

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Lékařská biofyzika



**MUDr. Michaela Jirkovská**

**Srovnání výsledků radikální radioterapie nádorů hlavy a krku léčených  
ozařovací technikou 3 D-konformní radioterapie a radioterapie  
s modulovanou intenzitou**

**Three dimensional-conformal radiotherapy versus intensity  
modulated radiotherapy in the treatment of head and neck  
carcinoma**

Disertační práce

Školitel: MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

Praha, 2021

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl/a a citoval/a všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 10.1.2021

Michaela Jirkovská

Podpis

**Identifikační záznam:**

JIRKOVSKÁ Michaela. Srovnání výsledků radikální radioterapie nádorů hlavy a krku léčených ozařovací technikou 3 D-konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou (*Three dimensional-conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck carcinoma*). Praha, 2021, 97 s., 1 příl. Disertační práce (Ph.D.) Univerzita Karlova, 2.lékařská fakulta, Onkologická klinika.

Vedoucí práce MUDr.Radka Lohynská, Ph.D.

### **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat zejména své školitelce MUDr. Radce Lohynské, Ph.D. za všechny cenné rady a inspirativní vedení.

Dále celému kolektivu Onkologické kliniky 2.LF UK a FN Motol za odborné zázemí a přátelskou atmosféru.

Speciální poděkování náleží mým rodičům a celé mé rodině za neuvěřitelnou trpělivost a stálou podporu.

## ABSTRAKT

Léčba lokálně pokročilých dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku (HNSCC) vyžaduje multimodální přístup. Základním terapeutickým postupem u inoperabilních nádorů je kombinace radioterapie a chemoterapie, která přes svoji efektivitu přináší i značnou léčebnou toxicitu. Implementace tři-dimenzionální konformní radioterapie (3 D-CRT) umožnila větší preciznost při ozařování cílového objemu a zároveň výraznější možnost šetření okolních zdravých tkání. Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) dále navýšila konformitu při tvarování cílového objemu. IMRT se simultánním integrovaným boostem (IMRT-SIB) nabízí možnost současného ozařování různou dávkou v rámci jedné frakce a zároveň i možnost akcelerace radioterapie. Cílem naší studie bylo srovnání techniky 3 D-CRT a IMRT-SIB v léčbě lokálně pokročilého HNSCC, zhodnocení léčebných výsledků a s léčbou související akutní i pozdní toxicity. Do studie bylo zařazeno 262 pacientů léčených pomocí 3 D-CRT a 263 pacientů léčených technikou IMRT-SIB, kteří podstoupili radikální léčbu pro lokálně pokročilý HNSCC v období 1/1998 až 12/2016. Mezi oběma skupinami nebyly prokázány statisticky signifikantní rozdíly v celkovém přežití (OS) a lokoregionální kontrole (LRC). U skupiny pacientů léčených technikou IMRT-SIB byla signifikantně redukována akutní toxicita a pozdní toxicita slinných žláz. Výsledky naší studie prokázaly bezpečnost vysoce precizní techniky radioterapie IMRT-SIB. Tato metoda přináší výhodu zmenšení akutní i pozdní léčebné toxicity bez ovlivnění výsledků celkového přežití i lokální kontroly onemocnění.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, HNSCC, radioterapie, 3 D-CRT, IMRT-SIB, toxicita

## **ABSTRACT**

The treatment of locally advanced head and neck cancer (LAHNC) requires a multimodality approach. Radiotherapy with combination of chemotherapy has demonstrated to be effective, however, the treatment intensification leads to increased toxicity at the same time. The implementation of “three-dimensional conformal radiotherapy” (3D-CRT) allowed to irradiate the treatment volume more precisely with better surrounding healthy tissue sparing. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) facilitated higher conformity in dose shaping to target volume. IMRT with simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) offered the possibility to deliver individualized dose levels within one fraction and enabled escalation of the dose per fraction and radiotherapy acceleration. The aim of our study was to compare the technique of 3D-CRT and IMRT-SIB in the treatment of LAHNC and evaluate the treatment outcome and the treatment-related toxicity. 262 patients in 3D-CRT group and 263 patients in IMRT-SIB group underwent the radical treatment for LAHNC between 1/1998 and 12/2016. No statistically significant differences in locoregional control (LCR) and overall survival (OS) were found between the two groups. Acute toxicity and xerostomia were significantly reduced in patients treated with IMRT-SIB. IMRT-SIB is a safe radiotherapy method with reduced toxicity without compromising local control and overall survival.

Keywords: head and neck cancer, HNSCC, radiotherapy, 3D-CRT, IMRT-SIB, toxicity

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2D	Two-dimensional	Dvou-dimenzionální
3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy	Tří-dimenzionální konformní radioterapie
ARCON	Accelerated Radiotherapy with CarbOgen breathing and Nicotinamid	Nemá ekvivalent
ART	Adaptive radiotherapy	Adaptivní radioterapie
AUC	Area under the curve	Plocha pod křivkou
BED	Biologically equivalent dose	Biologická ekvivalentní dávka
BER	Base excision repair	Oprava základní excize
CAIR	Continuous accelerated irradiation	Kontinuální akcelerovaná RT
CBCT	Cone beam computed tomography	CT s kuželovým svazkem
CTCs	Circulating tumour cells	Cirkulující nádorové buňky
CTV	Clinical target volume	Klinický cílový objem
CSM	Cancer-specific mortality	Úmrtí na nádorové onemocnění
DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer	Nemá ekvivalent
DFI	Disease free interval	Doba bez nemoci
DFS	Disease free survival	Přežití bez nemoci
DRRs	Digitally reconstructed radiographs	Digitálně rekonstruované snímky
DSB	Double strand break	Dvojité zlomy DNA šroubovice
DSS	Disease specific survival	Přežití bez nádorového onemocnění
DVH	Dose volume histogram	Dávkově objemový histogram
EBV	Epstein-Baar virus	Virus Epstein-Baarové
EGFR	Epidermal growth factor receptor	Receptor epidermálního růstového faktoru
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Nemá ekvivalent
FDG-PET	Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose	PET s deoxyglukózou značenou fluorem
G	Grade	Stupeň
GTV	Gross tumour volume	Nádorový cílový objem

Gy	Gray	Gray (jednotka absorbované dávky)
HIF	Hypoxia inducible factor	Hypoxií indukovaný faktor
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma	Dlaždicobunečný karcinom hlavy a krku
HRR	Homologous recombination repair	Homologní rekombinační reparace
HPV	Human papillomavirus	Lidský papilomavirus
HT	Hyperthermia	Hypertermie
CHART	Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy	Hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie
CHRT	Chemoradiotherapy	Chemoradioterapie
IAEA	International Atomic Energy Agency	Mezinárodní agentura pro atomovou energii
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	Mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření
ICT	Induction chemotherapy	Indukční chemoterapie
IGRT	Image guided radiotherapy	Radioterapie řízená obrazem
IMRT-SIB	Intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku a simultánním integrovaným boostem
ITV	Internal target volume	Interní cílový objem
LET	Linear energy transfer	Lineárního přenos energie
LQ	Linear quadratic model	Lineárně kvadratický model
LRC	Locoregional control	Lokoregionální kontrola
MLC	Multileaf collimator	Vícelistový kolimátor
MTV	Metabolic tumour volume	Metabolický objem nádorové tkáně
MRI	Magnetic resonance imaging	Magnetická rezonance
NHEJ	Non homologous end joining	Nehomologní spojení konců
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio	Poměr neutrofilů k lymfocytům
NPV	Negative predictive value	Negativní prediktivní hodnota
NTCP	Normal tissue complication probability	Pravděpodobnost poškození zdravé tkáně
OAR	Organs at risk	Kritické orgány
OS	Overall survival	Celkové přežití



QoL	Quality of life	Kvalita života
Quantec	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic	Nemá ekvivalent
OCR	Oxygen consumption rate	Poměr spotřeby kyslíku
PCR	Polymerase chain reaction	Polymerázová řetězová reakce
PD-L1	Programmed death ligand 1	Kontrolní bod imunitní reakce
PET	Positron emission tomography	Pozitronová emisní tomografie
PPV	Positive predictive value	Pozitivní prediktivní hodnota
PRV	Planning organ at risk volume	Plánovací objem kritických orgánů
PTV	Planning target volume	Plánovací cílový objem
RPA	Recursive-partitioning analysis	Rekurzivní rozdělovací analýza
RT	Radiotherapy	Radioterapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	Nemá ekvivalent
RTT	Radiotherapy treatment time	Celková doba radioterapie
RVR	Remaining volume at risk	Zbývající rizikový objem
SSB	Single strand break	Jednoduché zlomy DNA
SUV	Standard uptake value	Semikvantitativní ukazatel utilizace
TCGA	The Cancer Genome Atlas	Atlas nádorového genomu
TCP	Tumour control probability	Pravděpodobnost kontroly nádoru
TLG	Total lesion glycolysis	Celková úroveň glykolýzy v nádoru
TILs	Tumour infiltrating lymphocytes	Infiltrující T lymfocyty
Treg	Regulatory T cells	Regulační T lymfocyty
TORS	Transoral robotic surgery	Transorální robotická chirurgie
TTP	Time to progression	Doba do progresu
TV	Treated volume	Léčený objem
US	Ultrasonography	Ultrazvuk
VMAT	Volumetric modulated arc therapy	Pohybová terapie se svazkem s modulovanou intenzitou

# Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>LÉČEBNÁ STRATEGIE HNSCC</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>KLASICKÉ KLINICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Diagnostické metody</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Chirurgie</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3</b>	<b>Radioterapie</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Radiobiologické poznámky</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Zdroje záření</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Ozařovací techniky</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Frakcionace a dávky</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3.5</b>	<b>Radiopotenciace</b> .....	<b>40</b>
<b>3.3.6</b>	<b>Biologická terapie</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.7</b>	<b>Metaanalýzy</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3.8</b>	<b>Modifikátory nádorové hypoxie</b> .....	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>NOVÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY</b> .....	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b>Tkáňové biomarkery</b> .....	<b>50</b>
<b>4.2</b>	<b>Markery tekuté biopsie</b> .....	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>HYPOTÉZA</b> .....	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>CÍLE PRÁCE</b> .....	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>PACIENTI A METODY</b> .....	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>STATISTICKÁ ANALÝZA</b> .....	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>VÝSLEDKY</b> .....	<b>60</b>
<b>9.1</b>	<b>Celkové přežití (OS)</b> .....	<b>61</b>
<b>9.2</b>	<b>Lokoregionální kontrola (LRC)</b> .....	<b>61</b>
<b>9.3</b>	<b>Přežití bez nemoci (DFS)</b> .....	<b>64</b>
<b>9.4</b>	<b>Přežití bez vzdálené diseminace (MFS)</b> .....	<b>64</b>
<b>9.5</b>	<b>Akutní toxicita</b> .....	<b>65</b>
<b>9.6</b>	<b>Pozdní toxicita</b> .....	<b>65</b>
<b>9.7</b>	<b>Prognostické faktory</b> .....	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>DISKUSE</b> .....	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>81</b>
<b>12</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>81</b>

<b>13</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>82</b>
<b>14</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>98</b>
<b>14.1</b>	<b>Dotazník RTOG/EORTC pro hodnocení vedlejších účinků záření.....</b>	<b>98</b>

# 1 ÚVOD

Zhoubné nádory hlavy a krku jsou celosvětově šestou nejčastěji se vyskytující malignitou s incidencí více než 650 000 a mortalitou 330 000 případů ročně. V Evropě bylo v roce 2012 zaznamenáno 250 000 nových výskytů tohoto onemocnění a 63 500 úmrtí (Bray F. et al., 2018, Fitzmaurice C. et al., 2017). V ČR se incidence pohybuje okolo 2000 nových případů za rok a incidence stoupá. Od roku 2010 do roku 2014 byl zaznamenán nárůst o 37,1 % a 48,3 % pacientů bylo zachyceno ve IV. klinickém stadiu. Navíc u 12 % pacientů byla diagnostikována duplicitní malignita (Dušek L. et al., 2005). Nádory hlavy a krku zahrnují širokou skupinu maligních onemocnění vyskytujících se v oblasti polykacích a horních dýchacích cest a řadíme sem tumory rtů, dutiny ústní, hltanu, hrtanu, dutiny nosní, vedlejších dutin nosních a slinných žláz. Nejčastějším histologickým typem v této oblasti jsou rohovějící či nerohovějící dlaždicobuněčné karcinomy různého stupně diferenciacce, v menší míře i jiné typy jako adenokarcinomy, mukoepidermoidní karcinomy, estesioneuoblastom, maligní lymfomy, maligní melanom. Mezi nejčastější etiologické faktory podílející se na vzniku nádorů ORL oblasti patří kouření a alkohol, a zvláště jejich kombinace. Dalším důležitým etiologickým faktorem je virová infekce. Lidský papilomavirus (HPV; human papillomavirus) a jeho nejčastější typy 16,18 způsobují nárůst incidence nádoru orofaryngu v rozvinutých zemích Evropy a Ameriky, kde jinak dochází k poklesu incidence ORL nádorů způsobených tradičními etiologickými faktory (Pytynia K.B. et al., 2014). HPV-indukované karcinomy mají ve většině případů lepší prognózu a tento faktor byl nově zakomponován do poslední edice TNM klasifikace zhoubných nádorů (Amin M.B. et al., 2017). Dalším virově podmíněným typem nádoru je nasofaryngeální karcinom, v jehož etiologii hraje důležitou roli virus Epstein-Baarové (EBV; Epstein-Baar virus) (Sankaranarayanan R. et al., 1998).

Terapie nádorů hlavy a krku by měla být vždy řešena v rámci multidisciplinárního týmu složeného ze specialistů na danou problematiku-onkochirurg, radiační a klinický onkolog, radiodiagnostik, patolog. Léčebná strategie se odvíjí od parametrů tumoru (lokalita, stádium, histologie), ale i celkového stavu pacienta, jeho věku, komorbidit a preferencí. Vzhledem k náročnosti terapie jsou nedílnou součástí týmu i nutriční specialisté, rehabilitační pracovníci, stomatolog a logoped. Léčba časných klinických stadií bez postižení regionálních lymfatických uzlin je většinou jednomodální. Radikální chirurgie či radioterapie přináší v raných stádiích onemocnění srovnatelné výsledky v lokální kontrole i celkovém přežití. Je třeba ale vždy posoudit vhodnost jednotlivé modality nejen z pohledu léčebných výsledků, ale i kvality života

pacienta (např. mutilující chirurgie, ztráta hlasu, xerostomie či sekundární nádory) (Gregoire V. et al., 2010). Více než 50-60 % pacientů s nádory hlavy a krku je ale diagnostikováno v lokálně pokročilém stadiu. Jejich léčba vyžaduje vždy multimodální přístup. K současnému standardu léčebné strategie patří chirurgie s následnou radio(chemo)terapií nebo definitivní radiochemoterapie. I přes tyto kombinované postupy celkové léčebné výsledky lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku zůstávají velmi špatné, s 5letým přežitím 40-50 % a 25 % rizikem relapsu onemocnění. Intenzifikované radioterapeutické režimy (Bourhis J. et al., 2006) a přidání chemoterapie (Pignon J.P. et al., 2009) sice zlepšilo lokální kontrolu i celkové přežití, ale za cenu výraznějšího zhoršení toxicity.

Současným trendem je individualizace léčebné strategie, která obsahuje dva hlavní směry-technologický pokrok, který na poli radioterapie znamená zlepšování radiační konformity při definování cílového objemu, a personalizace léčby dle biomarkerů (Baumann M. et al., 2016). Výzkumné studie, např. projekt The Cancer Genome Atlas (TCGA) potvrdily množství molekulárních změn na úrovni genomu, transkriptomu či proteomu u skvamózních nádorů hlavy a krku (HNSCC; head and neck squamous cell carcinoma), které by mohly být potenciálně využity jako biomarkery (The Cancer Genome Atlas Network, 2015).

Implementace moderních radioterapeutických technik do léčebného algoritmu je jednou z cest ke zlepšení léčebných výsledků a zmírnění toxicity.

Technika třídimenzionální konformní radioterapie (3 D-CRT; three-dimensional conformal radiotherapy) založená na informacích získaných z počítačové tomografie umožnila přesnou vizualizaci nádoru a kritických orgánů (OAR; organs at risk). 3 D-CRT poprvé vzala do úvahy komplexnost ozařovaného objemu, který zahrnuje primární nádor, metastatické i elektivně ozařované lymfatické uzliny; vše ve velmi těsné blízkosti celé řady životně důležitých struktur jako mícha či mozkový kmen. Díky této technice byla poprvé umožněna preciznější definice a cílené ozáření ozařovaného objemu při současném šetření zdravých tkání. Nicméně tato forma radioterapie využívala techniku několika polí a uniformní dávku, takže byl ozařován stále velký objem zdravých tkání.

Pokročilá forma vysoce precizní konformní techniky-radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT; intensity modulated radiotherapy) společně s inverzními plánovacími systémy umožnila nejen vyšší konformitu radioterapie, ale i možnost simultánního dodání nehomogenní dávky v kratším čase. Využitím více polí z různých směrů s modulovanou intenzitou svazku je možné dosáhnout preciznějšího tvarování dávky v cílovém objemu a strmějšího dávkového

gradientu mezi cílovým objemem a okolím. IMRT díky tomu umožňuje oproti 3 D-CRT lepší šetření zdravých tkání. Na druhé straně zvýšená konformita přináší riziko minutí cílového objemu tzv. geographical miss. IMRT tím klade daleko větší nároky na správnou definici a reprodukovatelnost cílového objemu. Podmínkou jsou přesné zobrazovací metody, adekvátní imobilizace pacienta během RT a pečlivá verifikace sledující případné nepřesnosti v nastavení a anatomické změny během terapie.

IMRT se simultánním integrovaným boostem (IMRT-SIB; intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost) snižuje nejistoty při plánování, umožňuje eskalaci dávkou do rizikových oblastí s možnou zvýšenou kontrolou nádorového onemocnění. IMRT se postupně stala primární technikou radioterapie při léčbě HNSCC s výhodou snížené toxicity (Nutting C.M. et al., 2011) a zlepšení kvality života (QoL; Quality of life) (Nutting C.M. et al., 2011, Rathod S. et al., 2013, WHOQOL, 1997). Použití této techniky nemělo vliv na celkové léčebné výsledky (Nutting C.M. et al., 2011, Pow E.H. et al., 2006, Kam M.K. et al., 2007, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar S. et al., 2016, Peng G. et al., 2012, Spiotto M.T. et al., 2013, Bourhis J. et al., 2017). Recentně publikovaná metaanalýza sedmi randomizovaných kontrolovaných studií potvrdila, že IMRT v léčbě HNSCC signifikantně snižuje riziko střední a vážné akutní a pozdní xerostomie ve srovnání s dvoudimenzionální (2 D) a 3 D-CRT (Gupta T. et al., 2018). Pouze jedna studie (Peng G. et al., 2012) ale prokázala superioritu IMRT nad 3 D-CRT v lokoregionální kontrole (LRC; locoregional control) a celkovém přežití (OS; overall survival), navíc byl tento benefit limitován pouze na pacienty s nasofaryngeálním karcinomem.

Cílem naší studie byla komparace techniky 3 D-CRT a IMRT-SIB v kurativní léčbě lokálně pokročilého HNSCC a zkoumání bezpečnosti a účinnosti techniky IMRT-SIB v léčebných výsledcích a poléčebné toxicitě.

## 2 LÉČEBNÁ STRATEGIE HNSCC

Současná léčebná strategie HNSCC se po stanovení histologického typu nádoru odvíjí od klinického stadia onemocnění. Pacienti jsou léčeni podle standardních léčebných postupů a terapie je srovnatelná pro všechny pacienty stejného stadia. Léčba HNSCC vychází ze standardních diagnostických postupů zahrnujících fyzikální vyšetření, radiodiagnostické metody-ultrazvuk (US; ultrasonography), výpočetní tomografii (CT; computed tomography), magnetickou rezonanci (MRI; magnetic resonance imaging), pozitronovou emisní tomografii (PET; positron emission tomography) a histopatologickou klasifikaci. Ke klinickým parametrům, dle kterých je pak stanovena léčebná strategie, patří primární lokalita a velikost tumoru, rozsah postižení lymfatických uzlin, přítomnost vzdálené diseminace, histologie a grading. Výběr terapeutického postupu je současně ovlivněn i ze strany pacienta, jeho celkovým stavem, komorbiditami, ale i jeho preferencemi. Léčba časných klinických stadií HNSCC je většinou jednodávná a samostatná radikální chirurgie či radioterapie přináší srovnatelné výsledky v lokální kontrole i celkovém přežití. Terapie pokročilých stadií vyžaduje vždy multimodální přístup, který kombinuje chirurgii s následnou radio(chemo) terapií nebo definitivní radiochemoterapií.

K nejdůležitějším klasickým prognostickým faktorům v léčbě HNSCC patří klinické stádium onemocnění. Přesnost jeho stanovení ovlivňuje výběr diagnostických metod a chirurgických postupů. Prognózu dále ovlivňuje správná indikace radioterapie (zvolení zdroje záření, vhodné techniky RT, dávky a frakcionace, volba event. radiopotenciace, adekvátní provedení a dodržení doby radioterapie).

Cílení na zlepšení výsledků terapie vede ke snaze nalézt nové prognostické markery na bázi individuálních genetických a biologických charakteristik nádorového onemocnění. Tyto nové biomarkery by měly přispět k personalizaci léčebné strategie včetně identifikace pacientů, kteří neprofitují z klasických terapeutických postupů.

Individualizace léčebné strategie je nejdůležitějším milníkem evoluce v léčbě zhoubných nádorů. Obsahuje dva hlavní trendy-technologický pokrok, který souvisí s klasickými prognostickými faktory a personalizací léčby dle nových biomarkerů.

## 3 KLASICKÉ KLINICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY

### 3.1 Diagnostické metody

Klinické stadium onemocnění, jako jeden z nejdůležitějších prognostických faktorů, je definováno pomocí fyzikálního vyšetření, endoskopických metod a pomocí zobrazovacích metod. Stanovení velikosti nádorového objemu má zásadní vliv na prognózu a někteří autoři prokázali superiorní roli volumetrického stagingu ve srovnání s TNM klasifikací (Studer G. et al., 2007). Radiodiagnostické metody hrají pak důležitou úlohu i dále v léčebném algoritmu a při sledování pacientů. Kromě CT a MRI se stále více využívají hybridní zobrazovací metody-kombinace PET s CT či MR (PET-CT a PET-MRI). Tyto metody zohledňují nejen anatomické poměry, ale i metabolickou aktivitu tkání. V oblasti hlavy a krku je nejčastěji používána PET s aplikací fluorodeoxyglukózy značené  $^{18}\text{F}$  (FDG-PET).

FDG-PET dokáže velmi přesně detekovat primární tumor, i když je limitována přesností v prostorovém rozlišení. Informace o přesném rozsahu onemocnění a vztahu k okolním tkáním jsou z tohoto důvodu komplementárně doplňovány CT či MR s použitím kontrastních látek. Falešně negativní výsledky se mohou vyskytnout u příliš malých či superficiálních nádorů naopak falešně pozitivní nález se může objevovat v oblastech s fyziologickým vychytáváním jako oblast Waldeyerova okruhu či v místech zánětu. FDG-PET/CT vykazuje vysokou senzitivitu i v případě zubních artefaktů a u šíření nádorů do čelisti (Hannah A. et al., 2002, Nabili V. et al., 2007).

Při detekci metastatických lymfatických uzlin vykazuje FDG-PET 82 % senzitivitu a 86 % specificitu a zlepšuje tak výsledky o 5-10 % oproti konvenčním zobrazovacím metodám. Nespornou výhodou PET představuje zachycení metabolické aktivity v lymfatických uzlinách, které nejsou zvětšené či morfologicky suspektní (Schwartz D.L. et al., 2006, Roh J.L. et al., 2007).

PET se uplatňuje v diagnostice vzdálené diseminace a případných synchronních a metachronních nádorů. Senzitivita a specificita FDG-PET v době primární diagnózy se pohybuje kolem 92 %, resp. 93 %, v případě rekurentního onemocnění 92 %, resp. 95 % (Krabbe C.A. et al., 2009, Xu G.Z. et al., 2011, Gao S. et al., 2014).

FDG PET/CT je indikováno i při pátrání po neznámém primárním tumoru u maligní krční lymfadenopatie s úspěšností udávanou obecně 5-75 %. Metaanalýza zahrnující sedm studií s celkově 246 pacienty prokázala 97 % senzitivitu v detekci primárních tumorů, naopak



specificita byla pouze 68 %. Stejně jako u diagnostiky primárních nádorů může PET přinášet falešně negativní výsledky u malých či superficiálních tumorů nebo v místech fyziologické vychytávání zvláště v orofaryngeální oblasti (Zhu L. et al., 2013).

FDG PET/CT se uplatňuje v hodnocení léčebné odpovědi lokálně pokročilých HNSCC, kde dokáže lépe oproti konvenčním metodám odlišit poléčebné změny od perzistujícího onemocnění, ale i posoudit metabolickou aktivitu jako marker nádorové viability. V metaanalýze 51 studií s 2335 pacienty byla prokázána senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV; positive predictive value) a negativní prediktivní hodnota (NPV; negative predictive value) FDG PET pro záchyt reziduálního tumoru 94 %, 82 %, 75 % resp. 95 %. Vysoká NPV při negativním PET znamená absenci viabilní neoplasie, zatímco relativně nízká PPV poukazuje na falešně pozitivní výsledky v poléčebném terénu (Gupta T. et al., 2011). Důležité je správné načasování FDG PET. Bylo prokázáno, že provedení FDG PET po 12 týdnech po ukončení terapie vykazuje větší senzitivitu než vyšetření provedené dříve (80 % vs. 73 %). V dalším sledování se ale PET nedoporučuje k rutinnímu využití. Mělo by být indikováno pouze v případě symptomatologie, podezření na recidivu či generalizaci nebo u nádorů špatně dostupných klinickému vyšetření.

Důležitou roli hraje FDG PET/CT i v managementu lokálně pokročilého uzlinového postižení u HNSCC. Až 40 % pacientů, kteří podstoupili záchrannou krční disekci, mělo histopatologicky potvrzenou perzistenci nádorového onemocnění. Provedení blokované krční disekce ovlivňovalo v těchto případech i celkové přežití (Stenson K.M. et al., 2000). Na druhé straně s narůstající precizností zobrazovacích metod bylo prokázáno, že méně než 10 % pacientů, kteří dosáhnou celkové remise po CHRT dle zobrazovacích metod, má prokázanou recidivu (Liauw S.L. et al., 2006).

