

Újdonságok a fej-nyaki daganatok sugárkezelésében

TAKÁCSI-NAGY ZOLTÁN

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Takácsi-Nagy Zoltán, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
E-mail: takacsi@oncol.hu, tel.: +361-2248600/3204

Közlésre érkezett:

2025. január 19.

Elfogadva:

2025. március 20.

A fej-nyaki tumorok előfordulása jelentősen emelkedik világszerte. Gyógyításukban a sugárterápia nemcsak a műtétet követően, hanem definitív kezelésként is – mint szervmegőrző modalitás – jelentős mértékben vesz részt. Manapság a humán papillómavírus által okozott szájgaratdaganatok incidenciája meredeken növekedik. Jellemzőjük a rendkívül jó terápiás, ezen belül is sugárérzékenység, amely miatt számos dezintenzifikációs vizsgálat történt már, illetve folyamatban van. Az elmúlt évtizedben a besugárzási módszerek és technikák jelentősen fejlődtek, illetve a terápiában is történtek változások, amelyek egyrészt a gyógyítás hatékonyságát, másrészt a mellékhatások csökkentését szolgálják. Az újabb kezelési lehetőségek között az adaptív besugárzás, a céltér-fogat pontosabb meghatározása, hadronok alkalmazása, a sztereotaxiás irradiáció és a mesterséges intelligencia térhódítása figyelhető meg. Az alábbi áttekintésben a fenti témákkal kapcsolatban megjelent jelentősebb közlemények eredményeinek megismertetésével képet kaphatunk a fej-nyaki tumorok sugárterápiájában alkalmazott modern és új terápiás eljárásokról. *Magy Onkol* 69:135-141, 2025

Kulcsszavak: fej-nyaki daganatok, humán papillómavírus, radioterápia, újdonságok

The incidence of head and neck tumours is rising significantly worldwide. Radiotherapy has a significant role in their treatment, not only after surgery, but also as a definitive treatment, as an organ-preserving modality. Nowadays, the incidence of oropharyngeal tumours caused by the human papillomavirus is increasing sharply. They are characterised by a very good therapeutic response, including radiosensitivity, which has led to a number of deintensification trials being carried out or ongoing. Over the past decade, irradiation methods and techniques have improved considerably and changes in therapy have been made to improve the effectiveness of treatment and reduce side effects. Newer treatment options include adaptive irradiation, better definition of the target volume, the use of hadrons, stereotactic irradiation and the rise of artificial intelligence. In the following review, the results of the major publications on the above topics will provide an overview of modern and new therapeutic techniques in the field of radiotherapy of head and neck tumours.

*Takácsi-Nagy Z. New developments in the radiotherapy for head and neck cancer. *Magy Onkol* 69:135-141, 2025*

Keywords: head and neck tumours, human papillomavirus, radiotherapy, novelties

BEVEZETÉS

A fej-nyaki laphámdaganatok az összes malignus elváltozás körülbelül 4%-át teszik ki [1]. Incidenciájuk folyamatosan emelkedik, jelenleg a hetedik leggyakoribb rákos megbetegedések világszerte, évi több mint 660 000 új esettel és megközelítőleg 325 000 halálozással [2]. Kialakulásukban az alkoholfogyasztás és dohányzás mellett bizonyos vírusok (humán papillómavírus – HPV, Epstein–Barr-vírus – EBV) is szerepet játszanak.

A sugárkezelés ezen régió neopláziáinak mintegy 75%-ában játszik szerepet. Míg a fej-nyaki tumorok ellátásában korai stádiumban általában műtét vagy definitív radioterápia (RT), addig az előrehaladottabb elváltozásoknál műtét +/- posztoperatív besugárzás, egyedül vagy kemoterápiával kombinálva vagy – az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban – a szerv- és funkciómegőrzés szempontjából kizárólagos RT vagy radiokemoterápia (RKT) történik. Az orrgarat tumorainál sebészi beavatkozás nem jön szóba, míg a szájüreg magasabb stádiumú daganatainál mindenképpen a műtétes megoldás az első választás. Az operációt követő RT indikációja lokálisan a T3-4 tumornagyság, a közeli vagy pozitív sebészi szél, a limfóvaszkuláris invázió, a perineurális terjedés, míg a nyaknál szelektív nyaki disszekció esetén az egy, radikális műtétnél a legalább 2 áttétes nyirokcsomó, ugyanakkor tokáttörésnél a sugaras kezelés minden esetben indokolt. Ez utóbbinál és/vagy a tumor nem éppen történő eltávolítása esetén az RT kemoterápiával egészül ki [3–7].

Az elmúlt évtizedben a besugárzási módszerek és technikák jelentősen fejlődtek, illetve a terápiában is történtek olyan változások, amelyek egyrészt a gyógyítás hatékonyságát, másrészt a mellékhatások csökkentését szolgálják. Különösen a késői – akár hónapokkal vagy évekkel később kialakuló – szövődmények (szájszárazság, oszteoradione krízis, égő száj szindróma, fibrózis, nyelési nehézség, neurológiai tünetek stb.) kialakulásának a megelőzése, illetve súlyosságának mérséklése fontos, ugyanis ezek a túlélő betegek életminőségét alapvetően kedvezőtlen irányban befolyásolják [8].

