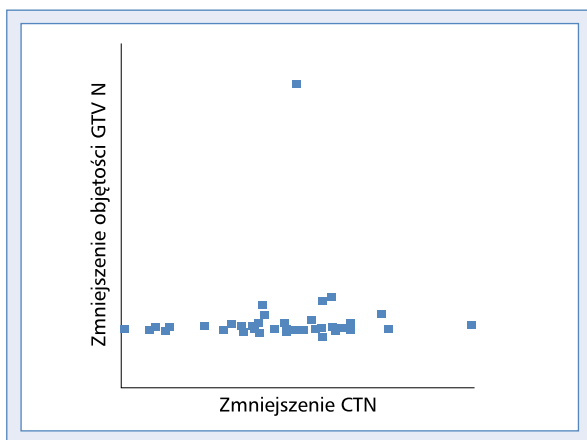
W trakcie radioterapii chorych na HNC napromieniany obszar podlega licznym zmianom anatomicznym. Założeniem radioterapii adaptacyjnej (ART, *adaptive radiotherapy*) jest uwzględnienie tych zmian w całościowym planie napromieniania. Brown i wsp. [15] sugerują wykonanie ponownej procedury planowania leczenia u chorych na HNC po 3 tygodniach napromieniania w przypadku raków nosowej części gardła oraz po 4 tygodniach w przypadku raków ustnej części gardła. Z kolei Yang i wsp. [20] sugerują, aby ponowne plano-



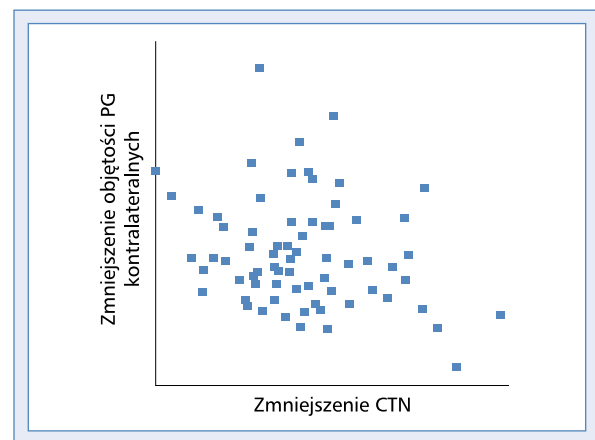
Rycina 1. Korelacja pomiędzy zmniejszeniem CTN oraz zmniejszeniem objętości GTV P (obszaru guza ogniska pierwotnego)



Rycina 3. Korelacja pomiędzy zmniejszeniem CTN oraz zmniejszeniem objętości ipsilateralnych ślinianek przyusznych



Rycina 2. Korelacja pomiędzy zmniejszeniem CTN oraz zmniejszeniem objętości GTV N (obszaru zajętych węzłów chłonnych)



Rycina 4. Korelacja pomiędzy zmniejszeniem CTN oraz zmniejszeniem objętości kontralateralnych ślinianek przyusznych

wanie radioterapii w ramach ART wykonywać w 4. lub 5. tygodniu leczenia, co umożliwia uwzględnienie zmian w zakresie napromienianych objętości z jednoczesnym zachowaniem rezerwy czasowej na wdrożenie modyfikacji planu radioterapii. W przedstawianym badaniu jako optymalny czas dla ponownego planowania przyjęto 4. tydzień (po podaniu 20 frakcji).

Zaobserwowana w omawianym badaniu znaczna redukcja objętości zarówno zmian nowotworowych, jak i ślinianek przyusznych jest zbliżona z wynikami podobnych dotychczas opublikowanych badań [1, 10, 21]. Nishimura i wsp. [22] opisali zmniejszenie objętości PG z 43,1 do 32,0 ml w 3. z 4 tygodni radioterapii IMRT ($p < 0.001$), a w pracy Fiorentino i wsp. [23] w 20. dniu napromieniania stwierdzono zmniejszenie objętości PG o 30% względem wartości wyjściowej. Powyższe wyniki, jak również opisana w przedstawianym badaniu

redukcja ipsilateralnych i kontralateralnych objętości PG o, odpowiednio, 36,1% i 38,2%, wspierają hipotezę odnośnie do wskazań do oceny objętości PG i/lub wykonania ponownego planowania po okresie przynajmniej 3 tygodni napromieniania.