Implementace FDG-PET/CT do léčebného algoritmu umožnila nejen morfologické, ale i funkční zobrazení nádoru. Možnost vynechání blokované disekce u lokálně pokročilého HNSCC po primární CHRT u PET/CT negativních pacientů potvrdila metaanalýza studií (Isles M.G. et al., 2008).

Definitivní potvrzení tohoto konceptu pro klinickou praxi prokázala studie Mehanny et al. (Mehanna H. et al., 2016).

V prospektivní randomizované studii autoři hodnotili dostatečnost sledování pomocí FDG PET/CT v léčbě lokálně pokročilého HNSCC. Do studie v letech 2007 až 2012 bylo zařazeno 564 pacientů s lokálně pokročilým HNSCC a metastatickým uzlinovým postižením N2 nebo N3 (TNM klasifikace-7.vydání) dle klinického vyšetření nebo radiodiagnostických metod (CT, MRI). 282 pacientů bylo randomizováno do ramene s plánovanou krční disekcí a 282 pacientů

bylo sledováno pomocí PET. 17 % pacientů bylo diagnostikováno s onemocněním N2a a 61 % N2b. 84 % pacientů mělo orofaryngeální karcinom a 75 % p16 pozitivní karcinom. Střední doba sledování byla 36 měsíců. V rameni s plánovanou krční disekcí podstoupilo plánovanou operaci 221 pacientů, v rameni s PET/CT bylo k operaci zařazeno pouze 54 pacientů s PET pozitivním nebo nejasným nálezem. Sledování pomocí PET znamenalo signifikantní snížení plánovaných krčních disekcí v této skupině (54 vs.221), procento chirurgických komplikací bylo v obou skupinách srovnatelné (42 % resp.38 %). 2 - leté celkové přežití bylo 84,9 % (95 % CI, 80.7-89.1) ve skupině sledované PET a 81.5 % ve skupině s plánovanou disekcí (95 % CI, 76.9-86.3). Riziko úmrtí bylo mírně sníženo ve skupině pacientů sledovaných PET (horní hranice 95 % CI pro HR, <1.50; P = 0.004). Kvalita života hodnocená tradičním dotazníkovým systémem byla v obou ramenech srovnatelná, finanční náročnost byla vyšší v rameni s plánovanou disekcí. Na základě této studie by záchranná blokovaná disekce měla být provedena u PET akumulujících nálezů nebo u nejasných nálezů (neakumulující perzistující nález či nejasně akumulující lymfatické uzliny). Pacienty s HPV pozitivními tumory s nejasnou akumulací je navíc možné sledovat pouze pomocí PET a případnou disekci odložit dle vývoje na zobrazovací metodě.

Prognostický význam u rekurentního HNSCC oproti konvenčním zobrazovacím metodám byl potvrzen i ve studii Rohdeho et al. (Rohde M. et al., 2019). 110 pacientů s rekurentním HNSCC podstoupilo před histologickou verifikací skiagram plic (RTG) a MRI krku, CT plic a MRI krku nebo celotělové PET/CT. PET/CT statisticky signifikantně změnilo oproti konvenčním metodám stadium onemocnění ( $p < 0,001$  pro obě metody). Kaplan-Meierova analýza stagingu na bázi PET/CT prokázala progresivně se zhoršující prognózu u lokálního, lokálně pokročilého a metastatického onemocnění (log-rank test  $p < 0.001$ ), zatímco konvenční zobrazovací metody RTG/MRI a CT/MRI neprokázaly prognostický rozdíl celkového přežití mezi skupinami (log-rank test,  $p = 0.18$  respektive  $p = 0.58$ ). Celková rozlišovací schopnost v predikci úmrtí na nádorové onemocnění (CSM; cancer-specific mortality) byla statisticky signifikantně lepší pro PET/CT (C-index, 0.72) než pro RTG/MRI (C-index, 0.55) ( $P = 0.001$ ) a CT/MRI (C-index, 0.55) ( $P < 0.001$ ).

Mezi další parametry PET, které mají prognostický význam, patří standardizovaná míra utilizace radiofarmaka (SUV; standard uptake value) maximální hodnoty SUV ( $SUV_{max}$ ), metabolický objem nádorové tkáně (MTV; metabolic tumour volume) a celková úroveň glykolýzy v nádoru (TLG; total lesion glycolysis).

Retrospektivní studie s 80 pacienty prokázala, že MTV je velmi důležitým prognostickým faktorem pro pacienty s karcinomem dutiny ústní léčených primární chirurgií. Zvýšení MTV o

17.2 ml bylo spojeno s 12.4násobným rizikem rekurence onemocnění ( $p < 0.001$ ) a 11.2násobným rizikem úmrtí ( $p < 0.05$ ) (Zhang H. et al., 2013). Závěry této studie byly autory potvrzeny o dva roky později pro primární tumor, ale velikost MTV nekorelovalo s rizikem rekurence v lymfatických uzlinách (Zhang H. et al., 2016).

RTG metody mají své místo i v detekci sentinelových uzlin, které pak mohou vést k redukcí extenzivní chirurgie a současně pooperační morbidit. Multicentrický randomizovaný trial prokázal vysokou účinnost technecia 99 m cílicí na CD206 receptor s 98.8 % přesností detekce postižení lymfatických uzlin (Agrawal A. et al., 2015).

Velmi slibným prognostickým faktorem se stává radiomika, která propojuje specifické parametry získané z běžných radiodiagnostických metod (CT, MR, PET) s klinickými daty vlastního nádoru. Extrakce a zpracování těchto obsažných dat (radiomics features) jde ruku v ruce s vývojem strojového učení (machine learning) a umělé inteligence (artificial intelligence). Získané radiomické vlastnosti (tvar, hustota) korespondují nejen s biologickými charakteristikami nádoru (celularita, nekróza), ale mohou reflektovat i molekulárně-genetické vlastnosti maligní tkáně. Ve studii, která zahrnovala 778 pacientů s orofaryngeálním karcinomem, bylo pomocí multivariačního matematického modelování (LASSO; least absolute shrinkage and selection operator) získáno z GTV (gross tumour volume) na předoperačních CT snímcích 902 radiomických znaků a byla u nich prokázána prediktivní korelace s HPV a p16 (Leijenaar R.T et al., 2018).

Další studie hodnotila retrospektivně data 120 pacientů, 84 % z nich bylo léčeno pro karcinom dutiny ústní. Z plánovacích CT bylo extrahováno celkově 544 radiomických parametrů primárního tumoru. Z nich radiomickou signaturu tvořilo 24 znaků, které se staly nezávislým prediktorem OS (HR=0.3, P=0.02) a PFS. (HR=0.3, P=0.01). Další kombinace radiomické signatury s p16 stavem zlepšila predikci prognózy (AUC=0.78 vs. AUC=0.64 v 5 letech, P=0.01) oproti samotnému stavu p16 či radiomické signatury (AUC=0.78 vs. AUC=0.67, P=0.01) (Ou D. et al., 2017).

## 3.2 Chirurgie

Chirurgie hraje stěžejní roli v terapii HNSCC při řešení primárního tumoru, uzlinového stagingu, ale i v případě rekurentního onemocnění. Její prognostický význam je odvozen z radikality výkonu a negativit resekčních okrajů. Obecně horší prognózu mají inoperabilní a inkompletně odstraněné nádory. Kromě pozitivních resekčních okrajů je dalším negativním

prognostickým faktorem ovlivňující celkové přežití pacientů s HNSCC extrakapsulární šíření. Oba faktory znamenají přidání chemoterapie k adjuvantní RT a tím zvýšení rizika morbidity (Cooper J.S. et al. 2004, Bernier J. et al., 2004). Tyto rizikové faktory byly částečně upraveny s vyčleněním kategorie prognosticky příznivějších HPV indukovaných orofaryngeálních karcinomů. Dle 8.vydání TNM klasifikace (Brierley J.D. et al., 2017) jsou k vysoce rizikové skupině řazeni pacienti s nádorem T3,4, vysokým počtem pozitivních uzlin a R1 resekcí, zatímco extrakapsulární šíření a nižší počet pozitivních lymfatických uzlin již není prognosticky zohledňován. Data z retrospektivních studií (evidence stupeň III) potvrzují možnost redukce adjuvantní terapie-snížení dávek RT, absence chemoradioterapie, ale data z prospektivních deeskalačních studií fáze 3, která by měla podpořit změnu léčebného paradigmatu, nejsou dosud k dispozici.

K důležitým prognostickým faktorům patří i typ chirurgie. Implementace transorální robotické chirurgie (TORS; transoral robotic surgery) v léčbě ORL nádorů je spojena s redukcí toxicity. TORS v léčbě nádorů dutiny ústní a orofaryngu, přináší dle retrospektivních dat u časných stadií srovnatelné léčebné výsledky s radioterapií, při nižší toxicitě, zvláště dysfagie. K největším patří studie de Almeidy et al., která retrospektivně hodnotila 410 pacientů s časným stadiem laryngeálního a faryngeálního karcinomu, kteří byli léčeni samostatnou TORS, TORS s adjuvantní radioterapií či chemoradioterapií dle rizikových faktorů (De Almeida J.R. et al., 2015). Recentně publikovaná multicentrická studie ORATOR (46) randomizovala 68 pacientů s T1-T2, N0-2 ( $\leq 4$  cm) orofaryngeálním HNSCC k samostatné RT (70 Gy) nebo chemoradioterapii (CHRT) v případě uzlinového postižení (N1-2) a TORS s blokovou krční disekcí (s nebo bez adjuvantní CHRT dle rizikových faktorů). Při mediánu sledování 25 měsíců v rameni s RT (RTCHT) a 29 měsíců v rameni s TORS byla prokázána lepší kvalita života týkající se dysfagie u pacientů léčených samostatnou RT, hodnoceno pomocí MD Anderson skóre (MDADI; MD Anderson Dysphagia Inventory) 86.9 (SD 11.4) v 1 roce pro pacienty léčených RT versus 80.1 (13.0) ve skupině s TORS a blokovou disekcí ( $p=0.042$ ).

### **3.3 Radioterapie**

Radioterapie patří mezi hlavní léčebné modalitty v léčbě lokálně pokročilých HNSCC. Jejím cílem je úplná eliminace klonogenních nádorových buněk v primárním tumoru a regionálních lymfatických uzlinách při maximálním šetření zdravých tkání. Prognosticky důležité je správné zvolení zdroje záření, techniky, dávky a frakcionace, volba event. radiopotenciace a dodržení

doby radioterapie. Volba těchto technických parametrů se musí opírat o specifické radiobiologické vlastnosti nádoru a zdravé tkáně.

### 3.3.1 Radiobiologické poznámky

Zlepšení výsledků radioterapie nezávisí jen na optimalizaci technologie, ale i na prohlubujících se znalostech biologie a radiobiologie a jejich implementace do léčebné strategie. Principem účinku RT je rozdílná schopnost nádorové a zdravé tkáně reparovat radiační poškození. Radiosenzitivita zdravé tkáně i nádoru může být rozdílná u jednotlivých pacientů, ale i v rámci nádoru stejné histologie v závislosti na nádorovém mikroprostředí, distribuci nádorových kmenových buněk či specifických genetických a molekulárních alterací. K radiobiologicky nejdůležitějším parametrům, které jsou zodpovědné za odpověď nádoru na RT, patří hypoxie, repopulace (řízená proliferací nádorových buněk), hustota klonogenních buněk a buněčná radiosenzitivita (daná např. kapacitou reparovat DNA poškození) (Baumann M. et al., 2016). Radiobiologické mechanismy v nádoru i zdravých tkáních mohou být navíc ovlivněny konkomitantní terapií. Základní fyziologické procesy v buňkách způsobené ionizujícím zářením byly definovány v 70. letech 20. století Rodney Whitersem jako 4R. Patří k nim reparace, probíhající na buněčné úrovni, dále regenerace, redistribuce a reoxygenace, které probíhají na úrovni tkání. K těmto procesům se řadí jako páté R ještě radiosenzitivita, které pak definují „5R“ radioterapii (Steel G.G., 2002):

1. Reparace-principem účinku ionizujícího záření je ionizace-přímá, způsobená nabitými ionty či nepřímá, kdy záření bez elektrického náboje (fotonové) způsobuje ionizaci prostřednictvím volných kyslíkových radikálů. Ionizující záření poškozuje téměř všechny buněčné orgány, ale nejdůležitějším cílem je jaderná deoxyribonukleová kyselina (DNA; deoxyribonucleid acid). Specializované reparační systémy (DNA damage response; DDR) detekují a opravují poškození bází (BER; base excision repair), jednovláknové zlomy (SSBR; single strand break repair), záměnu párů bází (MMR; mismatch repair), excisi nukleotidů (NER; nucleotid excision repair), dvouvláknové zlomy (DSB; double strand breaks) a mezivláknové vazby (ICR; interstrand cross link repair) (162). Naprosto zásadní význam pro přežití buněk mají dvojité zlomy, které jsou způsobeny zejména zářením s vysokým lineárním přenosem energie, ale i fotonovým či elektronovým zářením a reparace dvouvláknových zlomů je podstatně složitější. V případě jednoduchého zlomu dochází k opravě pomocí DNA-ligázy na podkladě zachovaného vlákna DNA. Dvojitý zlom může být opraven pomocí homologní

rekombinační reparace (HRR; homologous recombination repair), kdy je jako předloha DNA použita stejná sekvence z vlákna druhého jaderného chromozomu. Druhým způsobem opravy je nehomologní end-joining (NHEJ; non homologous end joining), kdy je narušená část dosyntetizována bez nutnosti předlohy. Tento reparační proces je ale náchylnější k chybám, které mohou být potenciálním zdrojem mutací.

2. Regenerace (repopulace) - ionizující záření působí ve tkáni více na kmenové buňky, které jsou proliferačně aktivní a tím radiosenzitivnější. Jejich úbytkem, ale dochází k úbytku buněk efektorových. Reakci je symetrické dělení klonogenních buněk pouze na buňky dceřiné. Při poklesu počtu kmenových buněk následně vzniká jejich akcelerovaná repopulace opět na úkor vzniku buněk dceřiných. Z hlediska nádoru se tak zvyšují počty buněk, které musí být ozářením eliminovány.
3. Redistribuce-různá radiosenzitivita buňky v průběhu buněčného cyklu způsobuje, že se buňky po ozáření mohou dočasně hromadit v G1 fázi, kdy dochází k reparaci poškozené DNA a následně procházejí buněčným cyklem synchronizovaně. Důvodem je usmrcení populace buněk nacházející se v nejcitlivější fázi cyklu (G1/S, G2/M) (Perez C.A., Brady L.W., 1998).
4. Reoxygenace nádoru po prvních frakcích je jednak způsobena zmenšením nádorové masy a lepším prokrvením, pohybem nádorových buněk směrem ke krevnímu řečišti, ale i celkovým snížením spotřeby kyslíku v nádorové tkáni. Vyšší zásobením tkání kyslíkem vede ke vzniku kyslíkových radikálů a zvýšené citlivosti nádorových buněk k záření.
5. Radiosenzitivita buňky, kterou se liší různé tkáně i nádory (ale i v rámci buněk jednoho nádoru) může být různá. Radiosenzitivita je určena schopností buňky reparovat poškození způsobené ionizujícím zářením. Citlivější jsou buňky rychle proliferující (krevní buňky, slizniční buňky, enterocyty), zatímco pomalu proliferující buňky (buňky pojiva) jsou více radiorezistentní při vysoké schopnosti reparace.

Ve výsledku se v odpovědi buňky na ozáření účastní výše uvedené faktory najednou, reparace a repopulace činí tkáň více rezistentní k dalším frakcím záření a redistribuce a reoxygenace je naopak činí radiosenzitivní. Teoreticky může být buňka inaktivována jedním zásahem (**jednozásahová teorie**), který je pro buňku nereparabilní a letální nebo několika zásahy (**mnohozásahová teorie**) v blízkém prostoru a čase s částečně reparabilní komponentou. Přežívání buněk po ozáření lze popsat mnoha teoriemi. V běžné klinické praxi je v současnosti nejpoužívanější **lineárně kvadratický model (LQ; linear quadratic model)**, který kombinuje

obě zásahové teorie. Lineární komponenta představuje jednozásahový mechanismus, kvadratická komponenta dvouzásahový mechanismus. Matematická formule LQ modelu:

$$E = \alpha nd + \beta nd^2$$

(E-efekt ozařovací série, n=počet frakcí,  $\alpha$ =lineární koeficient,  $\beta$ = kvadratický koeficient) vyjadřuje, že efekt záření je dán součtem efektů na časně reagující tkáň ( $\alpha nd$ ) a pozdně reagující tkáň ( $\beta nd^2$ ). Lineární a kvadratický koeficient jsou určující parametry senzitivity tkání k ionizujícímu záření. Časně reagující tkáň jsou charakterizovány vysokým poměrem  $\alpha/\beta=10$ , pozdně reagující naopak nízkým  $\alpha/\beta=3$ . Zralá nervová tkáň s minimální proliferací a regenerační schopností má poměr  $\alpha/\beta=1$ . Pro dlaždicobuněčné nádory oblasti hlavy a krku počítáme s  $\alpha/\beta=10$ . Z LQ modelu odvozujeme tzv. biologickou ekvivalentní dávku (BED; biologically equivalent dose), která slouží pro porovnání jednotlivých frakcionačních režimů.

$$BED = D \cdot (1 + d / \alpha / \beta)$$

Pro porovnání s normofrakcionačním režimem pak EQD2.

$$EQD2 = d \cdot n \cdot \frac{d + \alpha / \beta}{2 + \alpha / \beta}$$

Pravděpodobnost kontroly nádoru (TCP; tumour control probability) je určena pravděpodobností usmrcení klonogenní nádorové buňky ionizujícím zářením. TCP závisí na počtu klonogenních buněk a jejich radiosenzitivitě.

$$TCP = e^{-c \cdot e^{-\alpha \cdot BED}}$$

(e je základ přirozených logaritmů, c je počet klonogenních buněk v nádoru,  $\alpha$  je koeficient radiosenzitivity a BED je biologická ekvivalentní dávka kalkulovaná z LQ modelu.

V základní formuli LQ modelu není obsažen časový faktor. Autoři vycházeli z předpokladu, že pro pozdní toxicitu je časový faktor rovný nule. Pro akutní reakci se upřednostňují empirické zkušenosti. Časový faktor se obecně skládá ze tří parametrů zahrnujících denní dávku v Gy potřebnou ke kompenzaci proliferace klonogenních buněk ( $\gamma$ ), celkovou dobu ozařování (T) a dobu, kdy dochází k zahájení akcelerované repopulace klonogenních buněk ( $T_k$ ). V radiobiologických experimentech a studiích vedla akcelerace série aktinoterapie ke zvýšení biologického účinku. Hodnota dávky, které odpovídá vyšší účinek, přepočítaná na den, byla nazvána  $D_{\text{prolif}}$  a u ORL nádorů odpovídá 0,7 Gy/den. Každé urychlení ozařovacího režimu přináší zvýšení protinádorového účinku, ale nelze zapomenout i na vyšší vliv na zdravé tkáň. V praxi se násobí počet „urychlených“ dní hodnotou  $D_{\text{prolif}}$  a přičítá se k celkové ekvivalentní dávce. Akutní reakce zdravých tkání mají různé hodnoty  $D_{\text{prolif}}$  (erytém kůže 0,12 Gy/den, mukozitida 0,8 Gy/den a pneumonitida 0,54 Gy/den). (Joiner M.C. et al., 2019).

Nádorová tkáň se z radiobiologického hlediska chová odlišně od zdravých tkání, i když předpokládáme, že její radiosenzitivita odpovídá tkáni, ze které vychází. Účinek ionizujícího záření na nádor je ale dále modifikován:

velikostí nádorové masy-větší počet klonogenních buněk vyžaduje vyšší dávku záření. Rychlost růstu nádoru lze hodnotit dobou, během níž dojde ke zdvojení objemu tumoru (**zdvojovací doba, volume doubling time VDT**). Zdvojovací doba je ovlivněna délkou buněčného cyklu ( $T_c$ ), růstovou frakcí (**GF**) a ztrátami buněk (cell loss factor **CLF**). Nádory rostou rychle, je-li krátký buněčný cyklus, vysoká růstová frakce a nízké ztráty buněk. Průměrná růstová frakce mezi nádory je cca 20 % (po léčbě se tato frakce může zvýšit a souvisí pak s akcelerovanou repopulací). Průměrná zdvojovací doba je cca 2 měsíce a mezi různými druhy nádorů se liší. **Potenciální zdvojovací doba ( $T_{pot}$ )** je definována jako doba, za níž by se tumor zdvojnásobil, kdyby nebyly žádné ztráty buněk a u ORL nádorů je průměrně 5dní (1,8-5,9) dne. Pomalý růst některých nádorů může být také výsledkem vysokých ztrát, což je typické právě pro spinocelulární nádory hlavy a krku, u nichž jsou ztráty buněk (např. do trávicího traktu) přes 90 % a výsledný zdvojovací čas  $T_d$  je průměrně 45 dní (Steel GG, 2007)

stupněm diferenciacie nádoru-dobře diferencované karcinomy (G1/2) jsou relativně senzitivní k radioterapii (dle dat ze studií DAHANCA a CHART koreluje G1/2 se zvýšenou expresí EGFR a tyto nádory benefitují z akcelerace režimu RT oproti hůře diferencovaným karcinomům s nízkou expresí EGFR (Eriksen JG et 2004, 2005, 2005, Bentzen S.M. et al, 2005).

cévním zásobením-kdy hypoxické nádory jsou více radiorezistentní.

### 3.3.2 Zdroje záření

Nejčastějším druhem záření používané v radioterapii HNSCC je fotonové (brzdné) záření a nejčastějším zdrojem lineární urychlovač vybavený vícelistovým kolimátorem (MLC; multileaf collimator) a s možností radioterapie řízené obrazem (IGRT; image guided radiotherapy) (obr.1). Méně rozšířená je částicová radioterapie.





Obr.1 - lineární urychlovač Truebeam (Varian)

Zdroj FN Motol

### 3.3.2.1 IGRT

Moderní techniky RT v léčbě HNSCC umožnily dodání vyšší dávky záření do požadovaného objemu za maximálního šetření zdravých tkání. Nedílnou součástí radioterapie je každodenní kontrola polohy pacienta a anatomických poměrů pomocí zobrazovacích systémů, které jsou integrovány v lineárních urychlovačích (OBI; on board imaging). Tato radioterapie řízená obrazem (IGRT; image guided radiotherapy) provedená před každou frakcí umožňuje online korekci polohy pacienta. Cílem procesu je redukce chyb nastavení mezi frakcemi (inter-fraction motion) i nepřesností způsobených pohybem orgánů (intra-fraction motion). K verifikaci při RT HNSCC lze použít 2D zobrazování pomocí MV snímkování využívající ozařovací svazek a speciální detektor nebo kV snímky z nezávislých kV zdrojů a detektoru. Získané RTG snímky se srovnávají s referenčními snímky získanými při simulaci ozařovaného plánu nebo digitálně rekonstruovanými snímky z plánovacího CT (DRRs; digitally reconstructed radiographs). 2D zobrazování umožňuje vizualizaci rentgen kontrastních struktur. Implementace 3D zobrazování nejčastěji pomocí CT snímků kuželovým svazkem (CBCT; Cone beam computed tomography) umožnila přesnou vizualizaci polohy tumoru a rizikových orgánů. Nasnímání obrazů probíhá zpravidla po dobu rotace gantry o 360°. Výsledkem je získání sady CT řezů a rekonstrukce 3D obrazu v oblasti zájmu. Využívá se pro porovnání okamžité polohy pacienta s referenčním obrazem ve 3D zobrazení, pro korekci polohy pacienta a kontrolu stacionární náplně a polohy

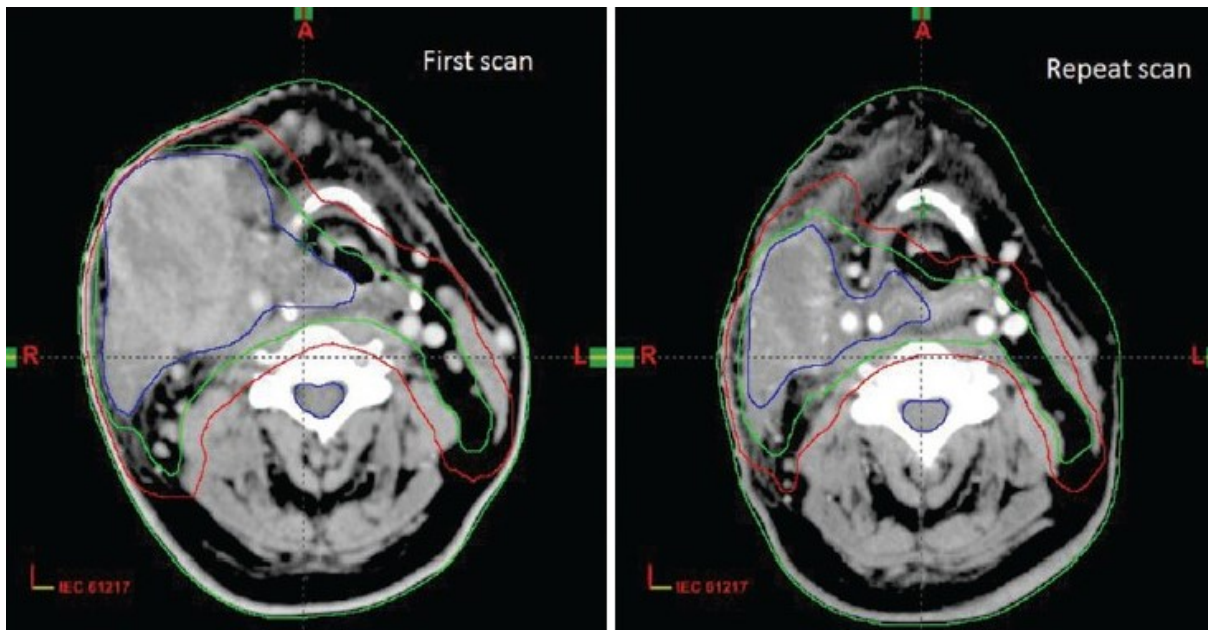
přilehlých zdravých tkání. IGRT přináší mírně zvýšenou radiační zátěž pacienta (0,1-3 %), kterou však významně převýší přínos v redukci léčebné toxicity díky minimalizaci systematických i náhodných chyb při nastavení pacienta. Denně prováděná IGRT umožňuje i redukovat lemy na PTV a vede k dalšímu šetření přilehlých zdravých tkání bez ovlivnění lokální kontroly onemocnění (Ding G.X. et al., 2009).