Az alábbi áttekintő közleményben a fej-nyaki daganatok sugárterápiájában a legutóbbi időben bekövetkező legfontosabb újítások ismertetésére kerül sor.

Rövidítések:

ART: adaptív radioterápia, **BED:** biológiaiag effektív dózis, **CTV:** clinical target volume, **EGFR:** epidermal growth factor receptor, **FAP:** fibroblaszt-aktivációs protein, **FAPi:** fibroblasztaktivációs protein inhibitor, **FDG:** 18F-fluorodezoxiglükóz, **F-FAZA:** fluorazomicin-arabinozid, **F-MISO:** fluoromizomidazol, **GTV:** gross tumor volume, **HPV:** humán papillómavírus, **IMPT:** intenzitásmódulált protonterápia, **IMRT:** intenzitásmódulált radioterápia, **LET:** lineáris energiatranszfer, **MI:** mesterséges intelligencia, **OF:** orofaringeális, **PET:** pozitronemissziós tomográfia, **PMT:** progressziómentes túlélés, **PT:** protonterápia, **PTV:** planning target volume, **RBE:** relatív biológiai aktivitás, **RKT:** radiokemoterápia, **RT:** radioterápia, **SRT:** sztereotaxiás radioterápia, **TT:** teljes túlélés, **VMAT:** volumetrikusan modulált ívterápia

ANYAG ÉS MÓDSZER

Az irodalmi áttekintés elkészítéséhez a PubMed adatbázis szolgált alapul „fej-nyaki daganatok, újdonságok, HPV, adaptív radioterápia, céltér fogat pontosabb meghatározása, hadronterápia, sztereotaxia, mesterséges intelligencia” kulcsszavak fölhasználásával és a témában jelentősebb, nagyobb betegszámú irodalmak, fázis II-III-as vizsgálatok és összefoglaló közlemények kiválasztásával. Az idézett cikkek több mint 70%-a az elmúlt 5 évben jelent meg.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Humán papillómavírus indukálta szájgaratdaganatok sugárkezelése

Ismervén a HPV okozta orofaringeális (OF) karcinómák rendkívüli radioszenzitivitását, az elmúlt közel 10 évben számos deeszkalációs vizsgálatot indítottak, célul tűzve ki az alkalmazott sugaras, gyógyszeres vagy sebészi terápiák mérséklését, bízva a túlélési paraméterek változatlan voltában, ugyanakkor a mellékhatások mérséklésében. Ezek közül néhány már biztató eredménnyel zárult. A dezintenzifikációs vizsgálatok egy része a konkurens kemoterápia kiváltásával próbálkozott, a gyógyszer által okozott nem kívánt tünetek csökkentése céljából. A már publikált III. fázisú tanulmányok ugyanakkor általában szignifikánsan ($p < 0,05$) kedvezőtlenebb túlélési eredményeket igazoltak a mellékhatásprofil szempontjából számos tekintetben kedvezőbb cetuximab alkalmazása esetén a ciszplatinhoz képest [2 éves teljes túlélés (TT): 67,1% vs. 93,3%, $p = 0,03$ [De-ESCALaTE HPV]; 3 éves progressziómentes túlélés (PMT): 67,3% vs. 78,4%, $p = 0,0002$ [RTOG 1016]; 5 éves PMT: 80% vs. 93%, $p = 0,015$ [TROG 12.01]; 3 éves TT: 78% vs. 88%, $p = 0,086$ [ARTSCAN III]] [9–12]. Ezen klinikai vizsgálatok egyértelműen rámutattak arra, hogy a HPV-eredetű OF daganatok radioterápiával kombinált gyógyszeres kezelésében a cetuximab hatása elmarad a platináétól, aminek oka a HPV-pozitív daganatsejtek alacsony epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) expressziója [13]. Így az előrehaladott stádiumú HPV-pozitív tumoroknál az RKT a standard kezelés, és a kombinált biológiai terápia nem hatékony. Számos egyéb vizsgálat zárult már le vagy van még folyamatban, amelyek egyrészt az irradáció mellett adott daganatgátló gyógyszeres kezelés mértékének csökkentésével, másrészt az indukciós kemoterápiát követően a dózissal és a besugárzott volumennek, illetve a műtét után az adjuváns sugárkezelés dózisének mérséklésével foglalkoznak. A már kiértékelt kutatások eredményei az 1. táblázatban láthatóak. Definitív ajánlás ezen vizsgálatok eredményeinek a napi rutinban történő alkalmazását illetően még várat magára [19].