Barker i wsp. [1] opisali zmniejszenie GTV w trakcie frakcjonowanej radioterapii w tempie $0,2 \text{ cm}^3$ na dzień leczenia (zakres $0,01\text{--}1,95 \text{ cm}^3/\text{dzień}$), co odpowiadało odsetkowi wyjściowej objętości nowotworu rzędu 1,8% na dzień leczenia (zakres $0,2\text{--}3,1\%/ \text{dzień}$). Podobne wyniki uzyskano w przedstawianym badaniu, w którym redukcja średnich objętości ($\pm \text{SD}$) GTV P i GTV N wyniosła, odpowiednio, $26,30 \pm 7,66$ ($p < 0,0001$) i $32,09 \pm 37,2 \text{ cm}^3$ ($p < 0,04$), co odpowiada redukcji odsetkowej o, odpowiednio, 2,3% oraz 3,32% na dzień leczenia. Wskaźnik TVRR w odniesieniu do wyników wyjściowych przed radioterapią wyniósł dla GTV P –46,38% (0,4638),

natomiast dla GTV N –66,48% (0,6648). Analogiczny wskaźnik TVRR w badaniu, które przeprowadzili Yang i wsp. [20], w ocenie po okresie 4–5 tygodni leczenia wyniósł 0,43 dla GTV P w przypadku raka ustnej części gardła oraz 0,33 dla raka krtaniowej części gardła. W pracy, której autorami są Hyabin i wsp. [24], wskaźnik TVRR u chorych na raka nosowej części gardła wyniósł –41,9% (0,419). W omawianym badaniu potwierdzono powyższe wyniki w zakresie TVRR, a ponadto stwierdzono większą redukcję objętości zmian węzłowych niż ogniska pierwotnego, co można wytłumaczyć bardziej intensywnym unaczynieniem oraz lepszym utlenowaniem w obrębie zmian w węzłach chłonnych.

Średnie zmiany w CTN zaobserwowane w trakcie radioterapii zarówno w GTV, jak i PG były wysoce specyficzne dla indywidualnych przypadków. U blisko 90% chorych stwierdzono zmniejszenie średnich CTN zarówno w GTV P, jak i GTV N, natomiast istotną zmianę zaobserwowano jedynie u 20% chorych. Podobnie, zmiany średnich CTN ślinianek przyusznych były swoiste dla każdego chorego z jedynie niewielkimi zmianami w zakresie CTN dla ipsilateralnych PG. Niemniej w grupie chorych ze znacznym zmniejszeniem objętości GTV P zaobserwowano znamienne większą redukcję średnich CTN ipsilateralnych PG niż średnich CTN kontralateralnych PG ($p = 0,07$). Podobne wyniki, które uzyskali Mei Feng i wsp. [25] oraz Shouping Xu i wsp. [26], potwierdzają wysoką swoistość zmian CTN u danego chorego. Zmniejszenie średnich wartości CTN było zróżnicowane, pomimo otrzymania przez chorych ekwiwalentnych dawek napromieniania, co wyraźnie wskazuje na to, że dawka jest tylko jednym z wielu czynników odpowiadających za zmiany średnich CTN.

Zmiany w średnich CTN w obrębie zmian nowotworowych i prawidłowych struktur anatomicznych przed i po radioterapii zostały opisane w licznych badaniach. Diot i wsp. [16] zaobserwowali zwiększanie się zmian CTN w prawidłowej tkance płuca wraz ze zwiększeniem dawki podanej SBRT do wartości 35 Gy. Po dalszej obserwacji, trwającej 30 miesięcy, odsetek wzrostu CTN wraz z dawką pozostał na poziomie około 0,24% na Gy. Xu i wsp. [27] odnotowali zmniejszenie średniej CTN w GTV oraz PG podczas frakcjonowanej radioterapii u chorych na raka nosowej części gardła, a Mayer i wsp. [19] opisali średnią redukcję CTN od –3 do –36 HU w obrębie płuca u chorych leczonych konwencjonalną radioterapią frakcjonowaną do dawki 66,6 Gy. De i wsp. [28] stwierdzili redukcję CTN w przedziale 0–10 HU/Gy w napromienianym obszarze płuca, która była wysoce swoista dla danych chorych. Howell i wsp. [18] zaobserwowali redukcję CTN w prawidłowej tkance wątroby po zastosowaniu SBRT, natomiast Thalacker i wsp. [29] opisali podobną redukcję CTN o 5 HU w istocie białej mózgu po napromienianiu ośrodkowego układu nerwowego.