K IGRT jsou postupně implementovány i jiné zobrazovací metody jako MRI. Oproti CT přináší další zlepšení v zobrazení měkkých tkání, kritických orgánů a umožňuje další redukce bezpečnostních lemů, snížení radiační zátěže. Výhodou MRI je možnost vizualizovat ozařovaný objem i v průběhu ozařování. Pomocí speciálního softwaru lze provádět adaptivní RT v reálném čase s přínosem další redukce toxicity a zpřesnění léčby (Gregoire V. et al., 2020). Dostupnost funkčních zobrazovacích metod (MRI, PET) při diagnostice i vlastní léčbě umožňuje získat nejen anatomické, ale i funkční a biologické charakteristiky nádorového onemocnění. Díky těmto moderním zobrazovacím metodám můžeme získat informace o individuální odpovědi nádoru na RT s využitím v radiomice. IGRT je základem adaptivní RT a nedílnou součástí paradigmatu personalizované radiační onkologie.

### **3.3.2.2 Adaptivní radioterapie**

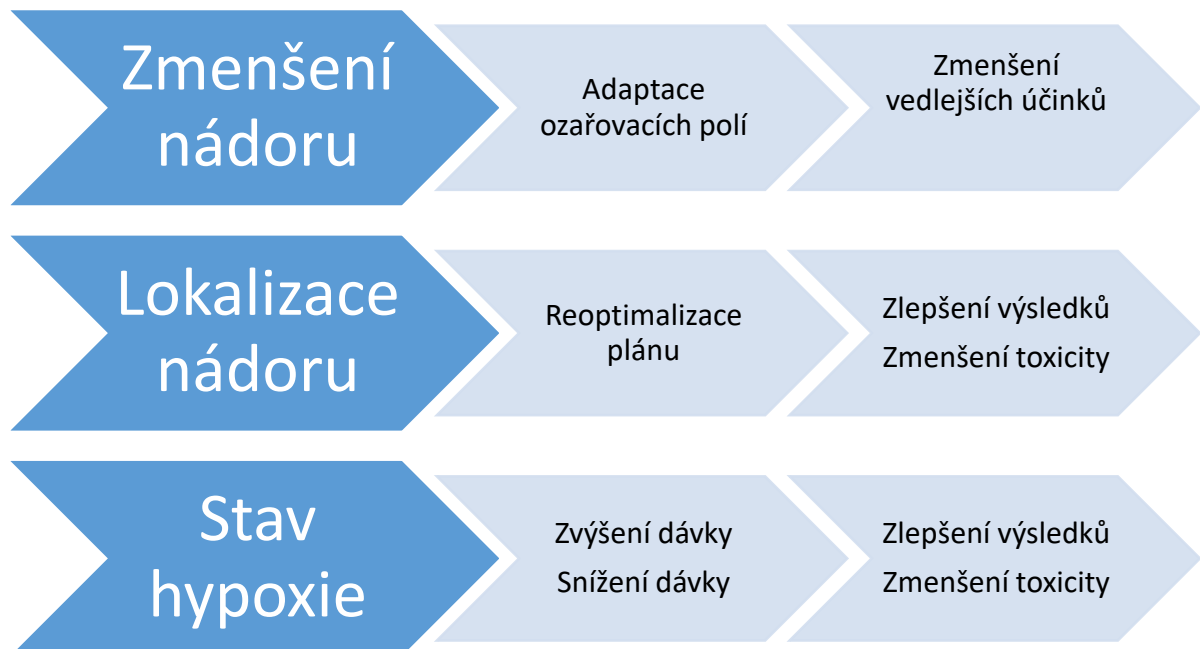
IGRT hraje významnou úlohu i v tzv. adaptivní radioterapii (ART; adaptive radiotherapy). Během RT HNSCC dochází často k výrazným změnám v objemu nádoru (obr.2) a celkových anatomických poměrů (hubnutí pacienta, otok měkkých tkání). Tyto změny mohou ovlivnit dávkovou distribuci v cílovém objemu, ale i kritických orgánech. Výsledkem může být nejen podzáření a riziko recidivy v okraji ozařovaného objemu, ale i zvýšení poléčebné toxicity. Při zjištění diskrepance oproti plánovacímu CT je nutná nová simulace a výpočet nového plánu (replanning), který zajistí nejen správnou dávkovou distribuci, ale umožní i další šetření OAR. Několik menších trialů potvrdilo vliv ART na zlepšení terapeutického poměru. Díky ART bylo možno navýšit dávku do nádoru při šetření OAR (Heukelom J. et al., 2019). Implementace funkčních zobrazovacích metod (MRI, PET) do IGRT umožňuje zjistit individuální biologické vlastnosti nádorového onemocnění, s kterými je třeba počítat při ART (obr.3). Data o specifickém chování a agresivitě nádorového onemocnění získaná z funkčních zobrazovacích metod mohou mít významný prognostický vliv při RT (Martens R.M. et al., 2019). PET během prvních týdnů RT může dále odhalit prognosticky důležité změny v hypoxii nádoru. ART na podkladě funkčních zobrazovacích metod umožňuje díky získaným informacím překonat

radiorezistenci navýšením dávky do rezistentních míst pomocí tzv. dose painting (Lock S. et al., 2017). Podobně může dojít k deeskalaci dávky, pokud nádor dostatečně odpovídá na RT dle kontrolního PET (Lee N.Y. et al., 2008)



Obr.2 - Změna GTV v průběhu RT

Zdroj archiv autorky



Obr.3 - Algoritmus ART

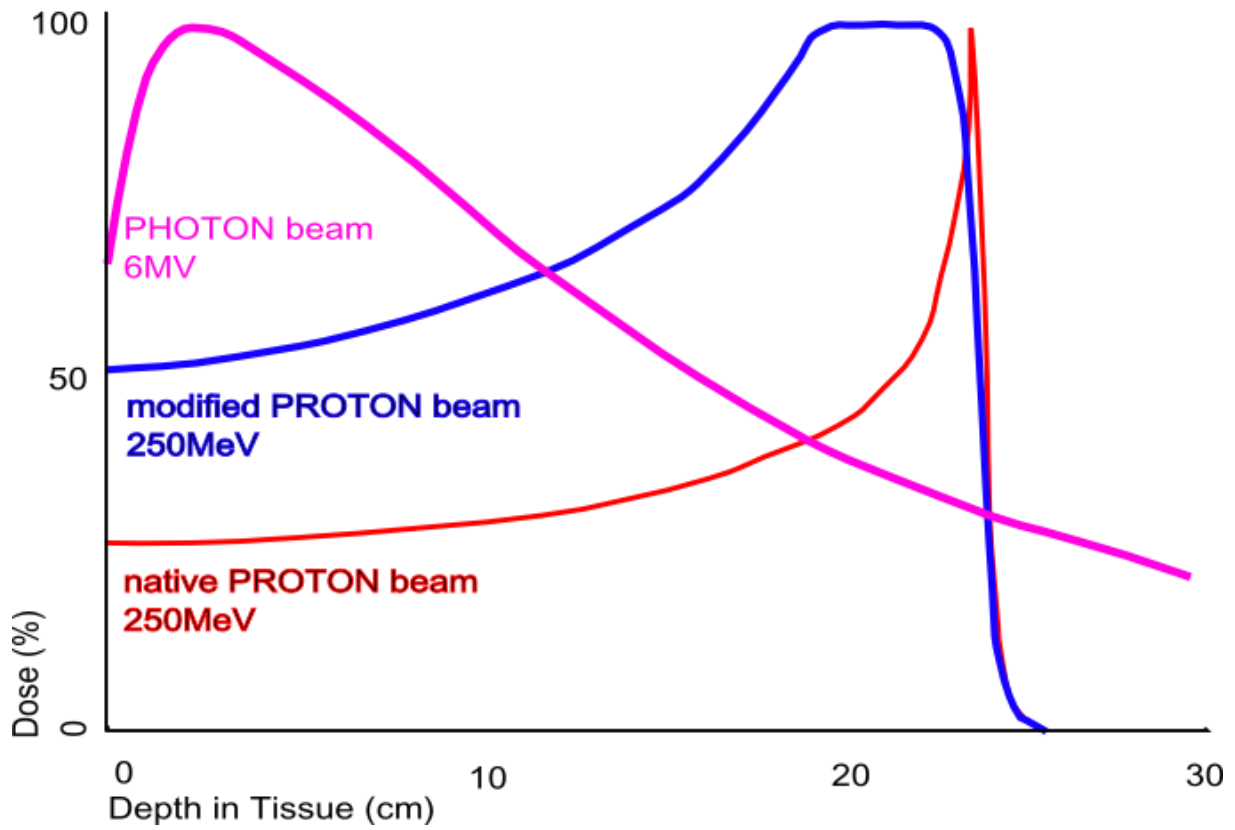
Upraveno dle Grégoire,2020

### 3.3.2.3 Částicová terapie (protony a těžké ionty)

Dalším typem záření, které je možno využít v léčbě HNC jsou protony a těžké ionty, např. karbonové. Oproti fotonovému záření přinášejí potenciální výhodu vyšší konformity, která je dána jejich fyzikálními vlastnostmi, zejména hloubkovým profilem dávky (obr.4). Vstupní dávka je relativně nízká a většina energie je předána na konci doletu částice v tzv. Braggově píku. Zdrojem vysokoenergetických protonů je nejčastěji cyklotron. Hloubka Braggova píku ve tkáni je ovlivněna energií svazku umožňující maximální navýšení dávky do nádoru. Z důvodu konečného doletu částic obdrží tkáň ležící za Braggovým píkem relativně malou dávku záření. Fyzikální výhody Braggova píku mohou být částečně setřeny díky technikám („passive scattering“ - pasivní technika či „spot scanning“ - dynamické skenování), které jsou nutné k rozšíření Braggova píku na požadovaný objem ozařované tkáně. Stejně tak využití vícepólových technik radioterapie přibližuje konformitu fotonové a částicové RT a v mnohých klinických situacích jsou obě modalities srovnatelné. Nespornou výhodou částicové terapie ale zůstává možnost dosáhnout vysoké konformity v oblastech s vysokou dávkou díky menšímu počtu polí a tím výraznějšímu šetření tkáně v oblastech středních a malých dávek. Toxicita zdravých tkáně je způsobena nejen expozicí vysokým dávkám RT, ale i středním a malým dávkám. Částicová terapie tedy v důsledku více šetří zdravé tkáň zvláště v konsekvenci s výskytem indukovaných sekundárních nádorů. Studie předpovídající riziko sekundárních malignit po protonové a fotonové RT u HNC mají zatím dosimetrický charakter (Jain V. et al., 2020).

Další výhodou oproti fotonové terapii je možnost v některých případech aplikovat kurativní dávku RT do oblastí s těsnou blízkostí citlivých kritických orgánů a nepřekročit požadované limity. Nevýhodou částicové terapie je určitá míra nejistoty. Poloha Braggova píku je ovlivněna energií svazku a složením tkáně před ozařovaným objemem. Změna hustoty (např. vzduch či změna náplně ve vedlejších nosních dutinách) a objemu tkáně (zhubnutí pacienta, zmenšení nádoru) může vést ke změně polohy Braggova píku oproti původnímu plánu a může znamenat podzáření nádoru či naopak vyšší dávku ve zdravé tkáni. RT řízená obrazem je podmínkou při použití částicové terapie. Současná klinická evidence podporuje využití částicové terapie oproti fotonové RT u radiorezistentních tumorů v blízkosti kritických orgánů, jako jsou chordomy a chondrosarkomy baze lebni a páteřního kanálu, uveální melanomy a dětské nádory. Cílem probíhajících studií v oblasti protonové radioterapie je prokázat redukcii toxicity a potenciálně i zlepšení léčebných výsledků při využití vyšších dávek RT. Cíle studií s těžkými částicemi je

prokázat jejich výhody plynoucí z vysokého lineárního přenosu energie (LET; linear energy transfer).



Obr.4 - Fyzikální charakteristika fotonového a protonového svazku

Zdroj archiv autorky

### **3.3.3 Ozařovací techniky**

#### **3.3.3.1 Tří-dimenzionální konformní radioterapie (3D-CRT; Three-dimensional conformal radiotherapy)**

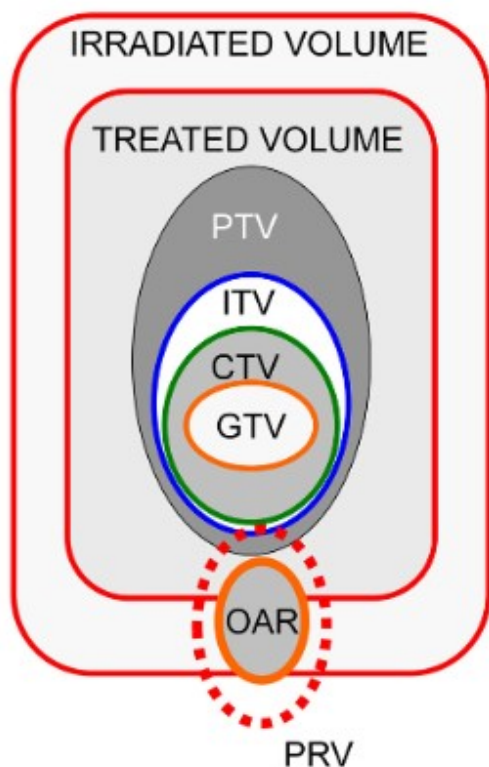
3D-CRT byla zavedena v 80. letech se zvyšující se dostupností CT. Podmínkou bylo vytvoření plánovacích systémů a algoritmů k výpočtu pomocí CT. Díky CT byla umožněna vizualizace tumoru, která vedla ke zmenšení ozařovacích objemů a šetření zdravých tkání. 3D-CRT je technikou RT, při které jednotlivá ozařovací pole kopírují tvar ozařovaného objemu. Využívá statická pole o stejné energii. Pole byla dříve tvarovaná bloky, v současnosti již výhradně pomocí MLC. 3D-CRT umožnila dodání vyšších dávek do cílového objemu a zlepšení léčebných výsledků.

#### **3.3.3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT; Intensity Modulated Radiotherapy)**

IMRT je pokročilou formou vysoce precizní konformní techniky, která umožňuje ozáření cílového objemu svazkem fotonového záření s modulovanou intenzitou. Modulace svazku lze dosáhnout použitím kompenzátoru z absorpčního materiálu nebo častěji pomocí pohybů lamel MLC. Lze využít techniku násobných segmentů (step and shoot IMRT), kde se požadované modulace svazku dosáhne superpozicí několika segmentů, na které je rozděleno pole pomocí MLC a intenzita uvnitř každého segmentu je konstantní. Tvar segmentu (tedy pohyb MLC) se mění vždy při vypnutém svazku záření. V tomto režimu dochází buď k pohybu lamel MLC nebo k dodání dávky. Při technice klouzavých polí (sliding window IMRT) dochází ke kontinuálnímu pohybu lamel MLC při aktivovaném svazku záření. Lamely MLC se pohybují během RT napříč polem v přesně určené sekvenci a rychlosti. Další možností modulace je rotační radioterapie. Pohybová terapie kyvem se svazkem s modulovanou intenzitou (VMAT; Volumetric modulated arc therapy) - současný pohyb ramena urychlovače a lamel MLC umožňuje dosáhnout vysokého stupně modulace. Speciální metodou realizace IMRT je tomoterapie založená na principu počítačové tomografie. Zdrojem záření je lineární urychlovač s fotonovou energií, který rotuje kolem pacienta. Svazek je modulován binárním miniaturním MLC, který realizuje buď otevřený nebo uzavřený čtvercový segment. Tomoterapie umožňuje ozařování tvarově extrémně složitých nádorů a dlouhých objemů bez nutnosti napojování polí a s tím i spojených nevýhod.

IMRT umožňuje díky modulaci intenzity (fluence) ozařovacího svazku dosáhnout nesčetných možností tvarování dávky. Každé pole je rozděleno na segmenty, které pak mohou být individuálně modulovány. Modulací počtu polí a intenzity radioterapie IMRT umožňuje

dosažení prudkého gradientu v dávce mezi ozařovanou oblastí a kritickými orgány. Při ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku s množstvím OAR a při relativně malém intrafrakčním pohybu přináší mnoho výhod. Základním algoritmem při terapii IMRT technikou je zakreslení cílových objemů a kritických orgánů přímo do 3D zobrazovací metody (CT) využití pro plánování RT, optimalizace dávkové distribuce pomocí inverzního plánování, vygenerování plánu dle systému priorit s optimální fluencí a jeho konverze do segmentů polí vytvořených MLC a konečně potvrzení výsledků plánování odpovídajícím technickým a fyzikálním parametřům.

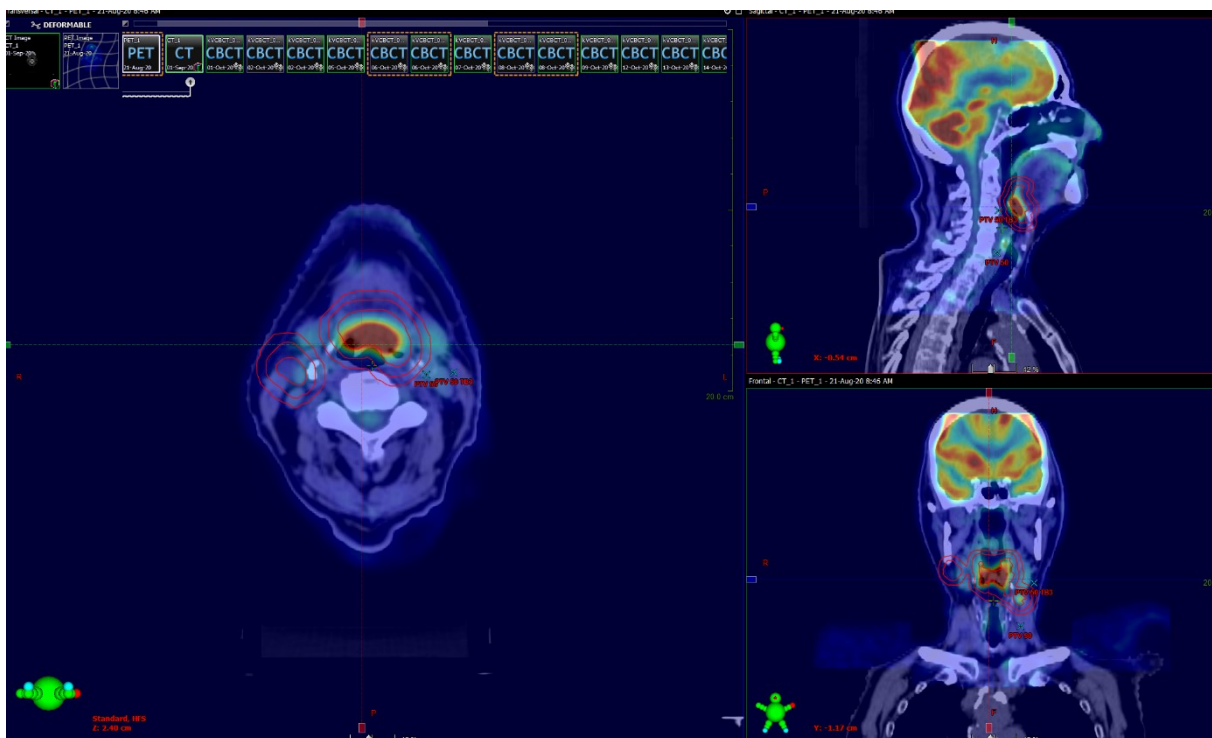


Obr.5 - Cílové objemy dle ICRU 83 Zdroj IAEA Units and Measurements) ICRU Report 50(ICRU, 1993) a jeho suplementu 62(ICRU, 1999), ICRU 83 pak aktualizovala data pro IMRT (ICRU, 2010). Mezi zde definované objemy patří nádorový cílový objem (GTV; gross tumour volume), klinický cílový objem (CTV; clinical target volume), plánovací cílový objem (PTV; planning target volume), kritické orgány (OAR; organs at risk), plánovací objem pro kritické orgány (PRV; planning organ at risk volume), interní cílový objem (ITV; internal target volume), léčený objem (TV; treated volume) a zbývající rizikový objem (RVR; remaining volume at risk) (obr.5).

Správná definice ozařovaných objemů a kritických orgánů je úhelným kamenem v době inverzního plánování IMRT. Vyžaduje nejen znalost anatomických poměrů a diagnostického zobrazení, ale i cesty možného subklinického šíření nádorového onemocnění. Chybné zakreslení cílového objemu může vést jednak k podzáření a marginálním recidivám či naopak k významné pozdní toxicitě zdravých tkání. Definice cílových objemů a specifikace dávek byla definována Mezinárodní komisí pro radiační jednotky a měření (ICRU; International Commission on Radiation Units and Measurements) ICRU Report 50(ICRU, 1993) a jeho suplementu 62(ICRU, 1999), ICRU 83 pak aktualizovala data pro IMRT (ICRU, 2010).

Snaha o zjednodušení a standardizaci zakreslovaných objemů v oblasti hlavy a krku vedla k vytvoření doporučení pro konturaci primárního nádoru, elektivních uzlinových oblastí, ale i v této oblasti velkého množství vyskytujících se OAR (Gregoire V. et al., 2003, 2006, 2000, 2013, Brouwer C.H.L. et al., 2015).

GTV je podle ICRU 83 definován jako objem primárního tumoru, metastatických regionálních lymfatických uzlin, případně distantních metastáz. Podkladem pro konturaci je fyzikální vyšetření s využitím detailního popisu rozsahu tumoru včetně endoskopických metod. Základní diagnostickou zobrazovací metodou pro konturování GTV je CT obvykle s kontrastní látkou. CT slouží k výpočtu ozařovaného plánu a je podkladem pro verifikaci při ozařování. Ke zlepšení definice cílového objemu u HNSCC se využívá i registrace plánovacího CT s dalšími diagnostickými metodami. MRI umožňuje oproti CT dokonalejší anatomickou vizualizaci GTV zvláště v oblasti baze lební, kavernózního sinu, parafaryngeálních a retrofaryngeálních prostorů (Geets X et al. 2005). DW-MRI (diffusion-weighted MRI) navíc přináší přesnější informace o nodálním stagingu (Dirix P. et al., 2010). Další informace pro definici cílového objemu znamenala implementace funkčních zobrazovacích metod do diagnostického algoritmu HNSCC. Nejčastěji využívanou je pozitronová emisní tomografie s 18 fluorodeoxyglukózou (obr.6).



Obr.6 - Využití PET pro plánování RT-karcinom kořene jazyka

Zdroj FN Motol



Několik studií prokázalo, že GTV dle FDG PET je menší ve srovnání s GTV dle CT či MRI (Daisne J.F. et al., 2004, Geets X. et al., 2006, Paulino A.C. et al., 2005). Definice GTV dle PET je oproti CT a MR limitována tím, že přináší nedostatečné informace o anatomické lokalizaci nádoru pro zhoršenou prostorovou rozlišovací schopnost. Existují různá doporučení pro definici hranic GTV jako určení prahové hodnoty SUV např. 2,5-4, 20-50% maximální SUV, metody automatických modelů či nejjednodušší metoda vizuálního hodnocení. Vzhledem k tomu, že není definován jednotný algoritmus využití PET pro plánování, měla by se tato metoda využívat vždy v komparaci s dalšími diagnostickými metodami.

PET využívající některé další nosiče může poskytnout i další biologické informace o nádorech jako hypoxie, vysoká klonogenní denzita či buněčná proliferace. Byla publikována data s 18 F-fluoromisonidazolovým (FMISO) PET, pomocí kterého lze zobrazit hypoxická místa v nádoru. Pomocí IMRT pak byla modulována dávka v místech předpokládané rezistence (Lee N.Y. et al., 2008).

CTV definuje ICRU 83 jako objem zahrnující GTV a všechna místa potencionálního subklinického šíření. Obvykle je vytvořen přidáním lemu 5-10 mm k GTV, ale měl by vždy respektovat anatomické poměry, resp. přirozené anatomické bariéry (kosti, vzduch) a biologické charakteristiky nádoru. Nádory hlavy a krku se vyznačují typickými cestami šíření a specifickým biologickým chováním. Na základě klinických dat byla vytvořena a stále doplňována doporučení pro zakreslení CTV podle lokality primárního nádoru a metastatických lymfatických uzlin včetně elektivních uzlinových oblastí (Gregoire V. et al., 2003, 2006, 2000, 2013, Brouwer C.H.L. et al., 2015).

PTV je geometrický koncept, který byl zaveden pro plánování a hodnocení léčby. Zaručuje, že CTV bude pokryto předepsanou dávkou i přes geometrické nejistoty jako pohyb orgánů či nepřesnosti v nastavení pacienta. Zatímco GTV a CTV jsou definovány anatomickými strukturami a klinickými charakteristikami onemocnění, PTV je závislé na technických parametrech. Podle ICRU 83 by neměl být PTV redukován na úkor OAR či PRV.

OAR je v principu každá tkáň, která není cílem ozařování. Snahou radioterapie je vyhnout se jakémukoli ozáření zdravých tkání. Z funkčního hlediska rozdělujeme OAR na sériové a paralelní. U sériových orgánů (mícha, mozkový kmen, optické nervy) hraje nejdůležitější roli maximální dávka do orgánu. Její překročení může vést k trvalému poškození orgánu. U paralelních orgánů (slinné žlázy) je naopak důležitým prognostickým faktorem komplikací překročení dávky v určitém objemu orgánu. K výpočtu rizika poškození zdravých tkání během RT byly vytvořeny různé matematické modely. Vycházejí z dat tolerančních dávek pro

jednotlivé orgány NTCP (normal tissue complication probability) reportované např. Emami et al. a dalšími (Emami B. et al., 1991, Burman C. et al., 1991, Kutcher G.J. et al. 1991). Dosud nejrozšířenějším modelem v klinické praxi je projekt Quantec (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), který kategorizuje riziko toxicity různých orgánů na základě dávkově-objemových parametrů (Bentzen S.M. et al., 2010, Marks L.B. et al., 2010). PRV-podobně jako u CTV může v průběhu RT docházet k nepřesnostem a změnám polohy u OAR. Z tohoto důvodu byl zaveden koncept PRV, který pomocí speciálního lemu kolem OAR tyto nejistoty kompenzuje. PRV je významné hlavně u sériových orgánů, kde může být jakákoli nepřesnost kritická.