Adaptív radioterápia

Az adaptív radioterápia (ART) dinamikusan képes a kezelési tervet a beteg anatómiai változásaihoz és eltéréseihez igazítani, alkalmas a céltér fogat lefedettségének javítására oly módon, hogy a tumor a tervezett sugárdózist kapja, minimalizálva a sugárzás okozta toxicitást, ezáltal javítva

1. TÁBLÁZAT. HPV-asszociált fej-nyaki daganatokkal kapcsolatos dezintenzifikációs vizsgálatok

Vizsgálat neve	Betegek, beválasztási jellemzők	Kezelés	Eredmények	Mellékhatások
Konkurens kemoterápia dezintenzifikálása				
NRG HN002 (13) fázis II	T1-2 N1-N2b M0 T3 N0-N2b M0 ≤10 py	60 Gy IMRT/6 hét/5 nap (H-P)+C 40 mg/m ² vagy 60 Gy IMRT/6 hét/6 nap (H-Sz)	2 éves PMT: 90,5% (C) vs. 87,6% (p=0,23) 2 éves TT: 96,7% (C) vs. 97,3%	Grade 3-4 akut mellékhatás: 79,6% (C) vs. 52,4% (p<0,001)
Dózis és a besugárzott volumen dezintenzifikációja indukciós kemoterápiát követően				
E1308 (14) fázis II	T1-3 N0-2b M0	3 ciklus TPE, majd 54 Gy+E vagy 66-70 Gy+E	70%-ban komplett remisszió, utána 54 Gy+E	Nyelési probléma 89% vs. 40% (54 Gy) (p=0,011)
OPTIMA (15) fázis II	AR (≤T3, ≤N2B, ≤10 py) MR (T4 or ≥N2C vagy >10 py)	3× karboplatin/paklitaxel, majd AR: ≥50% válasz, 50 Gy RT (RT50), AR: 30-50% válasz vagy MR ≥50% válasz, 45 Gy RKT (RKT45), illetve ha AR vagy MR, de <30% válasz, 75 Gy RKT (RKT75) (csak az első nem involvált nyirokrégió volt a besugárzási mezőben)	2 éves PMT és TT 95% és 100% (AR) vs. 94% és 97% (MR)	Grade 3 mukozitisz: 30%, 63%, 91% (p=0,004) PEG: 0%, 31%, 82% (p<0,0001) (RT50, RKT45 és RKT75)
Posztoperatív dezintenzifikációs vizsgálatok TORS vagy minimálinvazív sebészet után				
E3311 (16) fázis II	T1-2 N1-2b AR(A) pT1-2N0-1, szél≥3 mm) MR(D), R1, ENE≥1 mm, vagy >4 nycs. áttét KR (B, C): közeli szél, <1 mm ENE, 2-4 nycs. áttét, LVI, PNI	A: követés D: RKT (66 Gy+C) B: 50 Gy vagy C: 60 Gy	2 éves PMT 2 éves TT A: 96,9% 100% B: 94,9% 99% C: 96% 98,1% D: 90,7% 96,3%	Nyelési funkciók jobbabbak a KR-nél, mint az MR-nél Funkciók jobbabbak a KR-nél, mint alacsonyabb dózissnál
DART (17) fázis II	≥T3N2 és LVI vagy PNI (A) és ENE-vel (B)	A: 30 Gy, 1,5 Gy (2×/nap)+15 mg/m ² dTAX az 1. és 8. napon vagy 60 Gy/2 Gy B: 36 Gy, 1,8 Gy (2×/nap)+15 mg/m ² dTAX az 1. és 8. napon vagy 60 Gy/2 Gy+40 mg/m ² C/hét	2 éves LRK 100% (A) vs. 93% (B)	Nyelés szignifikánsan jobb volt az alacsonyabb dózissú dTAX-karon (p=0,0155)

AR: alacsony rizikó, C: ciszplatin, dTAX: docetaxel, E: Eribitux, ENE: extranodális extenzió, H-P: hétfőtől péntekig, H-Sz: hétfőtől szombatig, IMRT: intenzitásmódulált radioterápia, KR: közepes rizikó, LRK: lokoregionális kontroll, LVI: limfóvaszkuláris invázió, MR: magas rizikó, PEG: perkután gasztrosztóma, PMT: progressziómentes túlélés, PNI: perineurális invázió, py: pack-year, R1: pozitív sebészi szél, RKT: radiokemoterápia, RT: radioterápia, TORS: transzorális robotsebészet, TPE: Taxotere-platina-Eribitux, TT: teljes túlélés

a beteg életminőségét a kezelés alatt és után. Szükség esetén lehetőséget kínál az optimális dózissnövelésre is. Az ART a fej-nyaki malignómák esetén jellemzően a tumorválasz és a súlyvesztés okozta anatómiai eltérések korrekciójára használható. A témában megjelent közlemények különböző mértékű térfogatcsökkenésről számoltak be a célstruktúrák (gross tumor volume [GTV], clinical target volume [CTV] és planning target volume [PTV]) esetén. A térfogat csökkenésének mértéke 11% és 80% között mozgott (20). HPV-pozitív OF elváltozásnál a primer tumor GTV-jének átlagosan 70%-os csökkenését figyelték meg a 6. hét végére (21). A később

kialakuló xerosztómia miatt leginkább kritikus szervnek tekinthető fültőmirigynél a dóziscsökkenés 3% és 25% között mozgott. Az adaptív sugárterápián átesett betegeknél kevesebb esetben fordult elő szájszárazság, nyelési nehezítettség és egyéb, a szervezetet legyengítő szövődemény (20). Ez javítja a betegek közérzetét, általános állapotát a terápia folyamán és azt követően is, és lehetővé teszi, hogy a teljes előírt dózis leadásra kerüljön. Zhou és mtsai. prospektív vizsgálatában 290, orrgarati neoplázia miatt intenzitásmódulált radioterápiával (IMRT) ellátott beteg közül 143-nál (49,3%) újratervelés történt (1 vagy 2 alkalommal), 147-nél