W badaniu, które przeprowadzili Mei Feng i wsp. [25], odnotowano zmniejszenie średnich wartości CTN zarówno w ogniskach nowotworu, jak i w śliniankach przyusznych, z potwierdzeniem umiarkowanej korelacji pomiędzy zmniejszeniem CTN i dawką napromieniania. Wykazano także słabe korelacje pomiędzy zmniejszeniem objętości i zmniejszeniem CTN w zakresie GTV i PG. W przedstawianym badaniu także stwierdzono dodatnią, chociaż słabą, korelację pomiędzy średnim zmniejszeniem CTN oraz zmniejszeniem objętości w GTV P i GTV N. Jednocześnie nie wykazano korelacji pomiędzy maksymalną redukcją CTN a zmniejszeniem objętości w zakresie GTV N. Ponadto, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy zmianą CTN a zmianą objętości w śliniankach przyusznych, zarówno ipsilateralnych, jak i kontralateralnych.

Zaobserwowane w omawianym badaniu, swoiste dla każdego chorego zmiany w CTN w zakresie GTV mogą odpowiadać indywidualnej odpowiedzi na napromienianie, jako że ogólna dawka otrzymana przez każdego chorego w czasie analizy była identyczna. Niemniej, patofizjologiczne podłoże zmiany CTN w trakcie leczenia pozostaje niejasne. Yue Cao i wsp. [30] opisali wzrost objętości krwi w obrębie ogniska pierwotnego w trakcie radioterapii (po 2 tygodniach napromieniania) w grupie chorych na HNC, u których uzyskano miejscowe wyleczenie (mediana zmiany 5,1 ml/100 g). Jest to wartość znamienne wyższa niż w grupie chorych z potwierdzonym niepowodzeniem miejscowym leczenia (mediana zmiany 1,0 ml/100 g), co sugeruje że wzrost przepływu krwi w obrębie guza, będący potencjalnym źródłem poprawy utlenowania, może być wczesnym, pozytywnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi terapeutycznej u chorych na HNC. Truong i wsp. [31] zaobserwowali, że przepływ krwi w obrębie guza oraz przepuszczalność miejscowych kapilar, oceniane przed rozpoczęciem leczenia, były statystycznie większe w grupie chorych, u których uzyskano wyleczenie miejscowe, niż w grupie z niepowodzeniem leczenia. Opierając się na tych badaniach, można sugerować, że stwierdzone zmniejszenie wartości CTN w obrębie GTV wynika ze zwiększonego przepływu krwi w obrębie guza. Wraz ze wzrostem otrzymanej dawki dochodzi do redukcji obszaru GTV, co przy zachowanym lub zwiększonym napływie krwi może odpowiadać za hipodensyjny obraz guza w badaniach obrazowych oraz zmniejszenie CTN w obrębie GTV. Martwica i apoptoza komórek nowotworowych pod wpływem promieniowania jonizującego przekładają się na zmniejszenie obszaru guza, co w badaniach obrazowych odpowiada redukcji wartości CTN.

Indukowane radioterapią zmiany wartości CTN w zakresie ślinianek przyusznych można wytłumaczyć kilkoma mechanizmami. Heo i wsp. [32] opisali korelację pomiędzy wiekiem oraz otłocnością a zmianą CTN

w dużych gruczołach ślinowych. Teshima i wsp. [33] wykazali zależność pomiędzy zmniejszeniem produkcji śliny a redukcją objętości ślinianek u chorych na HNC w trakcie radioterapii. Z kolei Stephens i wsp. [34] zaobserwowali, że uszkodzenie komórek wydzielniczych oraz zależny od radioterapii brak regeneracji komórek zrazikowych przekładają się na zmiany wartości CTN w obrębie ślinianek przyusznych. Powyższe mechanizmy mogą odpowiadać za wysoce złożoną zależność pomiędzy dawką radioterapii a zmniejszeniem wartości CTN w obu śliniankach przyusznych [23].

Związane z radioterapią zmiany CTN mogą być uznane ze wskaźnik wczesnej odpowiedzi na napromienianie, choć wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach, zarówno od strony klinicznej, jak i patofizjologicznej. W wypadku właściwej walidacji zmiana wartości CTN może być wykorzystywana jako dodatkowy czynnik uzupełniający lub nawet zastępujący dotychczasowe wskaźniki używane w adaptacyjnej radioterapii chorych na HNC.