TV je objem definovaný určitou isodosou, který je ozářen předepsanou dávkou v mezích předpokládaných komplikací. Může jí být například 98 % isodosa.

RVR je definován podle ICRU 83 jako veškerá tkáň ohraničená zevní konturou těla pacienta mimo OAR a CTV. Definice RVR je důležitá zejména v procesu optimalizace během plánování, kdy by mohlo dojít k navýšení dávky mimo cílový objem. Dávka na RVR hraje roli zejména u pozdní toxicity a velmi pozdní toxicity (vznik sekundárních nádorů).

### **3.3.4 Frakcionace a dávky**

Při rozdělení dávky na větší počet frakcí (frakcionace) dochází k násobení rozdílu v reparačních schopnostech zdravých a nádorových tkáních, jak vysvětluje 5R radioterapie. Frakcionace jako základní forma potenciace léčby ionizujícím zářením se v léčbě HNSCC uplatňuje v různých formách.

#### **3.3.4.1 Normofrakcionace**

Standardní frakcionační režim (normofrakcionace) znamená frakcionační režim 1.8-2 Gy denně, 5 dní v týdnu. V případě HNSCC se dávky pro radikální RT pohybují okolo 70 Gy v 35 frakcích za 7 týdnů. V případě pooperační radioterapie jsou nejčastěji voleny dávky 50-60 Gy ve 30 frakcích za 6 týdnů.

Frakcionační režimy, která nesplňují tato kritéria se nazývají alterované frakcionační režimy. Jejich cílem je zlepšení terapeutického poměru oproti normofrakcionaci.

### 3.3.4.2 Hypofrakcionace

Hypofrakcionace znamená použití vyšší jednotlivé dávky RT při menším celkovém počtu frakcí a většinou celkově nižší dávce. Kurativně ji lze využít u nádorů s nízkým poměrem  $\alpha/\beta$ , které jsou senzitivní k vysoké dávce záření. Současně ale oproti normofrakcionaci přináší vyšší riziko pozdních nežádoucích účinků. V léčbě HNSCC se hypofrakcionace uplatňuje jako paliativní režim.

### 3.3.4.3 Hyperfrakcionace

Hyperfrakcionace používá nízkou jednotlivou dávku RT, vícekrát denně v odstupe 6-8 hodin, 5 dní v týdnu. Celková dosažená dávka je vyšší. Vychází z předpokladu, že pozdně reagující zdravé tkáně (s nízkým poměrem  $\alpha/\beta$ ) jsou více šetřeny při nižší dávce na frakci než HNSCC (s vysokým poměrem  $\alpha/\beta$ ) a je tedy možné podat celkově větší dávku.

První randomizovaná studie, která využívala hyperfrakcionaci v terapii HNSCC byla zahájena již v roce 1978. Autoři porovnávali konvenční frakcionaci 60 Gy/30 fr (2 Gy/d) s režimem 70,4 Gy/64 fr (2x1,1 Gy/den). Celkové přežití v 5 letech bylo 21 % při standardní frakcionaci a 53 % v rameni s hyperfrakcionací, lokoregionální kontrola v 5 letech 15 %, resp. 42 % (Sanchiz F. et al., 1990).

Studie RTOG 9003 patří k největším studiím hodnotícím alternativní frakcionační režimy. Hodnotila 1073 pacientů s lokálně pokročilým HNSCC, kteří byli rozděleni do 4 ramen: 1) standardní frakcionace 70 Gy/35 fr/7 týdnů, 2) hyperfrakcionace 81,6 Gy/68fr/7 týdnů (2x1,2 Gy/den), 3) akcelerovaná frakcionace se splitem 67,2 Gy/42fr/6 týdnů (2x1,6 Gy/den), 4) konkomitantní boost 72 Gy/6 týdnů (1,8 Gy/30 fr + 1,5 Gy/12 fr posledních 12 frakcí radioterapie). Ve 2letém sledování byla zjištěno statisticky signifikantní zlepšení lokoregionální kontroly v rameni s hyperfrakcionací a konkomitantním boostem oproti standardní frakcionaci (54,4 % vs 46 %,  $p=0,045$ ). Akcelerovaný režim se splitem nepřinesl zlepšení. Akutní toxicita 3.stupně a vyšší byla více zastoupena u hyperfrakcionace a konkomitantního boostu, pozdní reakce byly identické (Fu K.K. et al., 2000).

Horiot et al. ve studii EORTC 22791 porovnávali standardní režim 70 Gy/35 fr/7 týdnů a hyperfrakcionační režim 80,5 Gy/70 fr/7 týdnů (2x1,5 Gy/den) Ve studii, do které bylo zařazeno 356 pacientů s nádory orofaryngu, prokázali celkové přežití (OS; overall survival) v 5letech 30 % vs. 40 % ( $p=0,08$ ) a lokoregionální kontrolu (LRC; locoregional control) 40 % vs

59 % ( $p=0,02$ ) ve prospěch alterovaného režimu. Akutní toxicita byla vyšší u hyperfrakcionace, pozdní toxicita byla v obou ramenech srovnatelná (Horiot J.C. et al., 1992).

K podobným výsledkům došly i další randomizované studie. Pinto et al. hodnotili 98 pacientů s orofaryngeálním karcinomem st. III a IV. Porovnávali standardní frakcionaci 66 Gy/33 fr/6,5 týdne a hyperfrakcionaci 70,4 Gy/6,5 týdne (2x1,1 Gy/den). Hyperfrakcionační režim přinesl statisticky signifikantní zlepšení LRC i OS (OS ve 42 měsících 27 % vs 8 %,  $p=0,03$ ) při zvýšené akutní toxicitě (Pinto L.H.J. et al., 1991). Studie autorů Datta et al., do které bylo zařazeno 176 pacientů s orofaryngeálním karcinomem prokázala zlepšení LRC v hyperfrakcionačním režimu oproti standardní frakcionaci (63 % vs 33 %,  $p=0,001$ ) (Datta N.R. et al., 1989).

#### **3.3.4.4 Akcelerovaná radioterapie**

Akcelerovaná frakcionace je založena na celkovém zkrácení doby radioterapie, která vede k omezení repopulace nádorových buněk typické pro poslední týdny terapie. Normální tkáň, které neovlivňuje doba radioterapie, pokud není navýšena celková dávka, tak nejsou zatíženy vyšším rizikem poškození. U všech akcelerovaných režimů je ale nutné dodržovat odstup minimálně 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi, aby byla umožněna reparace ze subletálního poškození ve zdravých tkáních. Je třeba opatrnosti i u výrazného zkrácování doby radioterapie, která naopak může vést k navýšení akutní toxicity při neumožnění nástupu reoxygenace a redistribuce. K akcelerovaným režimům patří jednak čistá akcelerace, která spočívá v celkovém zkrácení doby radioterapie při zachování celkové dávky a dávky na frakci. Druhou skupinu tvoří hybridní akcelerace, kde se mění velikost celkové dávky i dávky na frakci včetně celkové doby radioterapie a distribuce dávek v čase. Do této skupiny řadíme hyperfrakcionovanou akcelerovanou radioterapii (CHART; Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy), split-course hyperfrakcionovanou radioterapii a techniku konkomitantního boostu.

##### **3.3.4.4.1 Studie s čistou akcelerací**

Jackson et al. publikovali studii, do které zařadili 66 pacientů s lokálně pokročilým HNSCC, které randomizovali do ramene se standardní frakcionací 66 Gy/33 fr/45-48 dní a akcelerovaným režimem 66 Gy/33fr/22-25 dní (2xdenně 2 Gy). Studie musela být předčasně ukončena pro nepoměrně vyšší akutní toxicitu GIII-IV v akcelerovaném rameni (27 % vs 8 %,  $p=0,00005$ ) neprokázala benefit v 3letém OS a LRC (Jackson S.M. et al. 1997).

Skladowski et al. zařadili do své studie 100 pacientů s HNSCC, kteří byli léčeni standardním frakcionačním režimem do dávky 66-72 Gy v 6-7 týdnech, 5 dní v týdnu v závislosti na stadiu onemocnění nebo akcelerovaným režimem (CAIR; continuous accelerated irradiation) v 5 týdnech, 7 dní v týdnu. Pacienti v akcelerovaném rameni měli výrazné zlepšení OS oproti standardnímu rameni (78 % vs 32 %,  $p < 0,0001$ ) i LC (82 vs 37 %,  $p < 0,0001$ ), ale současně vykazovali mnohem vyšší akutní i pozdní toxicitu GIII a IV. Po snížení jednotlivé dávky na 1,8 Gy klesl výskyt akutní toxicity z 22 % na 10 % (Skladowski A. et al., 2000).

K dalším studiím s čistou akcelerací patří DAHANCA 6 a 7 Overgaard et al. Autoři zařadili 1485 pacientů s různými stadii a lokalitami HNSCC a srovnávali dva léčebné režimy v dávce 66 Gy ve 33 fracích za 6 či 7 týdnů. Pacientům v obou ramenech byl aplikován nimorazol (radiosenzibilizátor hypoxických buněk). V obou ramenech nebylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení OS. LRC v 5 letech byla 70 % vs 60 % ( $p=0,0005$ ) a přežití bez nemoci (DFS; disease free survival) v 5 letech 73 % vs 66 % ( $p=0,01$ ) ve prospěch akcelerovaného režimu. V akcelerovaném rameni byla zaznamenána krátkodobá vyšší akutní toxicita (Overgaard J. et al., 2003).

Hliniak et al. randomizovali 395 pacientů s nádory laryngu (T1-3) do konvenčního ramene s dávkou 66 Gy/33 fr/6,5 týdne a akcelerovaného ramene 66 Gy/33 fr/5,5 týdne. V této studii nebyl prokázán statisticky signifikantní benefit v LRC pro akcelerovaný režim ( $p=0,37$ ) při vyšší akutní toxicitě (Hliniak A. et al., 2002).

#### **3.3.4.4.2 Studie s hybridní akcelerací**

Všechny studie redukovaly do určité míry celkovou dávku s předpokladem stejného rizika pozdních komplikací. K nejextrémnější akceleraci se řadí studie CHART, kde bylo celkově 918 pacientů randomizováno mezi konvenčním ramenem (66 Gy/33 fr/6,5 týdne) a akcelerovanou hyperfrakcionací 54 Gy/36 fr/12 dní ( $3 \times 1,5$  Gy/denně). V obou ramenech nebyl prokázán rozdíl v OS, LRC i době bez nemoci (DFI; disease free interval). Akutní reakce byla u zkoumaného režimu výraznější, naopak pozdní vedlejší účinky se v režimu CHART vyskytovaly méně (Dische S. et al., 1997).

Poulsen et al. ve studii TROG 9101 zařadili 350 pacientů s lokálně pokročilým HNSCC stadia III a IV. Ve standardním léčebném rameni byli pacienti ozařováni 70 Gy/35 fr/7 týdnů, v akcelerovaném rameni 59.4 Gy/33fr/ 3,5 týdne (24 dní), 2xdenně 1,8 Gy. Mezi oběma rameny nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v 5letém přežití bez nádorového onemocnění

(DSS; disease specific survival), DFS a LRC. Akutní reakce byly horší ve zkoumaném rameni při srovnatelné pozdní toxicitě (Poulsen M.G. et al., 2001).

Studie GORTEC 9402 zkoumala 268 pacientů s pokročilým HNSCC nevhodných k operačnímu řešení. Nejčastější primární lokalitou byl orofarynx, 70 % pacientů mělo T4 nádor a 73 % N1-3 uzlinové postižení. Pacienti byli randomizováni mezi konvenční rameno, kde primární nádor obdržel 70 Gy/35 fr/2 Gy v 7 týdnech a zkoumané rameno s 62-64 Gy/31-32 frakcí/2xdenně 2 Gy za 3 týdny. Mezi oběma rameny nebyl prokázán rozdíl v OS, statisticky signifikantní zlepšení ve prospěch zkoumaného ramene bylo prokázáno u LRC 59 % vs 46 % ( $p < 0,01$ ). Akutní toxicita byla opět signifikantně zhoršena u akcelerovaného ramene, pozdní toxicita byla srovnatelná (Bourhis J. et al., 2006).

K dalším typům hybridní akcelerované radioterapie patří tzv. split-course akcelerovaná radioterapie. Studie EORTC 22851 porovnávala standardní léčebné rameno 70 Gy/35fr/7 týdnů s experimentálním ramenem 72 Gy/45 fr/5 týdnech 3 frakce denně. Po 18.frakci následovalo přerušení 12-14 dní. V experimentálním rameni bylo dosaženo 13% zlepšení 5leté LRC ( $p=0,03$ ). Akcelerované rameno znamenalo pro pacienty ale i významné navýšení akutní i pozdní toxicity. Z tohoto důvodu a možné opětovné repopulace klonogenních buněk nádoru během přerušení terapie bylo od tohoto režimu upuštěno (Horiot J.C. et al., 1997).

Posledním typem hybridní akcelerované frakcionace je technika konkomitantního boostu, při níž je aplikována různá dávka na dva různě velké cílové objemy bez nebo s interfrakčním intervalem. V případě souběžného ozařování více objemů různou dávkou se nazývá tato technika simultánní integrovaný boost.

Studie RTOG 9003 zahrnovala 4 ramena s celkově 1073 pacienty léčených pro lokálně pokročilý HNSCC. Standardní frakcionace 70 Gy/35fr//7 týdnů byla komparována s hyperfrakcionovaným režimem 81,6 Gy/68 fr/7 týdnů (2x1,2 Gy denně) akcelerovaným režimem se splitem 67,2 Gy/42 fr/6 týdnů s 14denním přerušením po 38 Gy, 4 Gy a akcelerovanou frakcionací s konkomitatním boostem 72 Gy /42 fr/6,5 týdne (1.8 Gy/fr/d a druhá frakce 1.5 Gy/fr/d jako boost posledních 12 dní terapie. Pacienti léčení hyperfrakcionací a akcelerovanou frakcionací s konkomitantním boostem měli signifikantní zlepšení LRC oproti konvenčnímu režimu ( $p = 0.045$  respektive  $p = 0.050$ ), byl prokázán trend ke zlepšení v DFS ( $p = 0.067$  resp.  $p = 0.054$ ), rozdíly v OS nebyly signifikantní. Pacienti léčení akcelerovanou frakcionací se splitem měli výsledky srovnatelné s konvenčním režimem. Všechny alterované režimy vykazovaly signifikantně zhoršenou akutní toxicitu, pozdní toxicita byla u všech režimů srovnatelná (Fu K.K. et al., 2000).

### 3.3.4.5 Alterované režimy s IMRT

Většina výše uvedených studií byla publikována v éře před zavedením techniky IMRT. Zatím publikovaná data využívající IMRT s akcelerovaným režimem prokazují bezpečnou proveditelnost a potenciální výhody této strategie. Studie shrnuje tab.A.

Lokalita	Stádium	n	mFU	RT	Systémová léčba	OS (%)	PFS(%)	LRC(%)	Rok	G3 toxicita <sup>a</sup>
OP	I-IV	69	2.8	AC: 66 Gy/33 fr/6w		96	82	91	2	NR
OP	II-IV	25	3.5	HE:78 Gy/60fr/6w		70	62	86	3	AT: 100% LT: 26%
OC,OP,HP,L, NP,SN,O	III-IV	33	2	HE.S: 4 × (15 Gy/10 fr/1 w + 1 w split) + 12 Gy/8 fr/1 w	CTX,HU, 5-FU	86	69	83	2	LT:9%
OC,OP,HP,L	III-IV	39	3.1	HE: 70 Gy/56 fr/5.5 w	Cisplatina	80	82	87	3	Mucositis s 36%
OC,OP,HP,L	IV	39	0.8	AC.HE:70-75 Gy/50 fr/5w		55		50	1	Mucositis s 51%
L,HP	III-IV	60	5.9	HO: 63–67.2 Gy/28 f/5.5 w	Cisplatina, indukce cisplatina, 5-FU	62-68	52-60	54-63	5	
NP	I-IV	122	1.4	N(SEQ) 70 Gy/35 fr /7w N (SIB) 70 Gy/33 fr/6.5.w	Cisplatina /5-FU					NS
OP	III-IV	27	2.2	N + HO: 60 Gy/30 f + SRS boost with 8–10 Gy	Cisplatina /5-FU		81-93	81-100		

Název studie	RTOG 0022	Galveston	Mount Sinai (NY)	US multicenter	HARTCIB	Royal Marsden H.	Bangkok	New York
Autoři (rok)	Eisbruch et al. (2010)	Gunn et al. (2010)	Kao et al. (2011)	Maguire et al. (2011)	Cvek et al. (2012)	Gujral et al. (2014)	Songthongk et al.	Ghaly et al. (2014)

Tab.A

Zkratky v tabulce:

<sup>a</sup> uvedeny jen rozdíly s  $p \leq 0.05$ , pokud není uvedeno jinak, *AC* akcelerovaná frakcionace, *AT* akutní toxicita, *fr* frakce, *HE* hyperfrakcionace, *HP* hypopharynx, *HPV* Human Papilloma Virus, *HU* hydroxyurea, *IMRT* intensity modulated radiotherapy, *L* larynx, *LT* pozdní toxicita, *n* počet pacientů, *N* normofrakcionace, *NP* nasopharynx, *NS* statisticky nesignifikantní, *O* other sites- jiné lokality, *OC* oral cavity - dutina ústní, *OP* oropharynx, *S* split-course, *SEQ* sequenční boost, *SIB* simultánní integrovaný boost, *w* weeks- týdny

### 3.3.5 Radiopotenciace

Lokálně pokročilé HNSCC vyžadují multimodální léčebný přístup, kde nejdůležitějšími pilíři v léčbě jsou precizní radioterapie a chirurgie. Snaha o zlepšení léčebných výsledků implementovala do kurativních postupů různé formy radiopotenciace. K nejdůležitějším patří chemoterapie, biologická terapie, hypertermie, případně modifikátory nádorové hypoxie. Všechny tyto metody mohou mít aditivní i senzibilizační efekt, ale v žádném případě nenahrazují primární modality. Navíc konkomitantní terapie vždy přináší i zvýšení léčebné toxicity.

U operabilních lokálně pokročilých HNSCC je radikální chirurgický výkon následován pooperační radioterapií. V případě rizikových faktorů přidání chemoterapie zlepšuje léčebné výsledky.

Studie RTOG 9501 randomizovala pacienty se dvěma a více pozitivními uzlinami, pozitivním resekčním okrajem nebo extrakapsulárním šířením k samostatné pooperační RT (60-66 Gy ve 30 až 33 frakcích) nebo RT s chemoterapií (cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Ve skupině s konkomitantní terapií byl prokázáno signifikantní zlepšení lokoregionální kontroly (HR 0.61, 95 % CI, 0.41 až 0.91;  $p=0.01$ ) a přežití bez nemoci (HR 0.78; 95 % CI, 0.61 až 0.99;  $p=0.04$ ). Přidání chemoterapie ale neovlivnilo celkové přežití. (HR 0.84; 95 % CI, 0.65 až 1.09;  $p=0.19$ ). (Cooper J.S. et al., 2004).



Evropská studie EORTC 22931 využila stejné léčebné schéma, ale k rizikovým faktorům vyžadující konkomitantní chemoradioterapii přiřadila ještě perineurální šíření, intravaskulární propagaci a postižení lymfatických uzlin ve skupině IV a V u orofaryngeálních karcinomů. V obou skupinách bylo randomizováno 167 pacientů. Skupina s konkomitantní terapií měla oproti samostatné RT signifikantní zlepšení lokoregionální kontroly ( $p=0.007$ ), doby do progresu ( $p=0.04$  log-rank test) i celkového přežití ( $p=0.02$  log-rank test) (Bernier J. et al., 2004).

V kombinované analýze těchto studií byly jako nejdůležitější prognostické faktory definovány pozitivní resekční okraje a extrakapsulární šíření. V 10letém sledování se u pacientů s těmito rizikovými faktory se samostatnou RT oproti CHRT objevilo lokoregionální selhání u 33.1 % vs 21.0 % ( $p=.02$ ), DFS byl 12.3 % vs 18.4 % ( $p=.05$ ) a OS 19.6 % vs 27.1 % ( $p=0.07$ ). (Cooper J.S. et al., 2012).

Srovnání týdenního a třítýdenního režimu s cisplatinou přinesla indická studie. 300 pacientů bylo randomizováno k CHRT s těmito dvěma režimy (93 % v adjuvantní indikaci). 2letá LRC byl signifikantně zlepšena u třítýdenního režimu (73.1 % vs. 58.5 %, HR 1.76; 95 % CI, 1.11–2.79;  $p = 0.014$ ) souběžně ale byla v tomto rameni prokázána vyšší akutní toxicita (84.6 % vs. 71.6 %,  $p = 0.006$ ). (Noronha V. et al., 2018).

Na základě velkých randomizovaných studií se konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou v třítýdenním režimu stala standardem v léčbě inoperabilních HNSCC a v případě orgán-zachovávajících protokolů. Tato data byla potvrzena i v následných metaanalýzách.

Adelstein et al. randomizovali ve své studii pacienty do třech ramen, rameno A se samostatnou RT (70 Gy RT 2 Gy/d); rameno B (stejná RT, cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> den 1, 22, and 43) a rameno C (split course RT a 3 cykly chemoterapie fluorouracil a cisplatina). Při mediánu sledování 41 měsíců byl OS ve 3 letech pro rameno A 23 %, 37 % pro rameno B ( $p = .014$ ) a 27 % v rameni C ( $p = NS$ ). (Adelstein D.J. et al., 2003).

Další velkou studií potvrzující zlepšení léčebných výsledků při kombinované terapii byla řecká randomizovaná studie fáze III, která zařadila 124 pacientů s lokálně pokročilým HNC do ramene se samostatnou RT (70 Gy, skupina A) nebo RT a konkomitantní chemoterapií cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> d 2, 22, 42, skupina B) nebo karboplatinou (7 AUC d 2, 22, 42, skupina C). Střední doba do progresu (TTP; time to progression) a celkové přežití bylo signifikantně zlepšeno u konkomitantní chemoterapie, medián TTP byl 6.3, 45.2, a 17.7 měsíců u skupiny A, B, resp. C ( $p = 0.0002$ ), medián OS byl 12.2, 48.6, resp. 24.5 měsíců ( $p = 0.0003$ ). Ve 3 letech žilo 17.5 % pacientů skupiny A, 52% skupiny B a 42% skupiny C ( $p < 0.001$ ). Pacienti léčení

konkomitantní chemoradioterapií měli výraznější hematologickou i další akutní toxicitu (Fountzilias G. et al., 2004).

Benefit konkomitantní chemoradioterapie byl potvrzen i v rámci zachovných protokolů. Studie RTOG 91-01 randomizovala do třech skupin celkově 547 pacientů s operabilním karcinomem laryngu stadia III a IV. V rameni A byli pacienti léčeni indukční chemoterapií (cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> a 5-fluoruracil 1000 mg/m<sup>2</sup> v pěti dnech) a následnou RT u respondujících nádorů. Rameno B indikovalo pacienty ke konkomitantní CHRT s cisplatinou (3 cykly, 100 mg/m<sup>2</sup>) a v rameni C byli pacienti léčeni samostatnou radioterapií. Ve dvou letech bylo v rameni s konkomitantní CHRT více pacientů s intaktním laryngem oproti dalším skupinám - 88 % u konkomitantní CHRT, 75 % u indukční chemoterapie (p= 0.005), 70 % u samostatné RT (p <0.001). LRC byla signifikantně zlepšena u konkomitantní CHRT 78 % vs. 61 % u indukční CHT a 56 % u samostatné RT. Oba režimy s chemoterapií znamenaly zmenšení rizika vzdálených metastáz a zlepšení DFS oproti samostatné RT. Režimy s CHT ale přinesly i navýšení vysokých stupňů akutní toxicity (81 % u indukční CHT, 82% CHRT, 61 % RT) (Forastiere A.A. et al., 2003). Updatovaná publikace studie 91-11 s mediánem sledování 10.8 měsíců potvrdila vliv chemoterapie na celkové přežití s laryngem oproti samostatné RT (indukční CHT vs RT: HR 0.75; 95 % CI 0.59 - 0.95; p = 0.02; konkomitantní CHRT vs RT: HR 0.78; 95 % CI 0.78-0.98; p = 0.03). Konkomitantní CHRT signifikantně zlepšila zachování laryngu oproti indukční CHT (HR 0.58; 95 % CI 0.37 - 0.89; p = 0.0050) a samostatné RT (p <0.001). Mírně kontroverzní bylo hodnocení úmrtí z nenádorových příčin, které bylo v rameni s konkomitantní CHRT vyšší oproti sekvenční terapii a samostatné RT (30.8 % vs 20.8 % vs 16.9 %). Vysvětlením je nejspíše pozdní toxicita tohoto režimu (Forastiere A.A. et al., 2013). Snaha o další zlepšení léčebných výsledků v léčbě HNSCC vedla ke studiím, které kombinují alterovaný frakcionační režim s chemoterapií.

Dobrowski et al. ve studii V-CHART zařadili 188 pacientů s různými lokalitami a stádii HNSCC. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené konvenčním režimem (CF; conventional fractionation) 70 Gy/35 fr/7 týdnech a akcelerovaným hyperfrakcionovaným režimem 55,3 Gy/33 fr/17 dnů s nebo bez chemoterapie mitomycin (MMC). Kombinovaná terapie vedla ke zlepšení LRC a OS – LRC: CF 31 %, V-CHART 32 %, V-CHART+MMC 48 % (p <0.05). OS:CF 24 %, V-CHART 31 % a V-CHART+MMC 41 % (p <0.05). Akutní toxicita byla signifikantně zhoršena u akcelerovaných režimů bez dalšího vlivu chemoterapie, celkové trvání mukositivity ale bylo ve všech skupinách srovnatelné (Dobrowsky W. et al., 2000).

Jasný benefit chemoterapie nebyl naopak prokázán v multicentrické randomizované německé studii. Staar et al. zařadili 240 pacientů s nerezekovaným orofaryngeálním nebo hypofaryngeálním karcinomem stadia III a IV, kteří byli randomizováni do ramene s hyperfrakcionovanou akcelerovanou radioterapií s konkomitantním boostem v dávce 69.9 Gy/38 dnech jedenkrát denně 1,8 Gy po 3 týdny a následně 2xdenně 1,8 Gy a 1,5 Gy s nebo bez konkomitantní chemoterapie (5-fluorouracil a karboplatina). 2letý OS byl 48 % vs. 39 % ( $p=0.11$ ) a 2letá LRC 58 % vs 45 % ( $p=0.14$ ) (Staar S. et al., 2001).