[50,7%] pedig nem. Az előbbi csoportban a 8 éves lokoregionális relapszustól mentes túlélés aránya magasabb volt (87,4% vs. 75,6%, $p=0,025$). A teljes túlélésben nem, ellenben a közösségi aktivitásban ($p=0,016$), az alvás minőségében ($p=0,048$) és a xerosztómiában ($p=0,004$) jelentős különbség mutatkozott az ART javára [22]. Egy másik, OF tumorokat tartalmazó tanulmányban 22 esetben egyszer (ART1), illetve ezek közül 8-nál kétszer (ART2) történt áttervezés. Az ART1-ben a parotiszokra jutó átlagos dózist kontralaterálisan 0,6 Gy-vel (2,8%-kal, $p=0,003$), ipsilaterálisan 1,3 Gy-vel (3,9%) lehetett csökkenteni ($p=0,002$) az újratervelés nélküli kezeléshez képest. Az ART2 tovább csökkentette az ellenoldalon a dózist 0,8 Gy-vel (3,8%-kal, $p=0,026$), míg az azonos oldalon 4,1 Gy-vel (9%-kal, $p=0,001$) [23].

Az adaptív sugárterápia sikeres alkalmazása azonban számos kérdést vet föl (például milyen gyakran legyen áttervezés?) és több tényezőtől függ, beleértve a megbízható képalkotó technikákat (a terápia közben végzett pozitronemissziós tomográfia fokozott aktivitást mutathat, így téves céltérfogat-meghatározást eredményezhet), a képzett személyzetet és az erőforrások rendelkezésre állását [24]. További kutatások, technológiai fejlesztések és klinikai szabványosítások fogják tovább finomítani az adaptív sugárterápia szerepét ennek a bonyolult tervezést igénylő és a mellékhatások menedzselése szempontjából kihívást jelentő betegségek kezelésében.

Céltérfogat pontosabb meghatározása

A daganat pontos meghatározása mindig is kulcsfontosságú volt az RT tervezésében és kivitelezésében. Az új képalkotási technikák számos kutatási tevékenység középpontjában állnak. Fontos kérdés, hogy ezek a képalkotó eljárások hogyan változtathatják meg és javíthatják a rák diagnózisát és stádiumbeosztását. A komputertomográfia és a mágneses rezonancia vizsgálat mellett a leggyakrabban alkalmazott pozitronemissziós tomográfia (PET) 18F-fluorodezoxiglükózzal (FDG) azonban számos esetben korlátozott érzékenységgel, mivel az FDG a hipermetabolizmust értékeli, fertőzés és gyulladás esetén így hamis pozitív eredményt adhat [25]. Új lehetőség a fibroblasztaktivációs protein inhibitor (FAPI) PET, ugyanis a FAPI a daganatos stróma fibroblasztjain nagymértékben túlreprezentált FAP-receptorokat veszi célul. Egy 68Gallium-FAPI-val végzett vizsgálatban [29 fej-nyaki lokalizáció] a TNM-ben 42%-ban, míg az RT tervezésében 12%-ban történt jelentős módosulás [26].

A hipoxia a tumorok rezisztenciájában és a terápiát követő kedvezőtlenebb prognózisában játszik szerepet. Számos PET-hipoxia jelzőanyagot, például fluoromizonidazolt (F-MISO) és fluorazomicinarabinozidot (F-FAZA) fejlesztettek ki, és ezek jelenleg is klinikai értékelés alatt állnak. Az előbbi továbbra is a leggyakrabban használt jelzőanyag, amelyet a fej-nyaki neopláziákban is gyakran használnak dózisszkaláció vagy -deeszkaláció céljára [27, 28]. Ugyanakkor az F-MISO-nak vannak korlátai, beleértve a viszonylag ala-

csony felbontást is. Az F-FAZA-nak jobb a jel-zaj aránya és gyorsabb a felszívódási ideje. Irodalmi adatok alapján az F-FAZA nyomjelzők képesek előre jelezni a betegségmentes túlélést fej-nyaki daganatokon [29].