Wnioski

W ocenie dokonywanej po 4 tygodniach radioterapii u chorych na HNC wartość CTN może ulec zmniejszeniu zarówno w zakresie GTV P, GTV N, jak i obustronnie w śliniankach przyusznych. Potwierdzono obecność korelacji pomiędzy zmniejszeniem średnich wartości CTN i redukcją objętości GTV P i GTV N, przy braku takiej korelacji w zakresie PG. Zaobserwowane zmiany w CTN były wysoce swoiste dla konkretnych pacjentów i mogą w przyszłości służyć za wczesny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej z opcją wykorzystania w adaptacyjnej radioterapii chorych na HNC.

Piśmiennictwo

- Barker JL, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(4): 960–970, doi: [10.1016/j.ijrobp.2003.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.024), indexed in Pubmed: [15234029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234029/).
- Castadot P, Geets X, Lee JA, et al. Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation. *Radiother Oncol.* 2010; 95(2): 209–217, doi: [10.1016/j.radonc.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.03.007), indexed in Pubmed: [20385413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385413/).
- Castadot P, Lee JA, Geets X, et al. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010; 20(2): 84–93, doi: [10.1016/j.semradi.2009.11.002](https://doi.org/10.1016/j.semradi.2009.11.002), indexed in Pubmed: [20219546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20219546/).
- Geets X, Tomsej M, Lee JA, et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 85(1): 105–115, doi: [10.1016/j.radonc.2007.05.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.05.010), indexed in Pubmed: [17562346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562346/).
- Castadot P, Geets X, Lee JA, et al. Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: is the gain in dose distribution worth the effort? *Radiother Oncol.* 2011; 101(3): 343–350, doi: [10.1016/j.radonc.2011.06.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.011), indexed in Pubmed: [21724283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724283/).
- Wu Q, Chi Y, Chen PY, et al. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(3): 924–932, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.04.047](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.047), indexed in Pubmed: [19801104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801104/).
- Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer-dosimetric results from a prospective clinical trial. *Radiother Oncol.* 2013; 106(1): 80–84, doi: [10.1016/j.radonc.2012.10.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.010), indexed in Pubmed: [23369744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369744/).
- Schwartz DL, Dong L. Adaptive radiation therapy for head and neck cancer-can an old goal evolve into a new standard? *J Oncol.* 2011; 2011, doi: [10.1155/2011/690595](https://doi.org/10.1155/2011/690595), indexed in Pubmed: [20847944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847944/).
- Grégoire V, Jeraj R, Lee JA, et al. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): e292–e300, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70237-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70237-1), indexed in Pubmed: [22748268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748268/).
- Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(2): 355–362, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.07.957](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.957), indexed in Pubmed: [16256277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16256277/).
- Li XA. *Adaptive Radiation Therapy.* CRC Press, Boca Raton, FL 2011.
- Yang C, Liu F, Ahunbay E, et al. Combined online and offline adaptive radiation therapy: a dosimetric feasibility study. *Pract Radiat Oncol.* 2014; 4(1): e75–e83, doi: [10.1016/j.prro.2013.02.012](https://doi.org/10.1016/j.prro.2013.02.012), indexed in Pubmed: [24621436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621436/).
- Han C, Chen YJ, Liu An, et al. Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(4): 1256–1262, doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.10.067](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.067), indexed in Pubmed: [18234431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234431/).
- Robar JL, Day A, Clancey J, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(4): 1121–1130, doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.030), indexed in Pubmed: [17398025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398025/).
- Brown E, Owen R, Harden F, et al. Head and neck adaptive radiotherapy: Predicting the time to replan. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016; 12(4): 460–467, doi: [10.1111/ajco.12516](https://doi.org/10.1111/ajco.12516), indexed in Pubmed: [27435432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435432/).
- Diot Q, Kavanagh B, Scheffer T, et al. Regional normal lung tissue density changes in patients treated with stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(4): 1024–1030, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.11.080](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.080), indexed in Pubmed: [22583607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583607/).
- Palma DA, van Sörnsen de Koste J, Verbakel WF, et al. Lung density changes after stereotactic radiotherapy: a quantitative analysis in 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 974–978, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.07.025](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.025), indexed in Pubmed: [20932655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20932655/).
- Howells CC, Stinauer MA, Diot Q, et al. Normal liver tissue density dose response in patients treated with stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(3): e441–e446, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.04.041](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.041), indexed in Pubmed: [22682809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682809/).
- Mayer R, Stanton K, Kleinberg L, et al. CT number distribution and its association with local control and as a marker of lung tumor response to radiation. *Radiat Oncol Investig.* 1998; 6(6): 281–288, doi: [10.1002/\(SICI\)1520-6823\(1998\)6:6<281::AID-ROI6>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6823(1998)6:6<281::AID-ROI6>3.0.CO;2-H), indexed in Pubmed: [9885945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9885945/).
- Yang SN, Liao CY, Chen SW, et al. Clinical implications of the tumor volume reduction rate in head-and-neck cancer during definitive intensity-modulated radiotherapy for organ preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(4): 1096–1103, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.12.055](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.055), indexed in Pubmed: [20605362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605362/).
- Loo H, Fairfoul J, Chakrabarti A, et al. Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt™ system. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011; 23(1): 40–47, doi: [10.1016/j.clon.2010.09.003](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.09.003), indexed in Pubmed: [20926268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926268/).
- Nishimura Y, Nakamatsu K, Shibata T, et al. Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35(7): 375–379, doi: [10.1093/jcco/hyi108](https://doi.org/10.1093/jcco/hyi108), indexed in Pubmed: [15976068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976068/).
- Fiorentino A, Caivano R, Metallo V, et al. Parotid gland volumetric changes during intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2012; 85(1018): 1415–1419, doi: [10.1259/bjr/30678306](https://doi.org/10.1259/bjr/30678306), indexed in Pubmed: [22573295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573295/).
- Lee H, Ahn YC, Oh D, et al. Tumor Volume Reduction Rate during Adaptive Radiation Therapy as a Prognosticator for Nasopharyngeal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(2): 537–545, doi: [10.4143/crt.2015.081](https://doi.org/10.4143/crt.2015.081), indexed in Pubmed: [26194371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194371/).
- Feng M, Yang C, Chen X, et al. Computed tomography number changes observed during computed tomography-guided radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91(5): 1041–1047, doi: [10.1016/j.ijrobp.2014.12.057](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.057), indexed in Pubmed: [25832695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832695/).