Další negativní výsledky přinesla studie GORTEC 99-02 Bourhise et al. V randomizovaném trialu s 840 pacienty léčených pro lokálně pokročilý HNSCC byla porovnávána 3 ramena normofrakcionální režim 70 Gy/7 týdnů s 3 cykly konkomitantní chemoterapie (karboplatina-5-FU), akcelerovaná RT s konkomitantním boostem 70 Gy/6 týdnech a 2 cykly konkomitantní chemoterapie (karboplatina-5-FU) a velmi akcelerovaná RT 64,8 Gy/3,5 týdne, 2xdenně 1,8 Gy. Primárním cílem byl PFS. Medián OS ve všech skupinách byl 5,2 let, mezi konvenční CHRT a akcelerovanou RT (HR 1.02, 95 % CI 0.84-1.23;  $p=0.88$ ) resp. velmi akcelerovanou RT (0.83, 0.69-1.01;  $p=0.060$ ) zlepšení PFS nebylo prokázáno. Akutní toxicita byla srovnatelná mezi všemi rameny, i když mukositida se ve větší míře vyskytovala u velmi akcelerované RT (Bourhis J. et al., 2012).

Randomizovaná studie RTOG 0129 se 743 pacienty se stadiem III a IV HNSCC srovnávala konkomitantní CHRT s třítýdenní cisplatinou a normofrakcionací (70 Gy/35 fr./7 týdnů) s akcelerovanou konkomitantní CHRT (36 Gy/18 fr./3,5 týdne + 36 Gy/24 fr./1,5 týdne). V 8 letech nebyl signifikantní rozdíl v OS (HR 0.96; 95 % CI 0.79 - 1.18;  $p = 0.37$ ; OS 48 % vs 48 %), PFS (HR 1.02; 95 % CI 0.84 - 1.24;  $p = 0.52$ ; 8letý odhad PFS 42 % vs 41 %), LRF (HR 1.08; 95 % CI 0.84 - 1.38;  $p = 0.78$ ; 8letý odhad LRF 37 % vs 39 %), i DM (HR 0.83; 95 % CI 0.56 - 1.24;  $p = 0.16$ ; 8letý odhad DM 15 % vs 13 %). Pacienti s p16-pozitivním orofaryngeálním karcinomem měli lepší OS oproti p16-negativním (HR 0.30; 95 % CI 0.21 - 0.42;  $P < 0.001$ ; 8letý OS, 70.9 % vs 30.2 %). Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v akutní i pozdní toxicitě grade 3-5 mezi oběma rameny (Nguyen-Tan P.F. et al., 2014).

### 3.3.6 Biologická terapie

Více než 90 % HNSCC exprimuje receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; epidermal growth factor receptor), který hraje důležitou roli v kancerogenezi. Jeho signální dráha vede k aktivaci buněčného dělení, inhibici apoptózy, angiogenezi, metastazování a aktivní proliferaci nádorových buněk. Cetuximab je chimérická protilátka, která se váže a inhibuje EGFR. Na

základě Bonnerovy studie byl cetuximab etablován v kurativní léčbě pokročilých HNSCC. Ve studii bylo léčeno 213 pacientů pomocí radikální RT a 211 pacientů RT a cetuximabem v týdenním režimu. LRC byla 24.4 měsíců u kombinovaného režimu oproti 14.9 měsíců u samostatné (HR pro lokoregionální progresi nebo úmrtí 0.68; P=0.005), OS 49 měsíců oproti 29.3 měsíců (HR pro úmrtí, 0.74; P=0.03). RT s cetuximabem signifikantně prodloužila PFS oproti samotné RT (HR, 0.70; P=0.006). Toxicita G3 a vyšší byla srovnatelná v obou skupinách, v rameni s cetuximabem byla vyšší incidence akneiformního rashe a infusních reakcí (Bonner J.A. et al., 2006).

Přímou komparaci biologické terapie s konkomitantní chemoterapií s cisplatinou provedly až recentně publikované deeskalační studie u HPV indukovaných orofaryngeálních karcinomů. Cílem bylo nahradit toxický konkomitantní režim na bázi platinových derivátů léčbou s menšími vedlejšími účinky. Ani v jedné studii ale nebyl benefit cílené terapie oproti konvenční chemoradioterapii prokázán.

Studie De-ESCALaTE randomizovala 166 pacientů s HPV pozitivním nízké rizikovým HNSCC do ramene s RT (70 Gy ve 35 frakcích) a cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> den 1, 22 a 43) a 168 pacientů do ramene se stejnou RT a cetuximabem (400 mg/m<sup>2</sup> sytící dávka, sedm týdenních aplikací 250 mg/m<sup>2</sup>). Akutní i pozdní toxicita (grade 3-5) se signifikantně nelišila mezi oběma rameny (p=0.98). OS ve dvou letech byl signifikantně lepší v rameni s cisplatinou (97.5 % vs 89.4 %, HR [95 % CI 1.7-14.7]; p=0.001) a stejně tak riziko recidivy (6.0 % vs 16.1 %, 3.4 [1.6-7.2]; p=0.0007). (Mehanna H. et al., 2019).

K podobným závěrům dospěla i další deeskalační studie RTOG 1016. Pacienti s HPV pozitivním orofaryngeálním T1-T2, N2a-N3 M0 nebo T3-T4, N0-N3 M0; dle TNM klasifikace 7.vydání byli randomizováni 1:1 do ramene s radikální RT a cetuximabem (n=425) nebo RT a cisplatinou (n=424). RT byla indikována v dávce 70 Gy ve 35 frakcích za 6 týdnů, 6 frakcí týdně (jeden den dvě frakce s pauzou 6 hodin), cetuximab v obvyklém dávkování sytící dávka 400 mg/m<sup>2</sup> 5-7 dní před zahájením RT a následně sedm dávek týdně 250 mg/m<sup>2</sup> cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> den 1 a 22. Při mediánu sledování 4,5 roku nebyla v rameni s RT a cetuximabem naplněna kritéria non-inferiority pro celkové přežití (HR 1.45, [jednostranný 95 % horní CI 1.94]; p=0.5056 pro non-inferioritu; log-rank p=0.0163). Odhadované 5leté přežití bylo 77.9 % (95 % CI 73.4-82.5) v rameni s cetuximabem versus 84.6 % (80.6-88.6) v rameni s cisplatinou. PFS byl signifikantně nižší v rameni s cetuximabem (HR 1.72, 95 % CI 1.29-2.29; p=0.0002; 5letý PFS 67.3 %, 95 % CI 62.4-72.2 vs 78.4 %, 73.8-83.0), a riziko lokoregionální recidivy vyšší v rameni s cetuximabem oproti cisplatině (HR 2.05, 95 % CI 1.35-3.10; 5letý podíl 17.3

%, 95 % CI 13.7-21.4 vs 9.9 %, 6.9-13.6). Akutní i pozdní toxicita byla srovnatelná v obou sledovaných skupinách (Gillison M.L. et al., 2019).

### 3.3.7 Metaanalýzy

Metaanalýza studií MACH-NC (Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer) prokázala, že přidání chemoterapie přináší zlepšení léčebných výsledků při kurativní léčbě HNSCC s největším benefitem pro konkomitantní CHT. Bylo hodnoceno celkově 87 studií s 16.485 pacienty léčených pro HNSCC v letech 1965 až 2000. Přidání chemoterapie zlepšuje přežití v 5 letech o 4.5 % ( $p < 0.0001$ ), v případě konkomitantní CHT činí absolutní benefit 6.5 % v 5 letech ( $p < 0.0001$ ) (Pignon J.P. et al., 2009).

Budach et al. publikovali dvě nezávislé metaanalýzy studií publikovaných v letech 1975-2003. Tyto studie zahrnovaly celkově 10225 pacientů s HNSCC stadia Ib-IV. První analýza zkoumala vliv přidané systémové léčby k RT (nezávisle na frakcionačním režimu). Prokázala 12měsíční prodloužení OS ve prospěch kombinované terapie, při použití 5-fluorouracilu dokonce 24měsíční. Druhá analýza porovnávala konvenční radioterapii s alterovanými frakcionačními režimy. Zatímco u akcelerované RT nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv na OS, hyperfrakcionační režimy přinesly zlepšení OS o 14.2 měsíce oproti normofrakcionaci (Budach W. et al., 2006). Updatovaná metaanalýza studií s alterovanými (akcelerovanými, hypofrakcionovanými či hyperfrakcionovanými) režimy radioterapie u nádorů hlavy a krku MARCH (metaanalysis of radiotherapy in carcinoma of head&neck) zahrnovala 11 423 pacientů z 33 studií a prokázala nejen statisticky významnou redukci lokálních recidiv, ale i statisticky signifikantní zlepšení celkového přežití pacientů. Absolutní benefit v 5 letech je 3.1 % (95 % CI 1.3–4.9) a v 10 letech 1.2 % (95 % CI 0.8-3.2). Nejlepší efekt má hyperfrakcionace, která zlepšuje celkové přežití v 5 letech o 8.1 % a v 10 letech po léčbě o 3.9 %. Součástí studie byla i analýza vlivu konkomitantní chemoradioterapie s normofrakcionací ve srovnání s alterovanými frakcionačními režimy bez chemoterapie. Bylo hodnoceno celkově 986 pacientů z 5 randomizovaných klinických trialů. Celkové přežití bylo u samotného alterovaného režimu horší oproti konkomitantní chemoradioterapii (HR 1.22, 1.05-1.42;  $p=0.0098$ ) s absolutním rozdílem v 5 letech - 5.8 % a v 10 letech - 5.1 % (Lacas B. et al., 2017).

Samotné alterované režimy radioterapie nepřinášejí oproti konkomitantní konvenční CHRT signifikantní benefit, jak potvrdila i metaanalýza studií Gupty et al. Zahrnovala celkově 1117 pacientů z pěti randomizovaných trialů a přímo srovnávala normofrakcionační režim RT

s konkomitantní chemoterapií a samostatnou RT s alterovanými režimy. Celkové riziko úmrtí bylo 0.73 (95 % CI 0.62-0.86) a signifikantně favorizovalo konvenčně frakcionovanou CHRT oproti samostatné akcelerované RT ( $p < 0.0001$ ). DFS (HR 0.79, 95 % CI 0.68-0.92;  $p = 0.002$ ) a LRC (HR 0.71, 95 % CI 0.59-0.84;  $p < 0.0001$ ) byly signifikantně zlepšeny u CHRT. Mezi oběma rameny nebyly prokázány signifikantní rozdíly v akutní toxicitě (dermatitis, mukositis), pozdní xerostomie byla signifikantně zhoršena u CHRT (Gupta T. et al., 2016).

Další rozsáhlá metaanalýza srovnávající primární nechirurgické terapeutické postupy v léčbě lokálně pokročilého HNSCC byla publikována v roce 2018. Zahrnovala 57 recentních randomizovaných klinických trialů (RCTs; randomized clinical trials) z let 2000-2017 s celkově 15 723 pacienty. OS bylo zlepšeno u konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou (HR 0.70, 95 % CrI 0.62-0.78) a cetuximabem (HR 0.7, 95 % CrI 0.5-0.97) oproti samotné RT. Indukční chemoterapie (IC) s cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.74, 95 % CrI 0.52-0.95), IC s docetaxelem, cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.55, 95 % CrI 0.54-0.89) a IC s paclitaxelem, cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.55, 95 % CrI 0.34-0.89) před CHRT zlepšovaly OS oproti samotné RT. CHRT s cisplatinou zlepšovala OS oproti samotné alterované RT (HR 0.74, 95 % CrI 0.64-0.84), zatímco samotné alterované frakcionační režimy nevykazovaly superioritu oproti normofrakcionačním (HR 0.95, 95 % CrI 0.85-1.06). Podobně PFS byl signifikantně lepší u kombinované terapie - CHRT s cisplatinou (HR 0.72, 95% CrI 0.63-0.83), cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.67, 95% CrI 0.5-0.88), karboplatinou (HR 0.63, 95% CrI 0.46-0.87), karboplatinou a fluorouracilem (HR 0.75, 95% CrI 0.56-1), IC s cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.59, 95% CrI 0.45-0.78), IC s docetaxelem, cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.53, 95% CrI 0.41-0.68) a IC s paklitaxelem, cisplatinou a fluorouracilem (HR 0.59, 95% CrI 0.35-0.99) byly superiorní oproti konvenční RT i RT s alterovanou frakcionací. U IC s docetaxelem, cisplatinou a fluorouracilem bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení PFS oproti CHRT s cisplatinou (HR 0.73, 95 % CrI 0.58-0.92). Alterované frakcionace nejsou superiorní oproti konvenční RT (HR 0.91, 95 % CrI 0.81-1.02), ale zvyšují riziko akutní toxicity (grade 3-4 mucositis) oproti konvenční RT (OR 3.74, 95 % 1.64-8.67). Tato metaanalýza dospěla k závěru, že CHRT s cisplatinou zůstává „zlatým léčebným standardem“. Indukční režimy s taxany mohou mít vliv při léčbě lokálně pokročilých HNSCC. Alterované režimy RT jsou inferiorní ve srovnání s CHRT, a dokonce nepřinášejí významné zlepšení výsledků oproti konvenčně frakcionované samostatné RT. Jejich role u lokálně pokročilého onemocnění by měla být přehodnocena (Iocca O. et al., 2018).

Další velká metaanalýza Liu et al. publikovaná taktéž v r.2018, hodnotila účinek a bezpečnost konvenční samostatné RT, chemoradioterapie a alterovaných režimů RT s nebo bez přidání chemoterapie. Vycházela z dat 72 RTT s účastí 21 868 pacientů, zařazeny byly studie do r.2016. Všechny alternativní režimy přinesly statisticky signifikantní zlepšení OS oproti samostatné normofrakcionační RT (HR 0.64-0.83). Největší zlepšení OS i LRC přinesla akcelerovaná hyperfrakcionovaná chemoradioterapie se souběžným vyšším rizikem akutní mukositivity (Liu Y. et al., 2018).

### 3.3.8 Modifikátory nádorové hypoxie

Dostatečné zásobení nádorové tkáně kyslíkem je zásadním předpokladem účinnosti radioterapie. V hypoxických tkáních dochází ke snížené tvorbě kyslíkových radikálů, které jinak poškozují nádorovou DNA. Nádorová hypoxie je výsledkem rychlé proliferace nádorových buněk a nekoordinované tvorby cévního zásobení. Adaptační mechanismy v nádorové buňce vedou postupně ke změnám genové exprese a snížení závislosti na kyslíku. Hypoxií indukovaný faktor (HIF; hypoxia inducible factor) produkovaný hypoxickou nádorovou buňkou stimuluje enzymy anaerobní glykolýzy, angiogenní faktory i růstové faktory a zvyšuje schopnost její proliferace a metastazování. Překonání nádorové hypoxie a zvýšení radiosensitivity je možné různými způsoby.

První možností je **zlepšení intratumorální oxygenace zvýšením kyslíku v krvi**. Nejjednodušším způsobem byla hyperbarická oxygenoterapie, kde dýchání 100 % kyslíku o 2-4 atmosférách během radioterapie umožnilo plnou saturaci hemoglobinu kyslíkem a další rozpuštění volného kyslíku v krvi. Studie u HNSCC prokázaly zlepšení lokální kontroly a celkového přežití (Henk J.M., Smith C.W., 1977). Tato metoda byla díky ozařování v hyperbarické komoře technicky náročná, pacienti obtížně snášená a v některých studiích byly prokázány větší pozdní vedlejší účinky terapie.

Další možností oxygenace nádoru je využití **karbogenoxidu** – směsi tvořené 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Zatímco dýchání čistého kyslíku vede k vasokonstrikci, oxid uhličitý jí zabraňuje. Další navýšení oxygenace je možné přidáním **nikotinamidu**, který způsobuje dilataci cév a zlepšuje perfusi nádorové tkáně. Kombinace akcelerované radioterapie (AR), karbogenoxidu (CO) a nikotinamidu (N) - ARCON, ověřená v preklinických studiích byla dále zkoumána v klinických trialech. Největší studií v oblasti HNSCC byla studie ARCON (Accelerated Radiotherapy with CarbOgen breathing and Nicotinamid), která hodnotila 214

pacientů s lokálně pokročilým karcinomem dutiny ústní, orofaryngu, laryngu a hypofaryngu. Akcelerovaná RT v dávce 64-68 Gy byla dodána společně s karbogenoxidu a nikotinamidem v 36-38 dnech, v posledním 1,5 týdnu byly aplikovány 2 frakce RT denně. Lokální kontrola ve 3 letech byla 88 %, 80 %, 69 % a 37 % pro orofaryngeální, laryngeální a hypofaryngeální karcinom, respektive karcinom dutiny ústní. Pacienti léčení v této studii měli vyšší akutní slizniční i kožní toxicitu oproti konvenční RT (splývavá mukositida byla pozorována u 91 % pacientů s mediánem trvání 6 týdnů, vlhká deskvamace kůže se vyskytla u 57 % pacientů). Pozdní toxicita ale navýšena nebyla, u třech pacientů se vyvinula osteonekróza mandibuly (Kaanders J.H. et al., 2002).

Druhou možností je **medikamentózní ovlivnění hypoxie** v nádoru pomocí kyslíkových mimetik. K nejvíce zkoumaným patří deriváty nitroimidazolu (metronidazol, misonidasol a nimorazol). Tyto látky se akumulují prostou difúzí v hypoxických buňkách, kde se váží na intra- i extracelulární molekuly, nejvíce enzymy. Studie Overgaard et al. Danish Head and Neck Cancer 5 (DAHANCA) randomizovala 422 pacientů (414 vhodných) s faryngeálním a supraglotickým karcinomem k radioterapii (62-68 Gy, 2 Gy na frakci, 5 frakcí v týdnu) společně s nimorazolem nebo placebem. Medián sledování byl 112 měsíců. Statisticky signifikantní zlepšení ve prospěch kombinované léčby oproti placebo bylo dosaženo u 5leté lokální kontroly (49 % vs 33 %,  $p=0.002$ ) i přežití bez nemoci (52 % vs 41 %). Přechodná nauzea a vomitus byly nejčastějšími akutními vedlejšími účinky nimorazolu. Nebylo zaznamenáno navýšení pozdní poradiační toxicity (Overgaard J. et al., 1998). Rutinní využití nimorazolu se etablovalo hlavně v Dánsku. Efekt přidaného nimorazolu k RT lokálně pokročilého HNSCC v éře IMRT se snaží ověřit studie NIMRAD (A Randomised Placebo-controlled Trial of Synchronous NIMorazole Versus RADiotherapy Alone in Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Not Suitable for Synchronous Chemotherapy or Cetuximab).

Třetí možností, jak modifikovat hypoxii je **selektivní destrukce hypoxických buněk pomocí hypoxických cytotoxinů**. Jednou z látek potenciálně zvyšující senzitivitu hypoxických nádorů k radioterapii je mitomycin-C. Dobrowsky et al. randomizovali ve své studii CHART 123 pacientů s T3 a T4 HNSCC k RT v celkové dávce 55,3 Gy ve 33 frakcích za 17 dní s přidáním nebo bez přidání MMC. V rameni s konkomitantní terapií bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení celkového přežití ve 4 letech (51 % vs 31 %,  $p < 0.05$ ) i lokoregionální kontroly (57 % vs 32 %,  $p < 0.05$ ) (Dobrowsky W. et al., 2000). Další zkoumanou látkou byl tirapazamin, který na experimentální úrovni vykazoval výraznější cytotoxický efekt hypoxických buněk ve srovnání s MMC (Zeman E.M. et al., 1986). Tato látka prochází buněčnou membránou dovnitř hypoxické buňky, kde se redukuje na radikál způsobující dvojité



zlomy DNA. Hypoxie je důležitou podmínkou účinku tirapazaminu, v přítomnost kyslíku naopak oxiduje do neletálního stavu (Biedermann K. et al., 1991). Další preklinické studie potvrdily synergní efekt tirapazaminu a frakcionované radioterapie a chemoterapie s cisplatinou (Brown J.M. et al., 1990, Dorie M.J., Brown J.M., 1993). Závěry preklinických studií ale nebyly potvrzeny v klinické praxi. Do velké randomizované klinické studie bylo zařazeno 861 pacientů s HNSCC orofaryngu, laryngu, hypofaryngu a dutiny ústní stádia III a IV. Pacienti byli randomizováni do ramene s radikální chemoradioterapií s cisplatinou s nebo bez přidání tirapazaminu. Mezi oběma skupinami nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v OS, PFS ani kvalitě života (Rischin D. et al., 2010).

Ke zvýšenému účinku RT v hypoxické nádorové tkáni vede i **hypertermie (HT)** založená na selektivním fyzikálním prohřívání nádorové tkáně teplotou 39-45° Celsia. Prohřívání nádorové tkáň není schopná na rozdíl od zdravé tkáně díky insuficientnímu cévnímu zásobení včasné vasodilatace a ochlazení. HT působí v nádoru různými mechanismy. Vyšší teplota vede k poškození cévního endotelu, agregaci trombocytů a erytrocytů a extravazaci tekutin do intersticia. Způsobený edém dále zpomaluje prokrvení nádorové tkáně a způsobuje zvýšení teploty. Teplota nad 43 °C vede k denaturaci proteinů a přímému poškození buňky. Důležité jsou zvláště změny v buněčných membránách a v cytoskeletu buňky, které vedou ke změnám permeability, receptorů i enzymatické aktivity. Vyvolané změny mohou vyústit v poruchy replikace a syntézy DNA a buněčnou smrt. I teploty pod 39 °C ale mají protinádorový efekt. Teplo vyvolává stresovou reakci buňky, kdy jednou z odpovědí je produkce proteinů teplotního šoku (HSPs; heat shock proteins). HSPs patří do skupiny molekulárních chaperonů (chytačů) a mají pro buňku ochrannou funkci, ve formě adaptačních mechanismů, tj. termotoleranci. Hrají ale důležitou roli i ve stimulaci buněčné imunity. Zvýšení teploty ovlivňuje i reparační systémy v buňce zvláště mechanismus BER (Base excision repair). Několik RCTs fáze III potvrdilo zlepšení v dosažení kompletní odpovědi, ale i OS a LRC při kombinované terapii lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku. Ve všech studiích nebyla zvýšena akutní toxicita. Vzhledem k tomu, že ve všech studiích byla využita superficiální HT, jsou jejich závěry obtížně reprodukovatelné ve smyslu požadované teploty a celkové tepelné dávky (Valdagni R., Amichetti M., 1994, Datta N.R. et al., 1990, Huilgol N.G. et al., 2010, Hua Y. et al., 2011, Zhao C. et al., 2014).

Novou možností zvýšení radiosensitivity je **redukce oxygenace nádorových buněk (OCR; Oxygen consumption rate)** pomocí látek inhibujících buněčné mitochondriální komplexy. Tento efekt byl zatím prokázán v experimentálních studiích u látek jako metformin

(antidiabetikum) a atovaquone (antimalarikum). V současnosti probíhají studie, které by tento postup mohly implementovat do klinické praxe (Wheaton W.W. et al., 2014, Ashton T.M. et al., 2016).

Metaanalýza studií, které se zabývaly různými typy terapie modifikující hypoxii u různých typů nádorů, zahrnovala 10108 pacientů z 86 randomizovaných studií. Modifikátory hypoxie statisticky významně ovlivňovaly OS i LCR; HR 0.77 [95 % CI 0.71–0.86] respektive 0.87 [95 % CI 0.80–0.95] a to u nádorů hlavy a krku a cervikálního karcinomu (Overgaard J., 2007). Hypoxie způsobuje změny v genové expresi. Stanovení tohoto genového expresního profilu nádorové hypoxie může být využito jako prognostický biomarker. Díky tomu by bylo možné určit pacienty vhodné pro terapii pomocí modifikátorů nádorové hypoxie.

## **4 NOVÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY**

I přes multimodální léčebný postup prognóza pacientů s lokálně pokročilými HNSCC zůstává špatná. Mnoho studií se nyní soustřeďuje na nalezení specifických biomarkerů, které by umožnily cílenější individualizovanou terapii, ale hlavně diagnostiku raných stadií tohoto onemocnění.

### **4.1 Tkáňové biomarkery**

Pro výzkum biomarkerů z tkáňových vzorků se využívají nejrůznější techniky, více než 80 % publikovaných studií využívá stanovení pomocí imunohistochemie. U HNSCC bylo stanoveno více než 60 molekulárních biomarkerů a odhaleny geny zodpovědné za epiteliální a mesenchymální transformaci, buněčnou migraci, invazi a metastazování, stejně jako geny, které hrají důležitou roli v biologii kmenových buněk a detoxikaci. Další kategorie zahrnují geny podílející se na buněčné proliferaci, kontrole buněčného cyklu, geny zánětu a imunity (Budach V., Tinhofer I., 2019). Slibným markerem je receptor kontrolního bodu imunitní reakce PD-L1, který je exprimován na nádorových buňkách a infiltrujících imunitních buňkách. Konstitutivní exprese u nádorových buněk je řízena dysregulovanou signální dráhou (např. aktivace P13K/AKT dráhy), zatímco adaptivní exprese na nádorových i imunitních buňkách se může objevit, když infiltrující imunitní buňky secernují prozánětlivé faktory jako interferon gama. Prognostický vliv PD-L1 je ovlivněn i typem mechanismu řídicího jeho expresi v tumorózní tkáni. Exprese PD-L1 na imunitních buňkách asociovaná se zánětem je spojena

s dobrou prognózou, zatímco zvýšená exprese na nádorových buňkách se špatnými výsledky (Müller T. et al., 2017).

Důležitým prognostickým faktorem poslední dekády se stal lidský papilomavirus (HPV). HPV indukované orofaryngeální karcinomy s výrazně lepší prognózou se staly samostatnou entitou v nejnovější TNM klasifikaci zhoubných nádorů. Studie RTOG 0129 potvrdila 58% redukcii rizika úmrtí u HPV pozitivních pacientů oproti HPV negativním (HR 0.42; 95 % CI 0.27-0.66). Při použití rekurzivní rozdělovací analýzy (RPA; recursive-partitioning analysis), byly určeny čtyři nejdůležitější prognostické faktory určující nízké, střední a vysoké riziko úmrtí: HPV stav, silné kuřáctví, tumorózní a nodální staging (Ang K.K. et al., 2010).