Hadronterápia

Hadronterápia alatt nukleáris részecskék (jelenleg leginkább proton, szénion és héliumion) terápiás felhasználását értjük. Ezen anyagok kedvező sugárfizikai sajátosságai (pontosabban, mint a hagyományos röntgensugarak) és sugárbiológiai tulajdonságaik miatt alkalmasak a sugárrezisztens, illetve irreszekábilis vagy kritikus szervek közelében elhelyezkedő daganatok, illetve recidívák ellátására. A protonterápia (PT) iránti növekvő érdeklődést az elmúlt évtizedekben az indokolja, hogy a protonok dóziseloszlása lehetővé teszi a maximális dózisszabaddulást a céltérfogatban (Bragg-csúcs), amelyet éles dóziscsökkenés követ. A PT célzasi pontossága valóban segíthet a deeszkalációs stratégiák hatékonyságának javításában, különösen a HPV-vel társuló OF és a szintén radioszenzitív orrgarat-neopláziákban szenvedő betegek esetében [30]. A szénionnyalábok esetében a célpont körüli oldalirányú dózisesés azonban még meredekebb, mint a protonnyalábok esetében.

A besugárzás a ráksejtek DNS-ét károsítja. A leggyakrabban alkalmazott röntgen- (foton-) sugarak általában egyszálú DNS-törést okoznak, amit a sejtek ki tudnak javítani és így nem pusztulnak el. A szénionnyalábok ugyanakkor nagyobb átlagos energiát adnak le a testben a pályájuk egységnyi hosszára vetítve (lineáris energiatranszfer, LET), mint az alacsony LET-értékű sugárzások (protonok vagy a fotonok). Ennek eredményeképpen a szénionsugarak, amelyek nagy LET-értékű sugárzásnak számítanak, általában kettős számlú DNS-törést okoznak, ami a ráksejtek fokozott elhalását eredményezi. A szénionsugarak LET-je a testben a belépési ponttól – a mélység növekedésével – egyenletesen növekszik és a csúcsterületen éri el a maximumot. Fentiek miatt relatív biológiai aktivitása (RBE) is nagyobb, összevetve az egyéb sugárfajtákkal. Továbbá jellemzője a hipoxiás környezetben és a sugárérzékeny sejtclustortól függetlenül is meglévő nagyobb daganatpusztító hatása. Ezek a sugárbiológiai tulajdonságai lehetővé teszik alkalmazását az egyébként kevésbé sugárérzékeny adenokarcinóma, adenoidciszitikus karcinóma és szarkóma esetében is [31].

A jelenleg már standard eljárásnak számító intenzitásmodulált radioterápia (IMRT) biztosította dozimetriai előnyök ellenére a normális szövetek elkerülhetetlenül kapnak felesleges dózist a fotonsugárzásból, ami potenciálisan növeli a mellékhatások arányát és a másodlagos tumorok kockázatát. A toxicitási teher csökkentésének kérdése különösen hangsúlyos, ha figyelembe vesszük a HPV által okozott szájgarat-malignómák fokozatosan növekvő előfordulását, valamint azt, hogy a fej-nyaki laphámrákban szenvedő férfiak körülbelül 59%-a, míg a nők 62%-a él a diagnózis felállítása után még 5 évvel is [32]. A HPV-asszociált OF tumorokban

szenvedő betegek valóban viszonylag fiatalok és jó prognózisúak, ezért várhatóan elég sokáig élnek ahhoz, hogy késői toxicitásokat tapasztaljanak, amelyek hatással lehetnek az életminőségükre. Ráadásul a legtöbb, nazofaringeális neopláziával diagnosztizált beteg is jellemzően középkorú és a késői mellékhatások tolerálása kihívást jelent a túlélők számára. Az orrgarati daganatokkal kapcsolatban végzett, ez idáig legnagyobb esetszámú ($n=77$) retrospektív összehasonlító vizsgálatban (IMRT vs. intenzitásmodulált PT [IMPT]) a 3. fokozatú mukozitisz (3,6% vs. 10,2%, $p=0,03$), a súlyvesztés (0% vs. 10,2%, $p<0,001$) és a diszfágia (3,6% vs. 4,1%, $p=0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt az IMPT-csoportban, bár a TT és a PMT tekintetében nem volt jelentős különbség, ugyanakkor az IMPT-ről kiderült, hogy kevesebb a lokoregionális kiújulás és a maradék tumor ($p<0,001$) [33].

OF daganatoknál a parotiszokat ért felesleges sugárzás hatására kialakuló xerosztómiát tanulmányozták Cao és mtsai. retrospektíven 532 betegnél IMRT vs. IMPT vonatkozásában. 2011 januárjától 2015 júniusáig vizsgálták azokat az OF karcinómás betegeket, akik IMRT-ben ($n=429$) vagy IMPT-ben ($n=103$) részesültek. A mérsékelt-súlyos xerosztómiában szenvedő betegek aránya a két kezelési csoportban a kezelést követő 18 hónapig hasonló volt. A közepesen súlyos xerosztómia azonban ritkábban fordult elő az IMPT-csoportban, mint az IMRT-csoportban 18–24 hónap (6% vs. 20%, $p=0,025$) és 24–36 hónap (6% vs. 20%, $p=0,01$) után [34].

A táplálkozási nehezítettséget illetően Blanchard és munkatársai kimutatták, hogy az IMPT az IMRT-hez képest a PEG-szonda behelyezésének jelentős csökkenésével jár. Egy évvel a terápia befejezése után a PEG az IMPT-nek és az IMRT-nek alávetett betegek 2%-ánál, illetve 7,8%-ánál volt jelen, az IMPT-kohorszabban háromszor kisebb súlyvesztéssel [35].