26. Xu S, Wu Z, Yang C, et al. Radiation-induced CT number changes in GTV and parotid glands during the course of radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Br J Radiol*. 2016; 89(1062): 20140819, doi: [10.1259/bjr.20140819](https://doi.org/10.1259/bjr.20140819), indexed in Pubmed: [27033059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033059/).
27. Xu SP, Wu ZX, Yang CG, et al. Correlation of changes in CT number and volume of gross tumor volume during the course of radiation therapy for nasopharyngeal cancer. Abstract presented at Annual Meeting of Chinese Medical Physics Association, May 15-17, 2014, Xi'an, China.
28. De Ruyscher D, Sharifi H, Defraene G, et al. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. *Acta Oncol*. 2013; 52(7): 1405–1410, doi: [10.3109/0284186X.2013.813074](https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.813074), indexed in Pubmed: [23957564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957564/).
29. Thalacker U, Liszka G, Somogyi A, et al. [The observation of edema in the substantia alba during postoperative brain irradiation. The role of computed tomographic studies]. *Strahlenther Onkol*. 1998; 174(1): 14–18, indexed in Pubmed: [9463559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9463559/).
30. Cao Y, Popovtzer A, Li D, et al. Early prediction of outcome in advanced head-and-neck cancer based on tumor blood volume alterations during therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5): 1287–1290, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.08.024](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.024), indexed in Pubmed: [19028268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028268/).
31. Truong MT, Saito N, Ozonoff A, et al. Prediction of locoregional control in head and neck squamous cell carcinoma with serial CT perfusion during radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(7): 1195–1201, doi: [10.3174/ajnr.A2501](https://doi.org/10.3174/ajnr.A2501), indexed in Pubmed: [21757530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757530/).
32. Heo MS, Lee SC, Lee SS, et al. Quantitative analysis of normal major salivary glands using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92(2): 240–244, doi: [10.1067/moe.2001.114756](https://doi.org/10.1067/moe.2001.114756), indexed in Pubmed: [11505274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11505274/).
33. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, et al. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(1): 42–46, doi: [10.1093/jjco/hyp113](https://doi.org/10.1093/jjco/hyp113), indexed in Pubmed: [19812062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19812062/).
34. Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE, et al. Target cell and mode of radiation injury in rhesus salivary glands. *Radiother Oncol*. 1986; 7(2): 165–174, indexed in Pubmed: [3786822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3786822/).