Prognostický význam HPV byl potvrzen v mnoha dalších studiích. V roce 2018 byla publikována retrospektivní analýza pacientů s HNSCC registrovaných v americké národní databázi nádorových onemocnění (US National Cancer Database). Z celkového počtu 175 223 bylo hodnoceno 41 590 pacientů. HPV pozitivita byla prokázána jako nejsilnější faktor ovlivňující celkové přežití ve 4 skupinách (oropharynx, hypofarynx, dutina ústní a larynx), největší rozdíl byl prokázán v prvních dvou skupinách. U nádorů nasofaryngu a sinonasálního traktu nebyla asociace HPV positivity a OS prokázána (Li H. et al., 2018).

The International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S) hodnotila ve své studii 1907 pacientů s nemetastatickým HPV pozitivním orofaryngeálním karcinomem léčených v 7 centrech v USA, Kanadě, Nizozemsku a Dánsku. Orofaryngeální karcinomy byly klasifikovány dle TNM 7.vydání a 5leté celkové přežití bylo srovnatelné ( $p=0.25$ ) pro stadium I (88 % [95 % CI 74-100]), stadium II (82 % [95 % CI 71-95]), stadium III (84 % [95 % CI 79-89]) a stadium IVA (81 % [95 % CI 79-83]), ale nižší pro stadium IV B (60 % [95 % CI 53-68];  $p < 0,0001$ ). Stejně tak pro nodální staging nebyl prokázán rozdíl v 5letém OS u stadia N0 (80 % [95 % CI 73-87]), N1-N2a (87 % [95 % CI 83-90]) a N2b (83 % [95 % CI 80-86]), ale byl nižší pro stadium N3 (59 % [95 % CI 51-69];  $p < 0,0001$ ). Na základě těchto dat byl navržen nový stagingový systém – stadium I (T1-2N0-1), stadium II (T1-2N2 nebo T3N0-2), stadium III (T4 nebo N3) a stadium IV(M1), který se stal základem pro nové 8.vydání TNM klasifikace pro HNSCC (O'Sullivan B. et al., 2016).

Unikátní charakter HPV indukovaných HNSCC je sledován v celé řadě deeskalačních trialů, jejichž cílem je snížení vedlejších účinků multimodální terapie při zachovaných léčebných výsledcích (RTOG 1016, De-ESCALATE HPV, TROG 12.01, NRG JHN 002, ECOG 1308,

The Quarterback Trial) (Gillison M.L. et al., 2019, Mehanna H. et al., 2019, Rosenberg A.J., Vokes E.E., 2020).

Podmínkou identifikace HPV indukovaných nádorů je nalezení a definice spolehlivého markeru. Nejčastěji je využívána je imunohistochemicky stanovovaná exprese p16 (CDKN2A). Nejrelevantnější je ale kombinované stanovení p16 a HPV DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR; polymerase chain reaction) (Deng Z et al., 2014). Dalším důležitým markerem HPV indukovaných orofaryngeálních HNSCC jsou onkoproteiny E6 a E7 v séru, které mohou hrát důležitou roli v diagnostice, sledování, ale i v predikci těchto nádorů (Holzinger D. et al., 2017, Kreimer A.R. et al., 2019). Stejně tak detekce HPV 16 DNA v orálním výplachu by se mohla stát účinnou a neinvazivní screeningovou metodou pro HPV indukované orofaryngeální karcinomy, jejíž citlivost může být dále zvýšena simultánním vyšetřením HPV v plazmě. Analýza perzistující HPV 16 DNA koreluje i s výskytem recidivy HPV indukovaných nádorů a umožňuje včasnou detekci relapsu. Zatím zůstává nejasné, zda se touto neinvazivní metodou podaří zachytit nádory ve stadiu, které umožňuje záchrannou chirurgii (Bauman J.E., Ferris R.L., 2015).

Studie Bersaniho et al., která analyzovala 258 pacientů, prokázala, že excelentní prognóza HPV indukovaných nádorů je nadále zlepšena za přítomnost dalších faktorů: věk pod 60 let, stadium méně než III, přítomnost CD8 pozitivních tumor-infiltrujících lymfocytů nad medián, mRNA exprese antigenu virálního proteinu E2. Byla prokázána 3leté zlepšení PFS a riziko úmrtí pod 3 % (Bersani C. et al., 2017).

Prognosticky odlišné HPV negativní karcinomy se odlišují častými amplifikacemi a mutacemi proto-onkogenů (EGFR, MYC, HRAS) a v genech ovlivňujících buněčný cyklus a řídicí proliferaci nádorových buněk. P53 je mutován u většiny HPV negativních HNSCC. U HPV negativních pacientů léčených primární chemoradioterapií byly zjištěny mutace CCND1 a CDKN2A zatím bez většího prognostického dopadu (Vossen D.M. et al., 2019).

Dalším biomarkerem u nasofaryngeálních karcinomů asociovaných s latentní infekcí virem Epstein-Barrové je stanovení EBV DNA [sensitivita 95 % (95 % CI, 91–98 %), specificita 98 % (95 % CI, 96–99 %)] (Leung SF et al., 2004). Koncentrace v séru koreluje s nádorovou náloží a specifita narůstá s narůstajícím objemem nádoru. Ke zvýšení senzitivity je vhodné kombinovat stanovení EBV DNA s markerem pro detekci časného nádoru, např. stanovením markerů hypermetylace (Yang X. et al., 2015).

Jako potenciální diagnostické markery byly zkoumány i protilátky proti EBV jak anti-EBV IgA kapsidový antigen (IgA-VCA). Společným stanovením IgA-VCA a EBV DNA lze

dosáhnout až 99% sensitivity, specifita EBV DNA a IgA-VCA je 98 % (96–99 %) resp. 96 % (91–98 %) (Konings H. et al., 2020).

Dalšími důležitými markery jsou markery radiorezistence. Inaktivace nádorových kmenových buněk radioterapií vede k eradikaci nádoru a vyléčení. Důležitým biomarkerem je receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a amplifikace CCND1 spojená s overexpresí cyklinu D1. EGFR je exprimován na více než 90 % nádorových buněk HNSCC a je zodpovědný za aktivaci mitogenní signální dráhy. Zvýšená exprese EGFR je spojena se zhoršenou prognózou při repopulaci nádorových buněk. Zlepšení LRC je dosaženo použitím akcelerované radioterapie namísto normofrakčního režimu (Eriksen J.G. et al., 2004). K podobným závěrům dospěla studie DAHANCA 6 a 7, kde zvýšená exprese EGFR měla významný nepříznivý prognostický vliv na lokální kontrolu u pacientů léčených protražovaným 9týdenním split-course režimem než u pacientů s délkou ozařovací série 5,5 týdnů. Ve studii CHART hůře diferencované nádory s nízkou expresí EGFR neprofitovaly z akcelerované radioterapie (Eriksen J.G. et al., 2005, 2005).

Imunitní odpověď organismu je jedna z klíčových pro kontrolu nádorového onemocnění a RT může modulovat imunitní odpověď. V preklinických studiích bylo prokázáno, že nádorové buňky mají schopnost po ozáření inhibovat infiltraci CD 8+ T lymfocyty a stávají se radiorezistentními (Chen H.Y. et al., 2018). Klinická evidence je méně jasná a většina studií se soustřeďuje na optimalizaci kombinace RT s modulátory imunitní odpovědi (Budach W. et al., 2019).

Ve studii Mandala et al. byl z databáze TCGA prokázán významný prognostický význam markerů pro regulační T lymfocyty (Treg; Regulatory T cells), NK buňky a CD8+ lymfocyty (Mandal R et al., 2016). I přes tato zajímavá data zůstává prognostický význam imunitních markerů nejasný, navíc pacienti registrovaní v TCGA databázi byli léčeni primární chirurgií. Zvýšený počet CD8+ tumor-infiltrujících lymfocytů (TILs; Tumour infiltrating lymphocytes) v nádoru u HNSCC léčených primární chirurgií a adjuvantní chemoradioterapií stanovený imunohistochemicky má výrazný vliv na zlepšení prognózy. V multicentrické studii skupiny pro radiační onkologii Německého konsorcia byla v multivariační analýze potvrzena vysoká exprese CD8+ jako nezávislý prognostický parametr pro OS ( $p = 0.002$ ), PFS ( $p = 0.004$ ) a MFS ( $p = 0.006$ ). Zlepšení léčebných výsledků bylo potvrzeno nezávisle na HPV stavu (Balermipas P. et al., 2016). Podobné výsledky potvrdila i studie holandských autorů, kteří zkoumali multifaktoriální kontext biologických markerů na léčebné výsledky u lokálně pokročilých HPV negativních HNSCC léčených primární chemoradioterapií. K nejdůležitějším biologickým faktorům ovlivňujícím lokoregionální kontrolu patří akutní a chronická hypoxie,

hustota kmenových buněk a CD8+T buňky. Zlepšení prognózy při zvýšené CD8+ TIL densitě stanovené IHC byla prokázána u orofaryngeálních i hypofaryngeálních karcinomů (Ono T. et al., 2018, De Meulenaere A. et al., 2017).

## 4.2 Markery tekuté biopsie

Tekutá biopsie (liquid biopsy) je metoda, která umožňuje minimálně invazivní detekci biomarkerů v tělních tekutinách. U HNSCC proběhlo několik studií zaměřujících se jednak na markery vycházející z hematologických parametrů a dále byla zkoumána role cirkulujících nádorových buněk (CTCs-circulating tumour cells).

Z hematologických markerů jsou zkoumány hodnoty neutrofilů, lymfocytů a trombocytů spolu s proteiny zánětu, vycházející z pozorování o vztahu chronického zánětu a nádorové progresi. Dalším hematologickým markerem je poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR; neutrophil to lymphocyte ratio), jehož vliv na prognózu byl poprvé popsán u nasofaryngeálního karcinomu (He J.R. et al., 2012) a následně prokázán i u dalších typů HNSCC-nádorů dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu. Tyto výsledky potvrdila v roce 2018 publikována metaanalýza 24 studií s 6479 pacienty s HNSCC. Pacienti s elevovaným NLR mají zhoršené OS. Kombinované HR pro OS u pacientů s elevovaným NLR (rozsah 2.04-5) bylo 1.78 (CI 1.53-2.07;  $P < 0.0001$ ). HR dle specifických lokalit: dutina ústní 1.56 (CI 1.23-1.98;  $P < 0.001$ ), nasopharynx 1.66 (CI 1.35-2.04;  $P < 0.001$ ), larynx 1.55 (CI 1.26-1.92;  $P < 0.001$ ) a hypopharynx 2.36 (CI 1.54-3.61;  $P < 0.001$ ) (Mascarella M.A. et al., 2018). Navrhovaným vysvětlením zhoršené prognózy pacientů s vyšším NLR je systémová aktivace shluků neutrofilové extracelulární DNA spojená s produkcí cytotoxických a proteolytických enzymů. Tyto tzv. neutrofilní extracelulární pasti (NET; Neutrophil extracellular traps) přispívají k zvýšenému metastazování do jater a plic tím, že sekvestrují CTCs v depozitech neutrofilních extracelulárních pastí v chronicky zánětlivé tkáni (Park J. et al., 2016). K rutinnímu uvedení těchto relativně jednoduše získatelných biomarkerů (NLRs, CTCs) je ale třeba další výzkum. Nedostatek prospektivních studií a nejasná definice zvýšeného NLR brání zavedení do běžné klinické praxe.

I přes znalost molekulární charakteristiky HNSCC pouze minimum se odrazilo v klinické praxi. Cílená terapie existuje pouze proti EGFR receptoru (cetuximab) a kontrolním bodům imunitní reakce (PD-L1). Navíc vliv biomarkerů na léčebné výsledky může být ovlivněn genetickou výbavou pacienta a expozicí enviromentálním faktorům.

## **5 HYPOTÉZA**

IMRT v léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku umožňuje vysoce konformní radioterapii a snižuje akutní i pozdní toxicitu ozařovaných pacientů. IMRT-SIB umožňuje eskalaci dávky v nádoru vedoucí ke zlepšení léčebné odpovědi.

## **6 CÍLE PRÁCE**

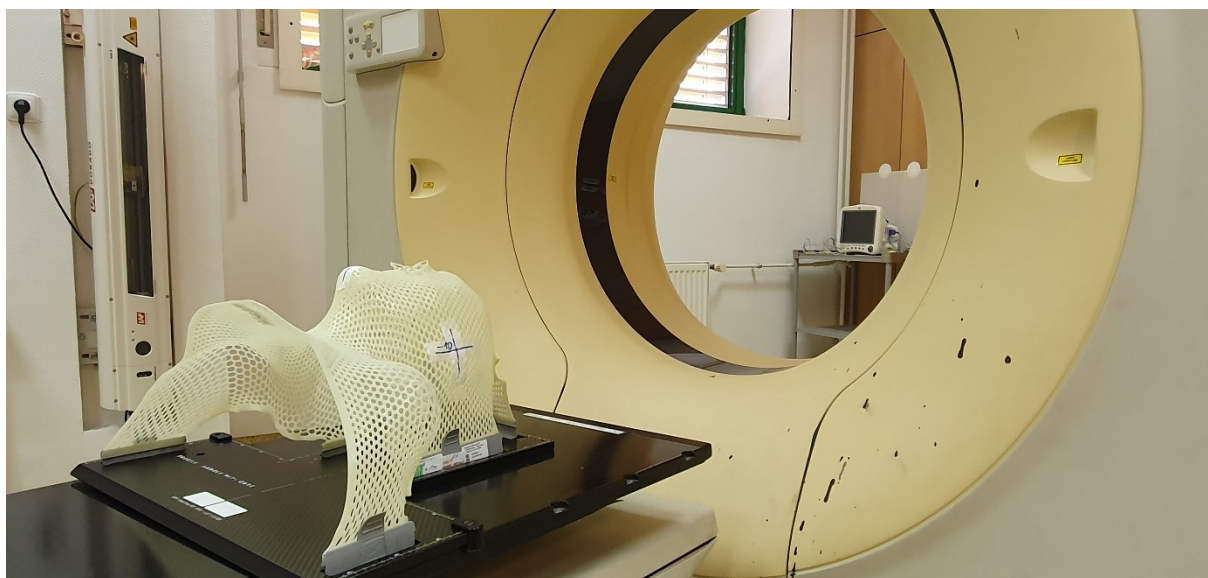
Cílem práce bylo porovnání dvou technik radioterapie – 3 D-CRT a IMRT-SIB v radikální léčbě lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. Primárním záměrem bylo prokázat, že možnost navýšení dávky pomocí IMRT-SIB vede ke zlepšení celkového přežití a lokoregionální kontroly. Sekundárním cílem bylo prokázání, že vysoce konformní technika radioterapie IMRT-SIB zmenšuje riziko akutní i pozdní toxicity. V obou skupinách pacientů byly sledovány i další faktory ovlivňující prognózu pacientů.

## **7 PACIENTI A METODY**

Do retrospektivního klinického hodnocení byli zařazeni pacienti léčení radikální radioterapií v letech 1998-2016 na Onkologické klinice 2. LF UK a FN v Motole pro lokálně pokročilý karcinom hlavy a krku. Srovnávala dvě techniky radioterapie 3 D-CRT a IMRT-SIB. Vhodní pacienti museli mít nově diagnostikovaný, histologicky potvrzený dlaždicobuněčný karcinom nasofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu či dutiny ústní stadia III a IV. Dále byli zařazeni pacienti se spinocelulárním karcinomem lymfatických uzlin krku neznámé primární lokality. Vyloučení byli naopak pacienti s nádory jiné histologie a nádory slinných žláz. Dalším vylučovacím kritériem byla předchozí operace, kromě blokové krční disekce, předcházející radioterapie a vzdálená diseminace. Před zahájením terapie podepsali všichni pacienti informovaný souhlas. Vyšetření před léčbou obligátně zahrnovalo kompletní anamnézu – včetně abúzu alkoholu a kouření, fyzikální vyšetření a laboratorní testy. Pacienti byli indikováni k stomatologickému vyšetření k vyloučení infekčního fokusu. Byl zhodnocen jejich nutriční stav. Pacientům s vyšším nutričním rizikem bylo doporučeno profylaktické zavedení výživové sondy, nejlépe perkutánní endoskopické gastrostomie. Klinický staging obsahoval ORL vyšetření včetně panendoskopie s biopsií, CT nebo MR hlavy a krku. Pacienti byli dále vyšetřeni k vyloučení vzdálené diseminace (RTG plic, UZ břicha nebo CT plic a břicha). Od

roku 2010 bylo do stagingových vyšetření zařazeno i FDG PET-CT. Klinické stadium onemocnění bylo stanoveno dle UICC TNM klasifikace 7.vydání (Sobin L.H. et al., 2009).

Během ozařování byli pacienti uloženi v supinační poloze na rovném stole. Jejich krk byl imobilizován v neutrální poloze a k jeho fixaci byla použita pěti-bodová termoplastická maska od vertexu po ramena (Obr.5). V této poloze bylo provedeno plánovací CT s řezy 3-5 mm (Obr.6). CT skeny byly odeslány do 3 D plánovacího systému. K definici cílového objemu byly kromě plánovacího CT využity i další diagnostické zobrazovací metody (CT s kontrastem, MRI, FDG-PET/CT).



Obr.5 - CT (Phillips), fixační pomůcky

Zdroj FN Motol



Obr.6 - CT (Phillips)

Zdroj FN Motol

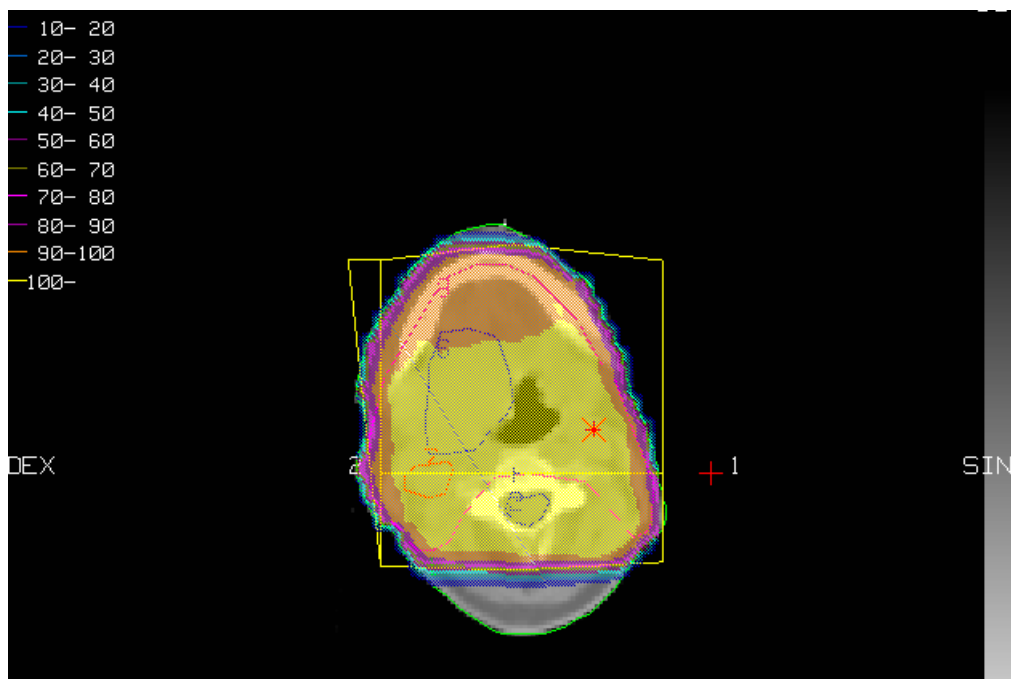


Cílové objemy a OAR byly konturovány v souladu s ICRU 50, 83 a publikovanými doporučeními pro konturaci (Gregoire V. et al., 2003, 2006, 2000, 2013, Brouwer C.H.L. et al., 2015).

GTV zaujímal primární tumor a metastatické krční lymfatické uzliny a byl definován pomocí fyzikálního vyšetření a zobrazovacích metod. Klinický cílový objem zahrnoval GTV s lemem 5-10 mm k pokrytí mikroskopického šíření a elektivně léčené lymfatické uzliny. Z CTV byly vyjmuty struktury bez rizika subklinického šíření – kosti, vzduch. Plánovací cílový objem a plánovací objem pro OAR, které zohledňují nepřesnosti v nastavení, byly vytvořeny izotropním přidáním bezpečnostního lemu 5 mm kolem CTV a OAR.

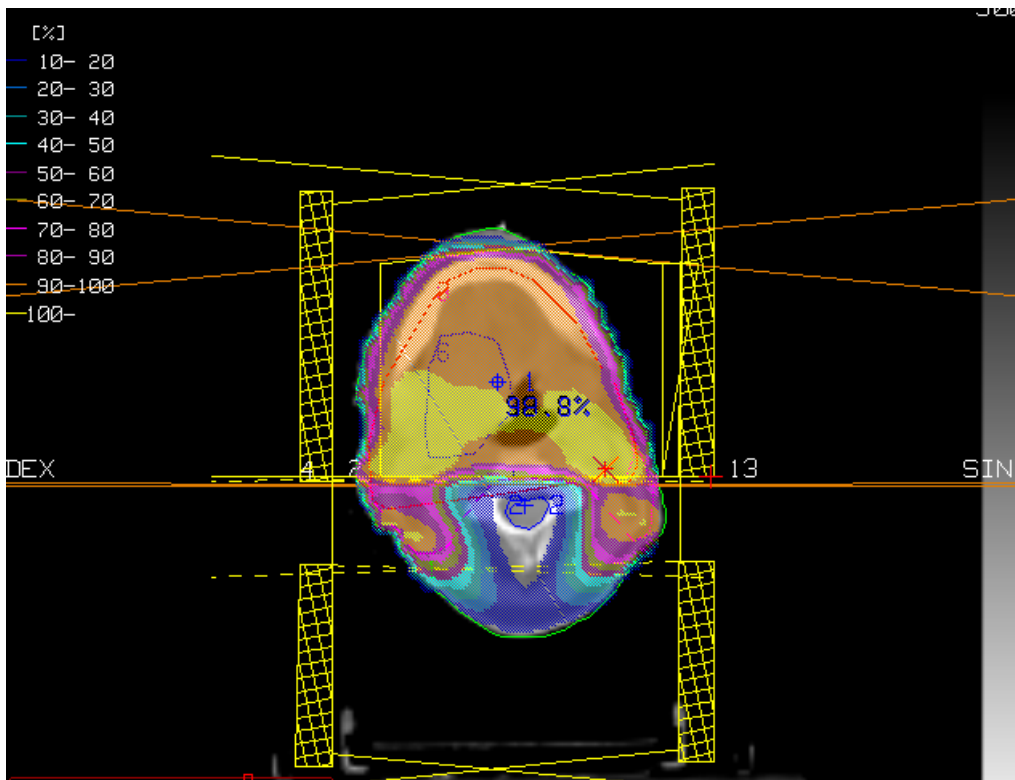
Radioterapie byla aplikována pomocí dvou různých technik – 3D-CRT nebo IMRT-SIB a byly použity dva různé frakcionační režimy.

3D-CRT využívala techniku 3 polí (2 protilehlá laterální pole zaujímající primární tumor a lymfatické uzliny na obou stranách krku a 1 přední pole ozařující supraklavikulární oblast) (Obr.7 A, B).



Obr.7A-technika 3D - CRT

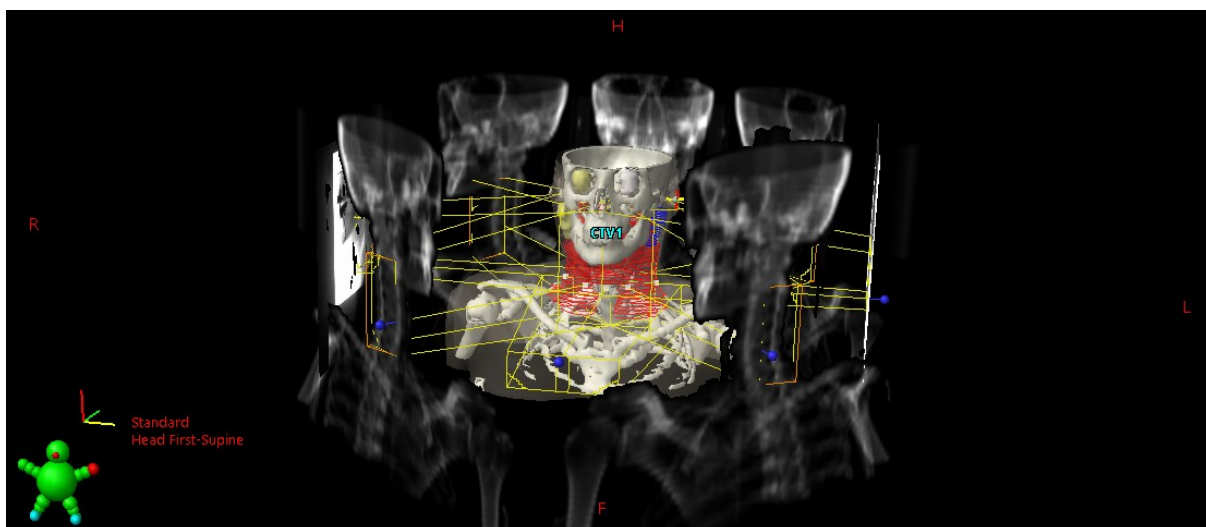
Zdroj FN Motol



Obr.7B - technika 3D-CRT

Zdroj FN Motol

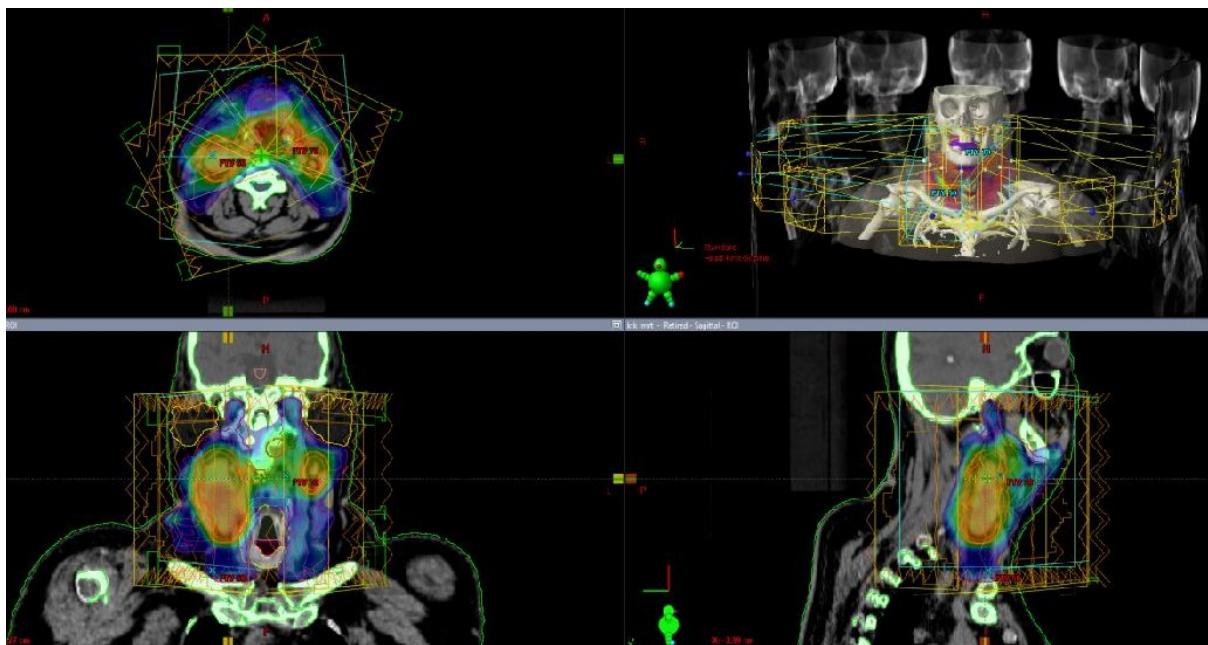
Po dosažení dávky 40-42 Gy byla laterální pole zmenšena, aby byla dále chráněna mícha a oblast zadní části krku ozařována laterálními elektronovými poli. Po zavedení vícelistového kolimátoru byla tato technika nahrazena 7pólovou isocentrickou technikou (obr.7C). Předepsaná dávka na oblast primárního tumoru a metastatických lymfatických uzlin byla 70 Gy v 35 frakcích za 7 týdnů, elektivní oblasti byly ozařovány dávkou 50 Gy.