A PT szempontjából másik fontos fej-nyaki lokalizáció az orr- és orrmelléküregek, amelyekben kialakuló tumorok helyi daganatmentességének további javítása az IMRT alkalmazásával már nagy nehézségekbe ütközik, mivel ellentmondás van a daganat eliminálásához szükséges magas dózis és a környező normális szövetek dóziskorlátai között. Annak ellenére, hogy az IMPT-t kezdetben magas kezelési költséggel járónak tekintették, Li és mtsai. – ezen lokalizációban végzett – tanulmányában az IMPT költséghatékonyabbnak bizonyult, ugyanis az IMPT hatásának valószínűségét a rák megszűntetésére $\geq 0,867$ -nek, míg az IMRT-ét $\leq 0,764$ -nek találták, és az IMPT ugyanígy költséghatékonyabb volt a fiatalabb (≤ 56 éves) betegeknél, mint az idősebbeknél [36].

Sztereotaxiás radioterápia

A sztereotaxiás radioterápia (SRT) egy rendkívül precíz konformális besugárzás, amelynek célja, hogy nagy dózist (>5 Gy, 1–5 frakcióban) juttasson a célterületbe (tumorba, kóros nyirokcsomóba, áttétbe), miközben kíméli a környező normális szöveteket. Fej-nyaki lokalizációnál általában CyberKnife készülék alkalmazásával korai stádiumú glottiszráknál,

valamint a külső RT-t követő kiegészítő (boost) kezelésnél jön szóba a brahiterápia alternatívájaként, illetve idős vagy belgyógyászati alkatlan betegeknél, akiknél a hagyományos, hosszú ideig tartó terápia nem kivitelezhető [37]. A fej-nyaki régióban a céltér fogat maximális mérete leggyakrabban primer tumornál 3–5 cm/ $25\text{--}30\text{ cm}^3$, nyirokcsomóáttéténél 4–5 cm/ $<50\text{ cm}^3$ [38]. Az SRT dózisa általában 12–22 Gy/1 frakcióban (fr.), 24–25 Gy/2 fr., 24–27 Gy/3 fr., 24–30 Gy/4 fr. és 30–50 Gy/5 fr., a BED10 (biológiailag effektív dózis) tartománya pedig 26,4 és 100 Gy között mozog. Egy folyamatban lévő II. fázisú vizsgálatban az SRT-dózisválasztás lehetséges alkalmazását vizsgálják a korai glottiszrák (T1/T2) esetén (alacsony kockázat: $PTV<10\text{ cm}^3$, a vizsgálat előtt nem dohányzott, 42,5 Gy/5 fr./hetente 2-szer és közepes kockázat: $PTV>10\text{ cm}^3$, a vizsgálat előtt dohányzott, 58,08/16 fr./naponta) [39].

Annak ellenére, hogy számos vizsgálatban a külső RT után alkalmazott SRT boost elfogadható onkológiai eredményt hozott (lokális kontroll 86–98%, TT: 67–82%), a súlyos ($\geq$ grade 3), kezeléssel összefüggő késői toxicitások magas előfordulási arányáról számoltak be (17–38%) [38, 40, 41]. Kisebb céltér fogatnál ($\leq 20\text{ cm}^3$) kedvezőbb eredményekről számolnak be [42]. Ezért az SRT boost rutinszerű alkalmazását a brahiterápiás kiegészítés alternatívájaként egyelőre inkább csak klinikai vizsgálatban javasolják.

Egy 195 orofaringeális esetet főlölő vizsgálatban a recidívák 24%-a a kezelt térfogaton kívül jelentkezett, ami jelentősen magasabb, mint amiről a meglévő szakirodalomban beszámoltak. Ez rámutat arra, hogy SRT-nél különösen fontos a céltér fogat pontos kijelölése. A szerzők szerint boost-nál a GTV 1 cm-es volumetrikus kiterjesztésével történő CTV-kialakítás valószínűleg elegendő [43].

A neoadjuváns SRT nivolumab- vagy durvalumab-immunterápiával biztonságos kezelésnek tűnik az előrehaladott fejnyak rákok esetében, viszonylag magas mPR (major pathological response: a terápiát követő műtét során a daganat különböző részein található túlélő tumorsejteknek $\leq 10\%$ -os az aránya) értékkel (60–89%). Az általánosan alkalmazott séma 24 Gy/3 fr. vagy 25–40 Gy/5 fr. [38, 44, 45].

Recidívák esetén a dózis általában 15–44 Gy/1–6 frakcióban. A prognózis $\leq 25\text{ cm}^3$ -es célvolumen és ≥ 35 Gy dózis leadásánál a kedvezőbb [38, 46–48].