Obr.7C - technika 3D-CRT - 7 isocentrických polí

Zdroj FN Motol

Technika IMRT-SIB používala 7 isocentrických koplanárních polí pomocí sliding window IMRT (obr.8). Frakcionace byla mírně akcelerovaná ve 33 frakcích. Na oblast primárního tumoru a postižených lymfatických uzlin byla preskribována dávka 69.96 Gy (2.12 Gy na frakci), oblasti s vysokým rizikem subklinického šíření obdržely dávku 61.05 Gy (1.85 Gy na frakci) a elektivně léčené oblasti byly ozařovány dávkou 54.12 Gy (1.64 Gy na frakci).



Obr.8 - technika IMRT-SIB

Zdroj FN Motol

Pro preskripci dávky, specifikaci a reportování byla použita doporučení ICRU 50, 62 and 83. Při kalkulaci a optimalizaci ozařovaného plánu byly zohledňovány dávkově-objemové parametry pomocí DVH (dose volume histogram) pro PTV a OAR. Nejdůležitějšími limity u obou technik bylo pokrytí PTV (min. 95 % objemu obdrží 100 % předepsané dávky) a splnění dávkových limitů pro OAR: mícha  $D_{\max} \leq 45$  Gy, mozkový kmen  $D_{\max} \leq 54$  Gy, kontralaterální příušní žláza  $D_{\text{mean}} \leq 26$  Gy.

Primární snahou bylo dokončení radioterapie v požadovaném čase, případná přerušení byla kompenzována 6 frakcemi/týdně.

Pacienti s celkovým stavem ECOG 0 a 1 (Eastern Cooperative Oncology Group) a normálními hematologickými a renálními parametry byli indikováni ke konkomitantní chemoterapii s cisplatinou v týdenním režimu (40 mg/m<sup>2</sup>) nebo třítýdenním režimu (100 mg/m<sup>2</sup>). Méně často byla podána neoadjuvantní terapie na bázi platinového derivátu.

Akutní toxicita byla monitorována týdně během radioterapie a následně až do kompletního odeznění. Po ukončení terapie byli pacienti sledováni každé 3 měsíce po dobu 2 let a následně v 6měsíčních intervalech. Kontrolní zobrazovací metoda byla indikována za 2-3 měsíce po ukončení terapie. Součástí pravidelných kontrol bylo klinické vyšetření včetně ORL a hodnocení pozdní toxicity. Akutní a pozdní toxicita byla hodnocena dle skórovacího systému RTOG/EORTC (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (Denis F. et al., 2003, Cox D.J. et al., 1995).

## **8 STATISTICKÁ ANALÝZA**

OS byl definován jako doba mezi zahájením radioterapie a poslední klinické kontroly nebo úmrtím pacienta z jakýchkoli příčin. DFS byl definován jako doba od zahájení radioterapie do lokoregionálního relapsu onemocnění či vzdálené diseminace. LRC byl definován jako doba do lokoregionální progresy v oblasti primárního tumoru nebo regionálních lymfatických uzlinách. MFS znamenal čas do detekce vzdálených metastáz od doby zahájení radioterapie. Data byla analyzována statistickým softwarem SPSS verze 19.0, p-hodnoty menší než 0.05 byla považovány za statisticky signifikantní. Univariační analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy metody a k hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit log-rank test. Byla provedena univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů se stanovením HR a konfidenčních 95 % intervalů. Akutní toxicita byla definována jako toxicita vzniklá během radioterapie a do 3 měsíců po jejím ukončení. Pozdní toxicita byla definována jako toxicita vzniklá kdykoli po 3 měsících po ukončení radioterapie. K hodnocení rozdílů toxicity a rizikových faktorů mezi 3 D-CRT and IMRT byl využit Fischerův exaktní test. Analýza sledování byla ukončena k 31. červenci 2018.

## **9 VÝSLEDKY**

Do studie bylo zařazeno 525 pacientů (93 žen, 432 mužů), kteří podstoupili na Onkologické klinice 2.LF UK a Fakultní nemocnice v Motole od 1/1998 do 12/2016 radikální radioterapii pro lokálně pokročilý HNSCC. 262 pacientů bylo ozařováno technikou 3D-CRT a 263 pacientů pomocí techniky IMRT-SIB. Charakteristika pacientů a parametry nádorového onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1. Střední doba sledování byla u pacientů léčených pomocí 3D-CRT 62 měsíců a pomocí IMRT-SIB 46 měsíců.

## 9.1 Celkové přežití (OS)

Celkové přežití (graf 1) v 1, 3 a 5 letech ve skupině pacientů léčených technikou 3D-CRT a IMRT-SIB bylo 64 %, 42.2 %, 33.6 % respektive 68.7 %, 43.3 %, 29.8 %. Mezi oběma skupinami nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl.

## 9.2 Lokoregionální kontrola (LRC)

Lokoregionální kontrola (graf 2) byla v 1, 3 a 5 letech 68.2 %, 62.4 %, 59.5 % u 3D-CRT, 66.7 %, 61.1 % a 59.1 % u IMRT-SIB skupiny pacientů. U žádné skupiny nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v lokoregionální kontrole.

**Tabulka 1 - Charakteristika souboru pacientů. Medián (rozsah) je uveden u kontinuálních proměnných a počty (procenta) pro kategorické proměnné. Statistický rozdíl mezi skupinami 3 D-CRT and IMRT-SIB byl vypočten pomocí Pearson Chi-square testu pro kategorické respektive Studentova t- testu pro kontinuální proměnné.**

Proměnná	Skupina	3D-CRT	IMRT-SIB	p-value	
Věk (roky)		58,3 (14-91)	61,8 (33-94)	0,080	
Pohlaví	Ženy	45 (17%)	48 (18%)	0,819	
	Muži	217 (83%)	215 (82%)		
Histologický grading	G1/2	78 (30%)	145 (55%)	<0,001	
	G3/4	184 (70%)	118 (45%)		
Klinické stadium	III	96 (37%)	64 (24%)	0,002	
	IV	166 (63%)	199 (76%)		
T stadium	T3	59 (25%)	55 (25%)	1,000	
	T4	174(75%)	165 (75%)		
N stadium	N0	50 (20%)	34 (15%)	0,033	
	N1/N2/N3	205 (80%)	234 (85%)		
Primární lokalita tumoru	CUP	27 (10%)	42 (16%)	< 0.001	
	Hypofarynx	26 (10%)	45 (17%)		
	Larynx	40 (15%)	38 (14%)		
	Nasofarynx	46 (18%)	14 (5%)		< 0.001
	Dutina ústní	25 (10%)	28 (11%)		
	Orofarynx	98 (37%)	96 (37%)		

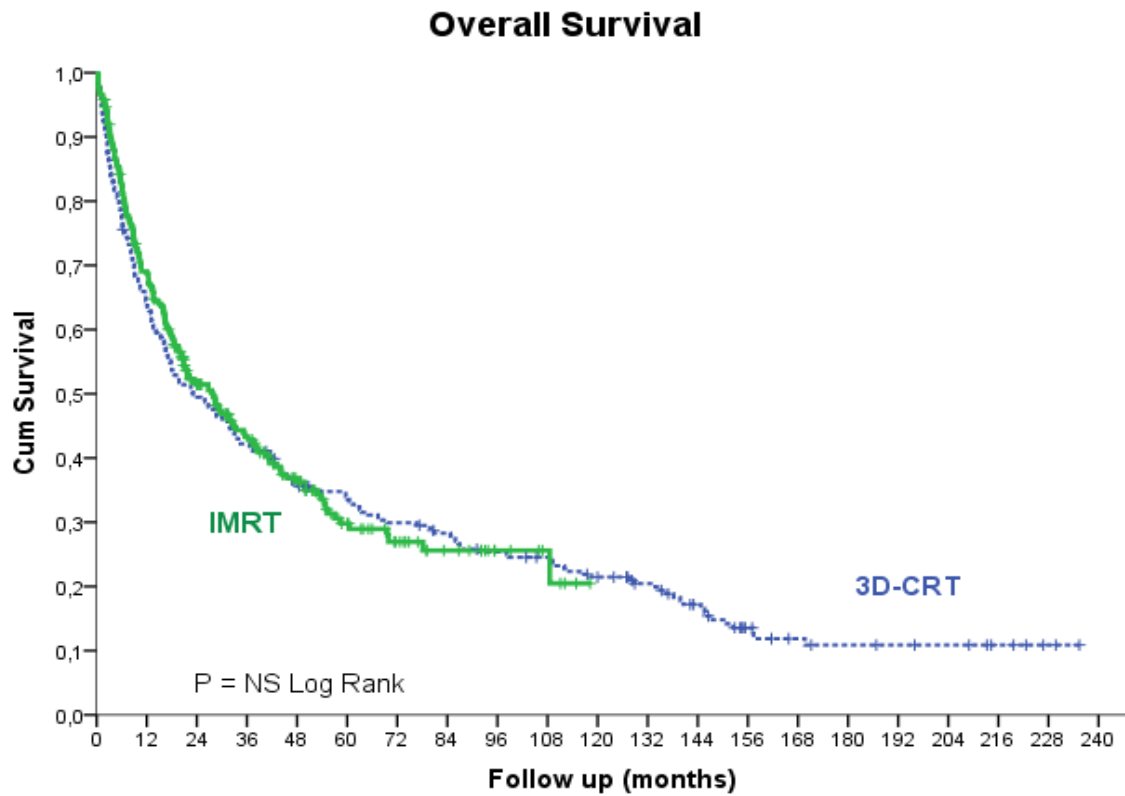
<b>Neoadjuvantní chemoterapie</b>	Ano	99 (38%)	29 (11%)	<0,001
	Ne	163 (62%)	234 (89%)	
<b>Konkomitantní chemo/bio/radioterapie</b>	Cisplatina	91 (35%)	172 (66%)	<0,001
	Cetuximab	2 (1%)	17 (6%)	
	Samostatná RT	169 (64%)	74 (28%)	
<b>Konkomitantní režim cisplatina</b>	1xtýdně	34 (37%)	74 (43%)	0,430
	1xza 3 týdny	57 (63%)	98 ((57%)	
<b>Nikotinismus</b>	Ano	135 (72%)	193 (74%)	0,667
	Ne	53 (28%)	68 (26%)	
<b>Alkohol v anamnéze</b>	Ano	94 (50%)	147 (57%)	0,211
	Ne	93 (50%)	113 (43%)	
<b>Imunohistochemie p16</b>	Pozitivní	0	15 (65%)	1,000
	Negativní	0	8 (35%)	

T stadium - primární nádor podle klasifikace UICC 7<sup>th</sup> vydání

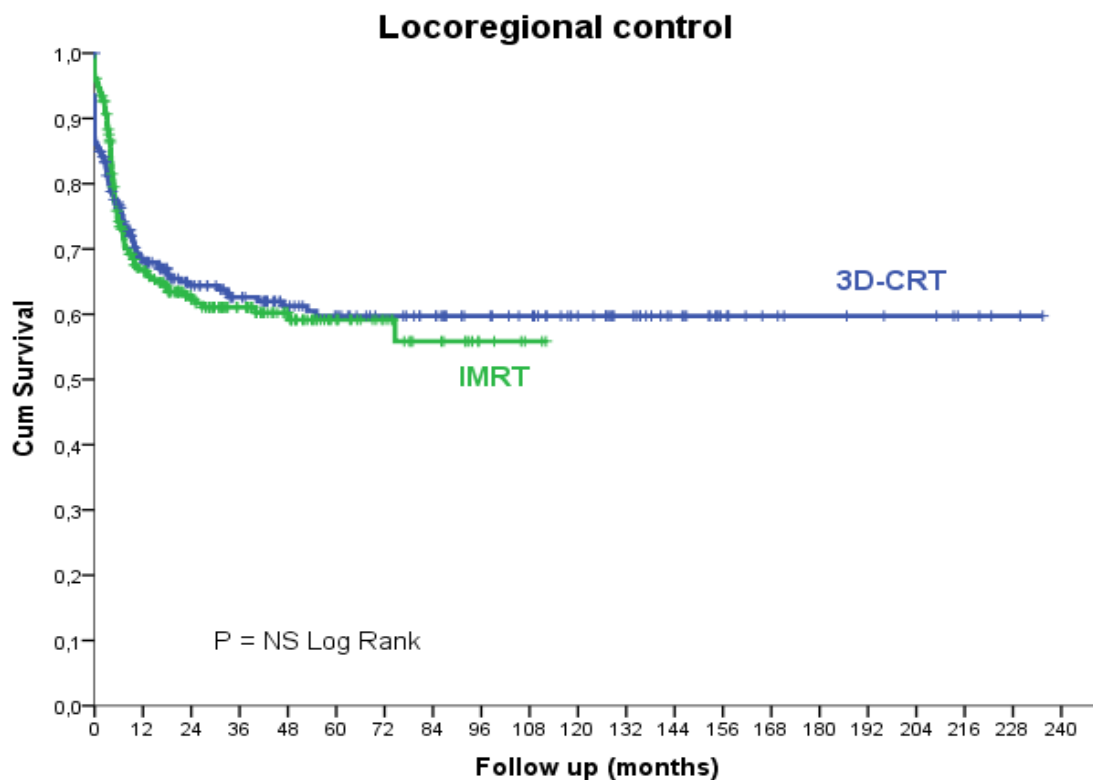
N stadium - regionální uzlinové postižení podle klasifikace UICC 7<sup>th</sup> vydání

G grading, CUP (cancer of unknown origin) - nádor neznámé primární lokality, 3D-CRT (3D-konformní radioterapie), IMRT-SIB (radioterapie s modulovanou intenzitou se simultánním integrovaným boostem)

Graf 1. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití – statisticky nesignifikantní vliv techniky radioterapie



Graf 2. Kaplan-Meier křivka lokoregionální kontroly (LRC) - IMRT srovnatelná lokoregionální kontrola s 3 D-CRT.



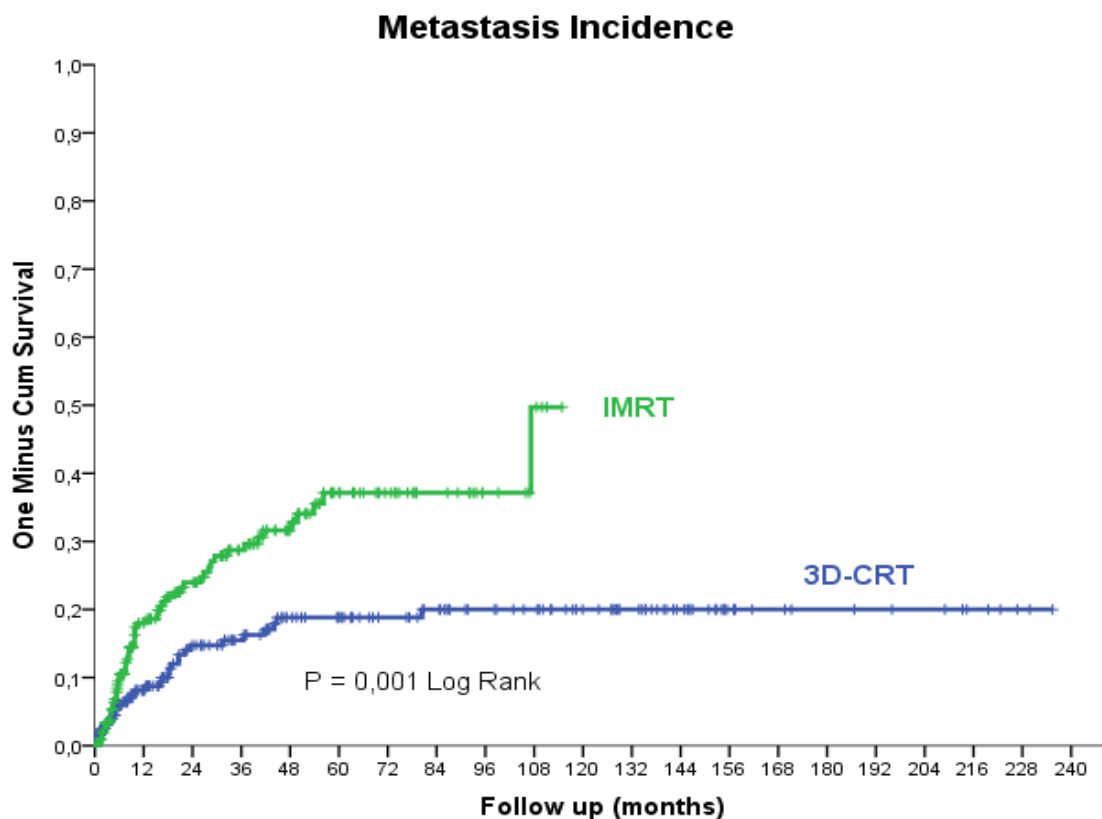
### 9.3 Přežití bez nemoci (DFS)

Přežití bez nemoci bylo v 1,3,5 letech 61.2 %, 52.4 %, 48.4 % u skupiny pacientů s 3 D-CRT a 59.2 %, 47.7 %, 41 % u skupiny IMRT-SIB. Tyto rozdíly nebyly taktéž statisticky signifikantní.

### 9.4 Přežití bez vzdálené diseminace (MFS)

Přežití bez vzdálené diseminace bylo v 1,3,5 letech 91.8 %, 84.5 %, 81.2 % u 3 D-CRT a 82 %, 71.3 %, 62,9 % u IMRT-SIB. Ve skupině pacientů léčených pomocí techniky IMRT-SIB bylo prokázáno statisticky signifikantní snížení přežití bez vzdálené diseminace ( $p=0,001$  log-rank) bez ovlivnění celkového přežití a při stejné lokální kontrole. Důvodem je vyšší záchyt generalizace onemocnění při zavedení standardu léčby a vyšetření při dispenzarizaci v novější části souboru IMRT ve srovnání s 3 D CRT (graf 3).

**Graf 3. Kaplan-Meierova křivka incidence metastatického onemocnění – statisticky signifikantní zvýšení u IMRT z důvodu zlepšení stagingových vyšetření ve follow-up (bez vlivu na celkové přežití).**





## 9.5 Akutní toxicita

Akutní toxicita (slizniční a kožní) (Tabulka 2) byla hodnocena u 222 pacientů ze skupiny léčených technikou 3 D-CRT a 258 pacientů IMRT-SIB skupiny. U pacientů, kteří podstoupili 3 D-CRT byla zjištěna signifikantně zhoršená akutní toxicita ve srovnání s pacienty léčených pomocí IMRT-SIB. (slizniční toxicita:  $p=0.0001$ , kožní toxicita:  $p=0.009$ ).

**Tabulka 2 Akutní toxicita-Akutní toxicita byla hodnocena podle skórovacího systému Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)**

Toxicita	Grade	3 D-CRT (n=222)	IMRT-SIB (n=258)	P value
Sliznice (mucositis)	G0-1	6	33	<0,001
	G2-4	216	225	
Kožní (dermatitis)	G0-1	11	30	<0,001
	G2-4	211	228	

## 9.6 Pozdní toxicita

Pozdní toxicita (Tabulka 3) - 25 pacientů ze skupiny léčené 3D-CRT a 72 pacientů ze skupiny IMRT-SIB vyplnilo dotazníky hodnotící pozdní toxicitu. Mezi sledované parametry patřila toxicita slinných žláz, slizniční toxicita, kožní toxicita, riziko dysfagie a únava. Většina pacientů dosáhla toxicity stupně 0-1, výsledky byly stejné v obou sledovaných skupinách. Signifikantně pozitivní výsledky ve prospěch skupiny pacientů léčených IMRT ( $p=0,001$ ) byly zjištěny u toxicity slinných žláz. Xerostomie stupně 2 a horší byla méně zastoupena u skupiny léčených IMRT ve srovnání s 3D-CRT (IMRT-SIB 20 pacientů ze 72–27.7 % vs. 3D-CRT 16 pacientů z 25–64 %,  $p=0,0018$ , Fisherův exaktní test)

**Tabulka 3 Pozdní toxicita-Pozdní toxicita byla hodnocena podle skórovacího systému Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)**

Toxicita	Grade	3 D-CRT (n= 25)	IMRT-SIB (n= 72)	P value
Únava	G0-1	20	63	0,344
	G2-4	5	9	
Podkožní tkáň (fibrosis)	G0-1	20	62	0,525
	G2-4	5	10	
Slinné žlázy (xerostomie)	G0-1	9	52	<b>0,002</b>
	G2-4	16	20	
Jícen (dysfagie)	G0-1	15	61	<b>0,021</b>
	G2-4	10	11	
Poruchy chutě (dysgeusie)	G0-1	20	64	0,310
	G2-4	5	8	

## 9.7 Prognostické faktory

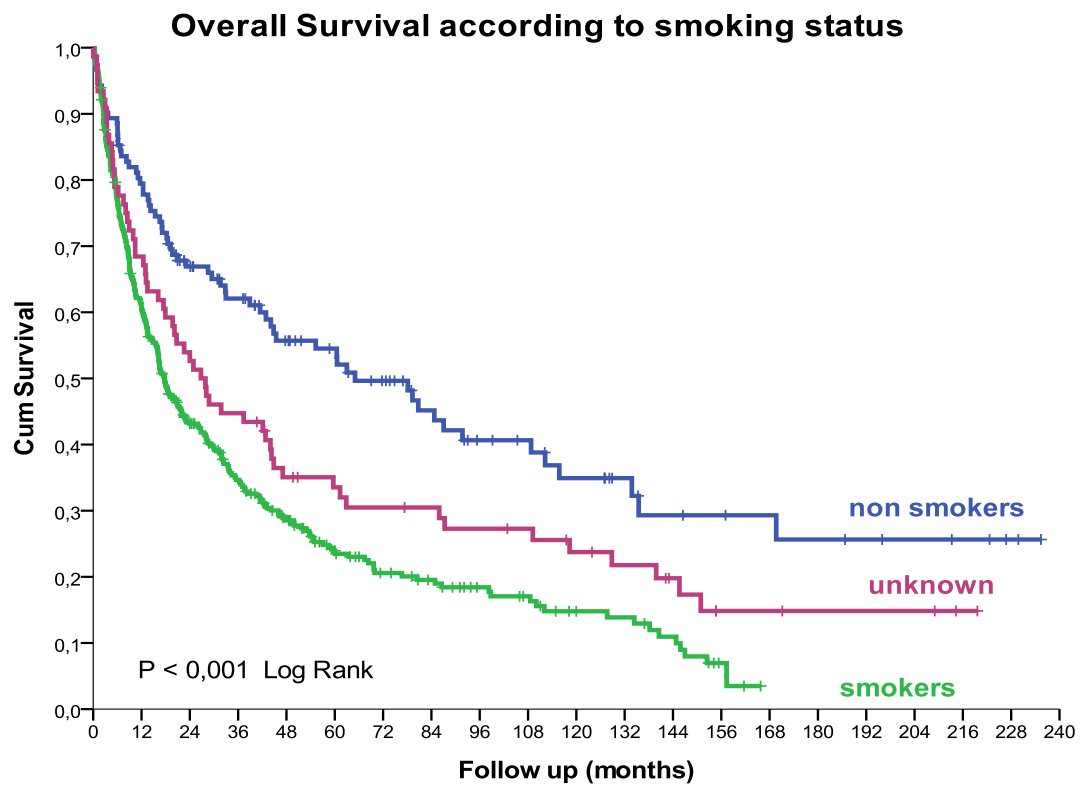
K dalším statisticky signifikantním faktorům pozitivně ovlivňující OS, LRC a DFS u skupin léčených 3 D-CRT i IMRT-SIB byly v univariační a multivariační analýze primární lokalita tumoru v oblasti nasofaryngu, laryngu a při neznámé primární lokalitě tumoru ( $p < 0,001$  log rank), nižší klinické stadium III ( $p < 0,001$  log rank), nekuřácký status ( $p < 0,001$  log rank), abstinence nebo nepravidelná konzumace alkoholu ( $p < 0,001$  log rank) a konkomitantní chemoterapie. ( $p < 0,001$  log rank) (Tabulka 4, Graf 4-8). U skupiny pacientů léčených IMRT-SIB technikou se v univariační analýze potvrdil významný vliv dodržení celkové doby RT na LC. Pacienti stadia IV, u kterých byl dodržen celkový čas RT  $\leq 49$  dnů (RTT; radiotherapy treatment time), měli lepší lokální kontrolu oproti pacientům léčených delší dobu (Graf 9,10). RTT  $\leq 49$  dnů byla důležitá pro LC nádorů dutiny ústní a orofaryngu (Graf 11,12) a pro pacienty s pozitivními lymfatickými uzlinami (Graf 13,14). RTT a velikost GTV taktéž korelovala s LC a OS. Pacienti léčení technikou IMRT-SIB s RTT  $\leq 48$  dní a GTV  $\leq 55$  cm<sup>3</sup> vykazovali signifikantní zlepšení LC i OS (Graf 15,16).