Mesterséges intelligencia, radiomika, doziomika

A mesterséges intelligencia (MI) bevonása manapság már széles körben alkalmazott módszer a rizikószervek kontúrozása során, jelenleg azonban még az így előállított automatikus kontúrok nem képesek teljes mértékben helyettesíteni a klinikus által végzett kézi kontúrozást, ugyanakkor találunk tanulmányt arra vonatkozóan, amelyben az MI algoritmus által készített rizikószerv-körberajzolások következetesebbek, mint az onkológusok által készítették [49, 50]. Az MI szerepét és alkalmazását vizsgálva az automatizált kezeléstervezési rendszerben Cilla és mtsai. tanulmányukban jobb ered-

ményeket értek el a dozimetriai értékelés során, szemben a kézzel generált volumetrikusan modulált iterációs (VMAT) tervekkel. Az MI növelte a dóziskonformitást és 6–10%-kal csökkentette az integráldózist. Ezenkívül a teljes tervezési idő is jelentősen csökkent [51].

A radiomika egy új módszer, amellyel képesek vagyunk a mesterséges intelligencia segítségével olyan tumoros mintázatokat és jellemzőket feltárni képalkotó vizsgálatokból, amelyeket szabad szemmel nem lehet értékelni. Segítségével javulhat a különböző ráktípusok prognózisának és terápiás választásának előrejelzése, értékes információkat szolgáltatva a személyre szabott terápia számára. A radiomikai stratégia alkalmazása a dóziseloszlásra a doziomika, melynek segítségével a lokoregionális recidívák kialakulásának valószínűsége pontosítható [52]. Wu és mtsai. szerint a GTV dóziseloszlásából kinyert alacsony dózisu területek koncentrációja prognosztikai faktor a fej-nyaki kiújulások tekintetében [53].

ÖSSZEFOGLALÁS

A fej-nyaki daganatok sugárterápiájában az elmúlt években jelentős előrelépések és klinikai kutatások történtek, amelyek egyrészt a kezelés hatékonyságának emelését, másrészt a mellékhatások csökkentését szolgálják. HPV-eredetű szájgarati tumoroknál mind az alkalmazott dózisok deeszkalációjával, mind a párhuzamosan adott daganatgátló gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban, beleértve az immunterápiát is, számos vizsgálat van jelenleg is folyamatban. A technikai fejlődés (adaptív besugárzás, egzaktabb céltérfogat-definiálás, hadronterápia, sztereotaxiás besugárzás), valamint a mesterséges intelligencia alkalmazása (radiomika, doziomika) lehetővé teszi a túlélési eredmények és a gyógyult betegek életminőségének javítását. Természetesen számos területen még további klinikai vizsgálatok szükségesek az új eljárások elterjesztéséhez és a napi klinikai gyakorlatban történő rutinszerű alkalmazásának elindításához.

IRODALOM

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al: Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73:17–48, 2023
2. Gormley M, Creaney G, Schache A, et al: Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 233:780–786, 2022
3. Anderson G, Ebadi M, Vo K, et al: An updated review on head and neck cancer treatment with radiation therapy. *Cancers (Basel)* 13:19, 2021
4. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, et al: Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1462–1475, 2020
5. Stojan P, Ferlito A, Langendijk JA, et al: Indications for radiotherapy after neck dissection. *Head Neck* 34:113–119, 2012
6. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944, 2004
7. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27:843–850, 2005
8. Brook I: Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J* 38:84–92, 2020
9. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al: Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393:40–50, 2019
10. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al: Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393:51–60, 2019
11. Rischin D, King M, Kenny L, et al: Randomized trial of radiation therapy with weekly cisplatin or cetuximab in low-risk HPV-associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01) – A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111:876–886, 2021
12. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al: ARTSCAN III: A randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 39:38–47, 2021
13. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY: HPV-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 107:djv344, 2015
14. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al: Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 39:956–965, 2021
15. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al: E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 35:490–497, 2017
16. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, et al: OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 30:297–302, 2019
17. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al: Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group trial (E3311). *J Clin Oncol* 40:138–149, 2022
18. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, et al: Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918, 2019
19. Wu C, Kuzmin P, Julian R: De-escalation strategies in HPV-associated oropharynx cancer: a historical perspective with future direction. *Cancers (Basel)* 16:2733, 2024
20. Simopoulou F, Kyrgias G, Georgakopoulos I, et al: Does adaptive radiotherapy for head and neck cancer favorably impact dosimetric, clinical, and toxicity outcomes? A review. *Medicine* 103:26, 2024
21. Hamming-Vrieze O, van Kranen SR, Heemsbergen WD, et al: Analysis of GTV reduction during radiotherapy for oropharyngeal cancer: implications for adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol* 122:224–228, 2017
22. Zhou X, Wang W, Zhou C, et al: Long-term outcomes of replanning during intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: an updated and expanded retrospective analysis. *Radiother Oncol* 170:136–142, 2022
23. Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, et al: Adaptive radiotherapy for head and neck cancer: dosimetric results from a prospective clinical trial. *Radiother Oncol* 106:80–84, 2013
24. Nuyts S, Bollen H, Eisbruch A, et al: Adaptive radiotherapy for head and neck cancer: Pitfalls and possibilities from the radiation oncologist's point of view. *Cancer Med* 13:e7192, 2024
25. Noble DJ, Ramaesh R, Brothwell M, et al: The evolving role of novel imaging techniques for radiotherapy planning. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 36:514–526, 2024
26. Koerber SA, Röhrich M, Walkenbach L, et al: Impact of 68Ga-FAPI PET/CT on staging and oncologic management in a cohort of 226 patients with various cancers. *J Nucl Med* 64:1712–1720, 2023

27. Welz S, Paulsen F, Pfannenberger C, et al: Dose escalation to hypoxic subvolumes in head and neck cancer: A randomized phase II study using dynamic [18F]FMISO PET/CT. *Radiother Oncol* 171:30-36, 2022
28. Lee NY, Sherman EJ, Schöder H, et al: Hypoxia-directed treatment of human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 42:940-950, 2024
29. Saksø M, Mortensen LS, Primdahl H, et al: Influence of FAZA PET hypoxia and HPV-status for the outcome of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with radiotherapy: Long-term results from the DAHANCA 24 trial [NCT01017224]. *Radiother Oncol* 151:126-133, 2020
30. Lillo S, Mirandola A, Vai A, et al: Current status and future directions of proton therapy for head and neck carcinoma. *Cancers (Basel)* 16:2085, 2024
31. Ohno T: Particle radiotherapy with carbon ion beams. *EPMA J* 4:9, 2013
32. McDowell L, Corry J, Ringash J, et al: Quality of life, toxicity and unmet needs in nasopharyngeal cancer survivors. *Front Oncol* 10:930, 2020
33. Li X, Kitpanit S, Lee A, et al: Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy. *JAMA Network Open* 4:e2113205, 2021
34. Cao J, Zhang X, Jiang B, et al: Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. *Radiother Oncol* 160:32-39, 2021
35. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al: Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. *Radiother Oncol* 120:48-55, 2016
36. Li G, Qiu B, Huang YX, et al: Cost-effectiveness analysis of proton beam therapy for treatment decision making in paranasal sinus and nasal cavity cancers in China. *BMC Cancer* 20:599, 2020
37. Amini A, McDermott JD, Gan G, et al: Stereotactic body radiotherapy as primary therapy for head and neck cancer in the elderly or patients with poor performance. *Front Oncol* 4:274, 2014
38. Mohamad I, Karam I, El-Sehemy A, et al: The evolving role of stereotactic body radiation therapy for head and neck cancer: Where do we stand? *Cancers* 15:5010, 2023
39. Zhao B, Park YK, Gu X, et al: Surface guided motion management in glottic larynx stereotactic body radiation therapy. *Radiother Oncol* 153:236-242, 2020
40. Hara W, Loo BW, Goffinet DR, et al: Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:393-400, 2008
41. Baker S, Verduijn GM, Petit S, et al: Long-term outcomes following stereotactic body radiotherapy boost for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 58:926-933, 2019
42. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife as a boost treatment for head and neck cancer; a multi-institutional survey: Impact of planning target volume. *Anticancer Res* 34:5755-5759, 2014
43. Baker S, Verduijn GM, Petit S, et al: Locoregional failures and their relation to radiation fields following stereotactic body radiotherapy boost for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 41:1622-1631, 2019
44. Darragh LB, Knitz MM, Hu J, et al: A phase I/II trial and biological correlate analysis of neoadjuvant SBRT with single-dose durvalumab in HPV-unrelated locally advanced HNSCC. *Nat Cancer* 3:1300-1317, 2022
45. Shen P, Qiao B, Jin N, et al: Neoadjuvant immunoradiotherapy in patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma: A retrospective study. *Invest New Drugs* 40:1282-1289, 2022
46. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, et al: Multi-institutional comparison of SBRT and IMRT for definitive reirradiation of recurrent or second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:595-605, 2018
47. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, et al: Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: Implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck* 36:1349-1355, 2014
48. Huang T, Chuang H, Tsai M, et al: Stereotactic body radiotherapy plus cetuximab for previously irradiated un-resectable head and neck cancer. *Biomed J* 45:838-846, 2022
49. Anaya VM: Artificial intelligence based auto-contouring solutions for use in radiotherapy treatment planning of head and neck cancer. *IPEM-Translation* 6-8:100018, 2023
50. Nielsen CP, Lorenzen EL, Jensen K, et al: Consistency in contouring of organs at risk by artificial intelligence vs oncologists in head and neck cancer patients. *Acta Oncol* 62:1418-1425, 2023
51. Cilla S, Ianiri A, Romano C, et al: Template-based automation of treatment planning in advanced radiotherapy: a comprehensive dosimetric and clinical evaluation. *Sci Rep* 10:423, 2020
52. Liang B, Yan H, Tian Y, et al: Dosimetrics: extracting 3D spatial features from dose distribution to predict incidence of radiation pneumonitis. *Front Oncol* 9:269, 2019
53. Wu A, Li Y, Qi M, et al: Dosimetrics improves prediction of locoregional recurrence for intensity modulated radiotherapy treated head and neck cancer cases. *Oral Oncol* 104:104625, 2020