**Tabulka 4 Univariační analýza – Kaplan-Meierova analýza rozdílů mezi skupinami pomocí log-rank testu. Multivariační Coxova regresní analýza přežití podle rizikových faktorů**

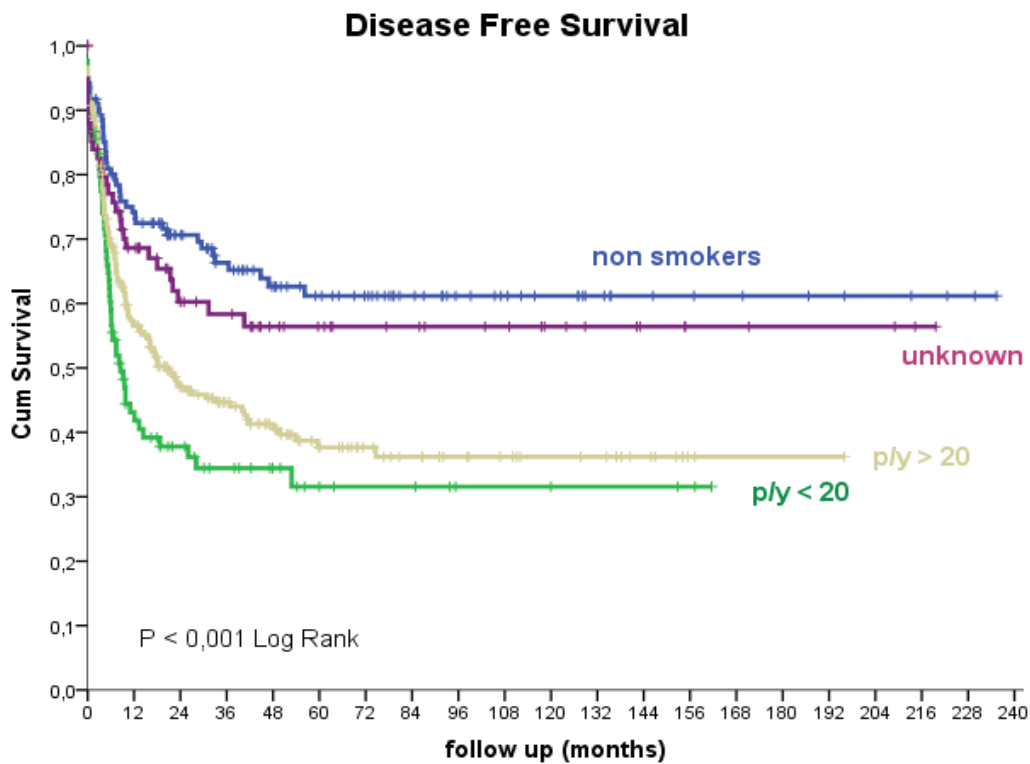
	OS - univariační analýza	OS - multivariační analýza	LCR - univariační analýza	LCR - multivariační analýza	DFS - univariační analýza	DFS - multivariační analýza
Pohlaví (Ž vs M)	NS	ND	NS	ND	NS	ND
Stádium (III vs IV)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,027	< 0,001	< 0,001
Primární lokalita	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Grading (1/2 vs 3/4)	NS	ND	NS	ND	NS	ND
Nikotinismus (kuřáci vs. nekuřáci)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Nikotinismus (p/y >20< vs nekuřáci)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001
Konzumace alkoholu	< 0,001	NS	0,019	NS	< 0,002	NS
Konkomitatní CHT	0,002	< 0,001	0,009	0,003	0,001	< 0,001
Konkomitantní CHT(cisplatin 3w vs w)	NS	ND	NS	ND	NS	ND
NAC	NS	ND	NS	ND	NS	ND
Imunohistochemie p16	0,006	NS (0,051)	NS	ND	0,008	0,021

Pohlaví-Ž-ženy, M-muži , Nikotinismus –p/y-package years-balíčekrok, CHT-chemoterapie, NAC-neoadjuvantní chemoterapie, 3w vs w – 1xza 3 týdny vs týdně, NS – nesignifikantní, ND-nestanoveno

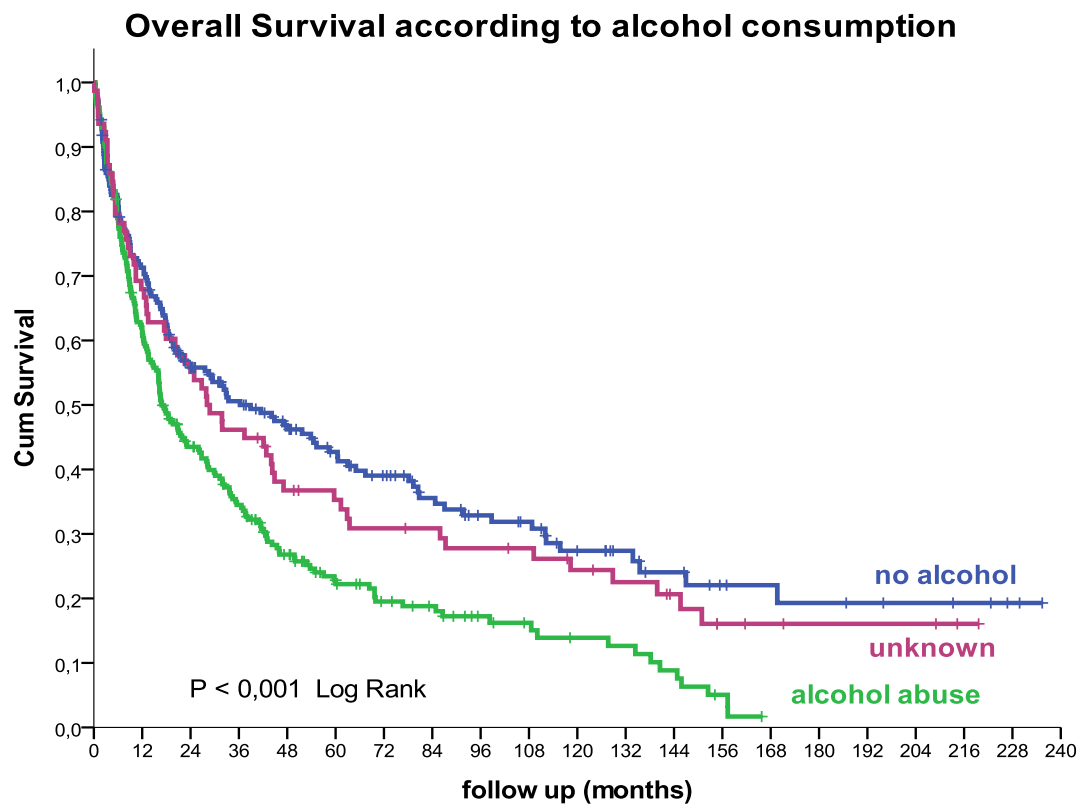
Graf 4. Kaplan-Meierova křivka OS – negativní vliv nikotinismu.



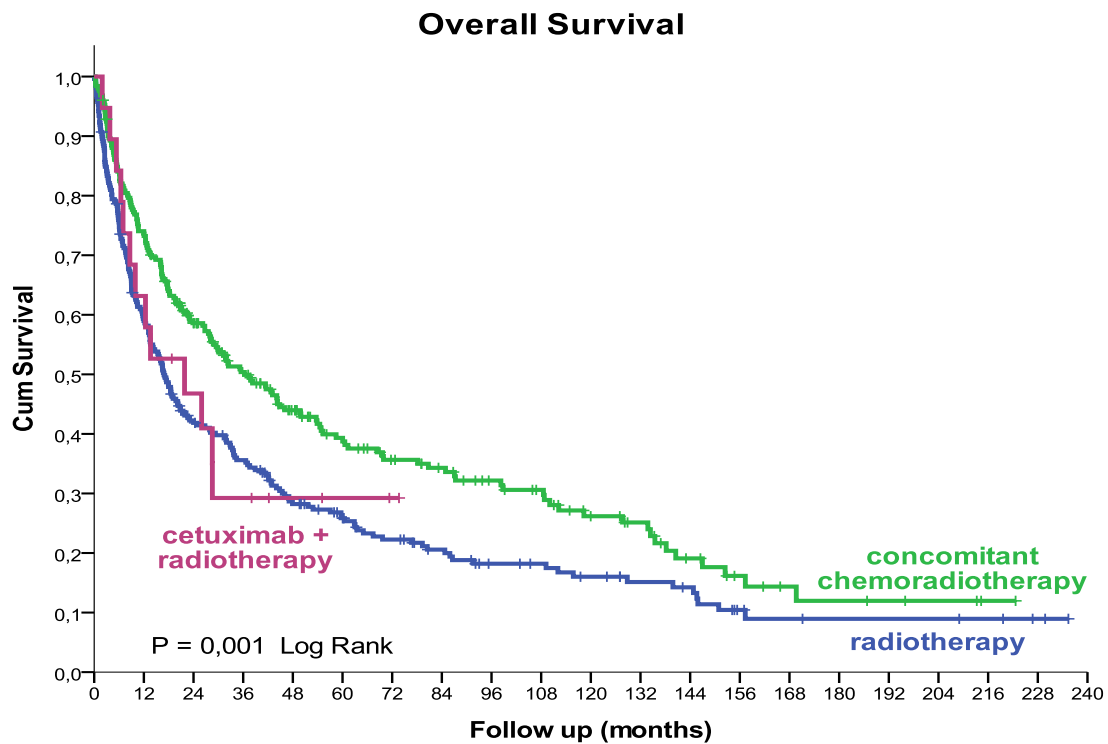
Graf 5. Kaplan-Meierova křivka DFS – negativní vliv nikotinismu.



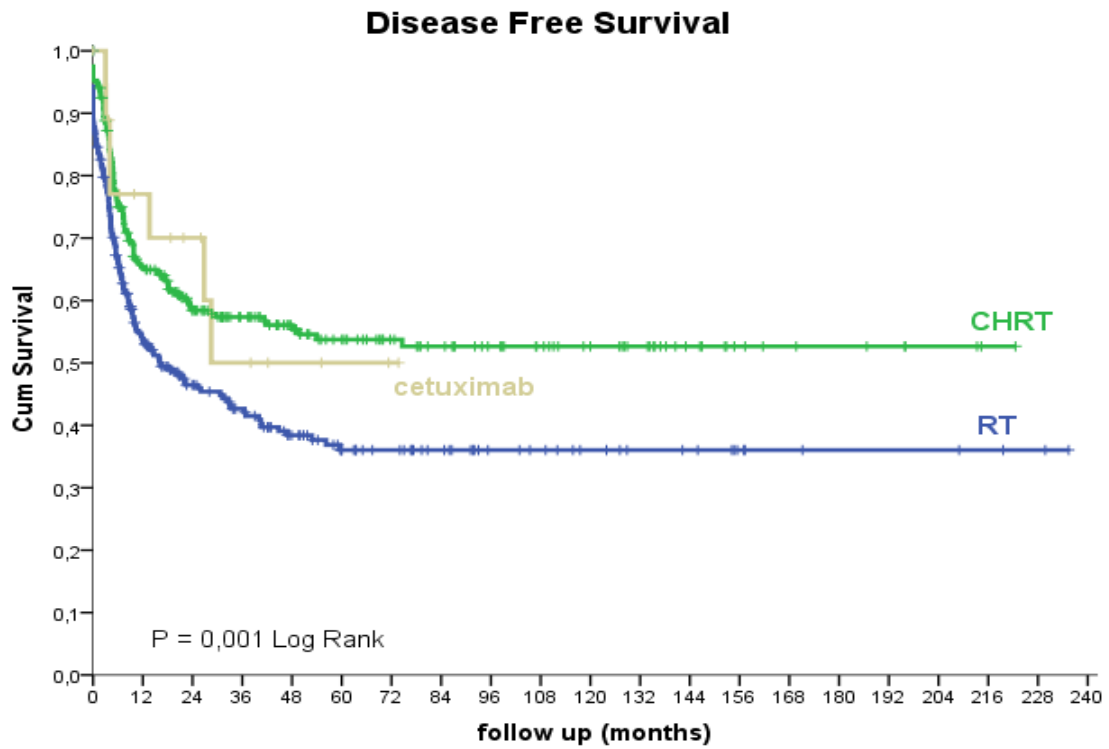
Graf 6. Kaplan-Meierova křivka OS – negativní vliv konzumace alkoholu.



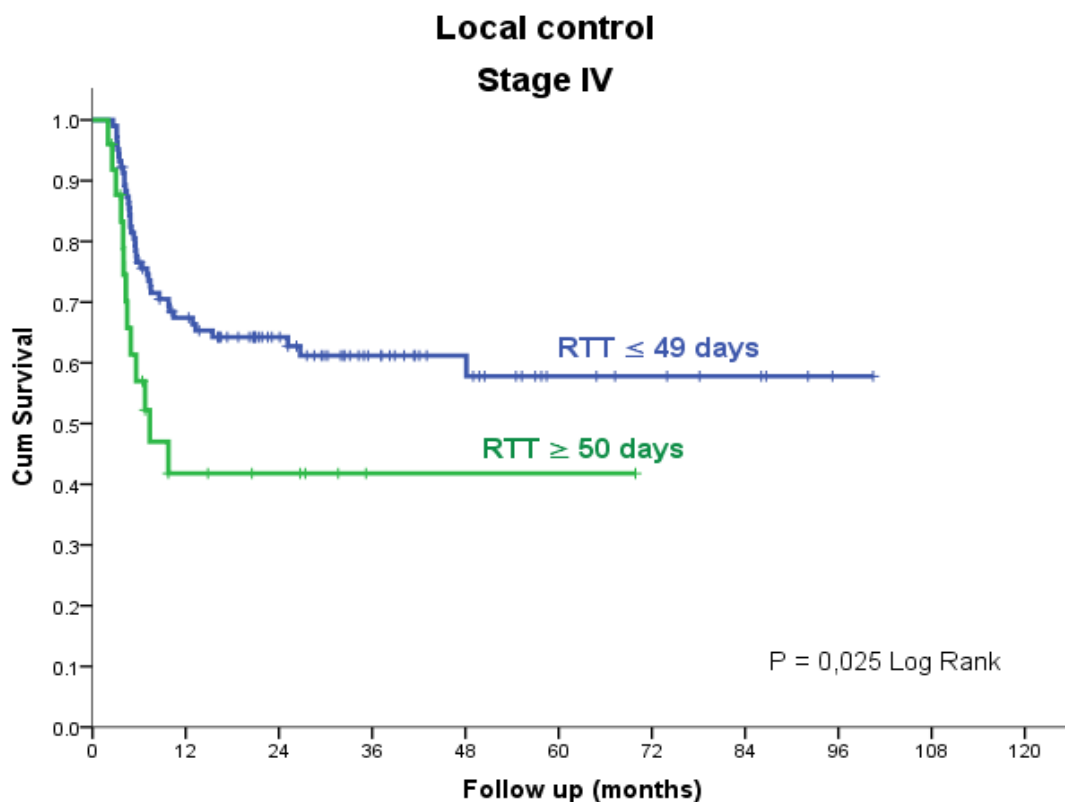
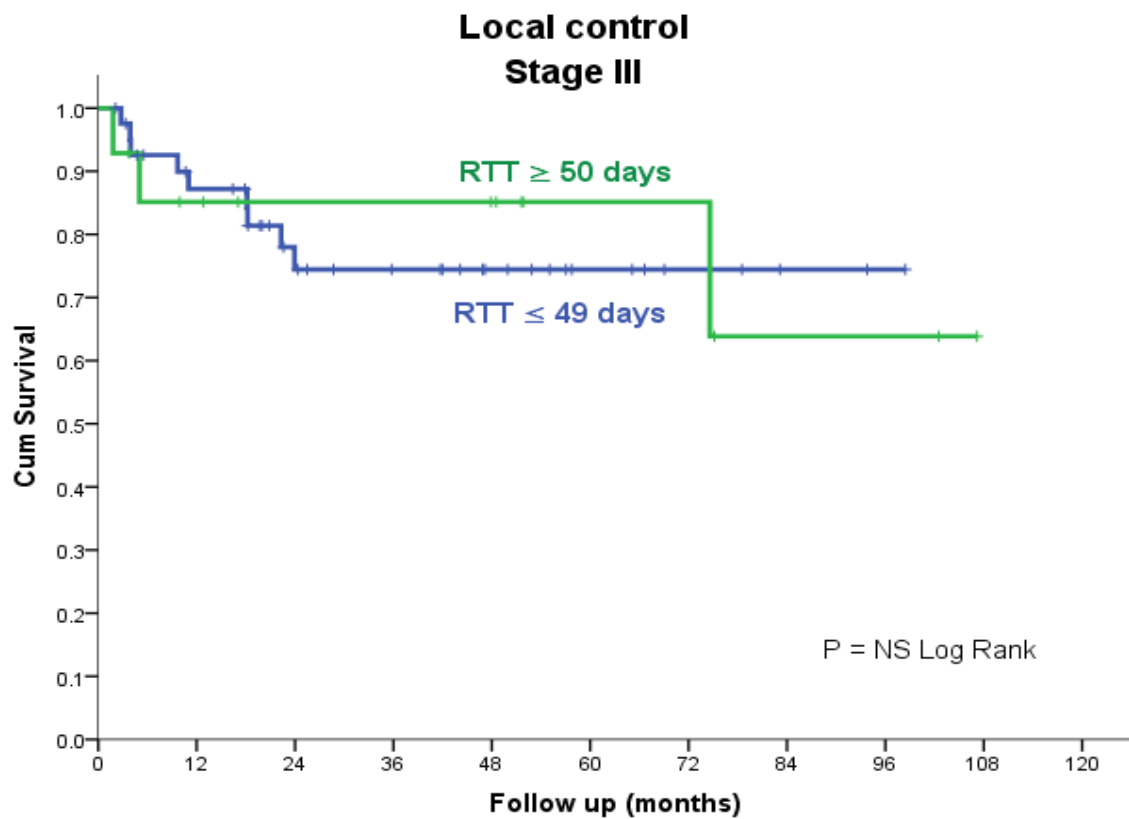
Graf 7. Kaplan-Meierova křivka OS – chemoradioterapie nebo bioradioterapie má statisticky signifikatntní vliv na OS oproti samostatné radioterapii.



Graf 8. Kaplan-Meierova křivka DFS – chemoradioterapie nebo bioradioterapie má statisticky signifikatntní vliv na DFS oproti samostatné radioterapii.

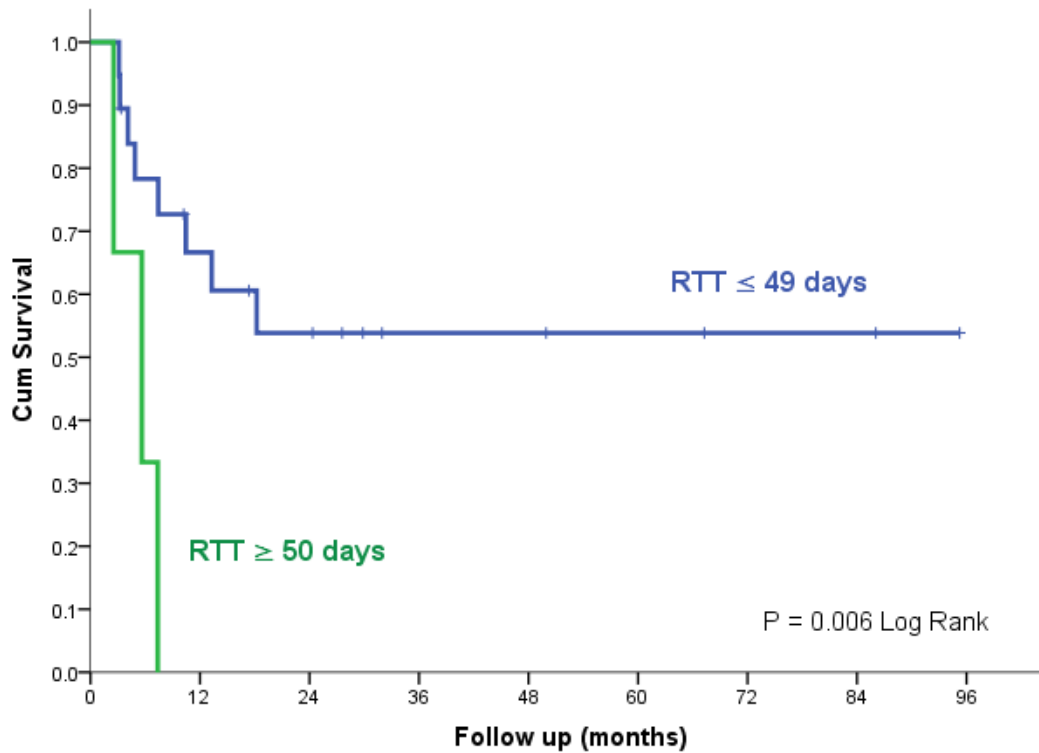


Graf 9.,10. Univariační Kaplan-Meierova analýza ukazuje signifikantní zlepšení lokální kontroly při celkové době RT  $\leq 49$  dnů u stadia IV. Tento efekt není signifiantní u klinického stadia III (podskupina pacientů léčených IMRT-SIB).

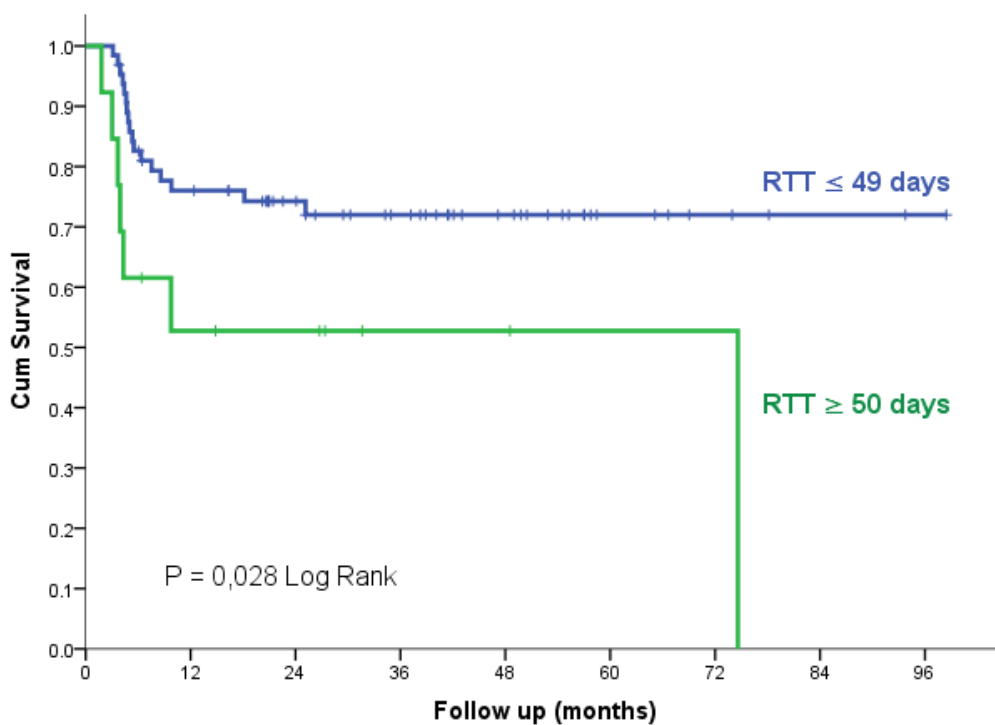


Graf 11,12. Univariační Kaplan-Meierova analýza ukazuje signifikantní zlepšení lokální kontroly při celkové době RT  $\leq 49$  dnů u nádorů dutiny ústní a orofaryngu (skupina pacientů léčených IMRT-SIB)

### Local control (oral cavity subsite)

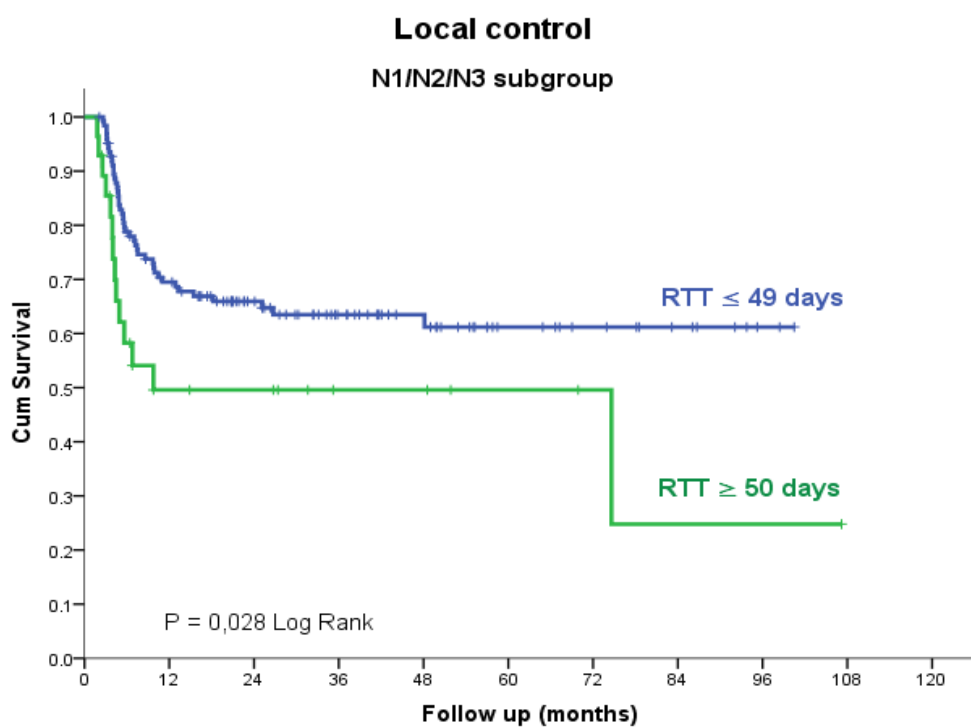
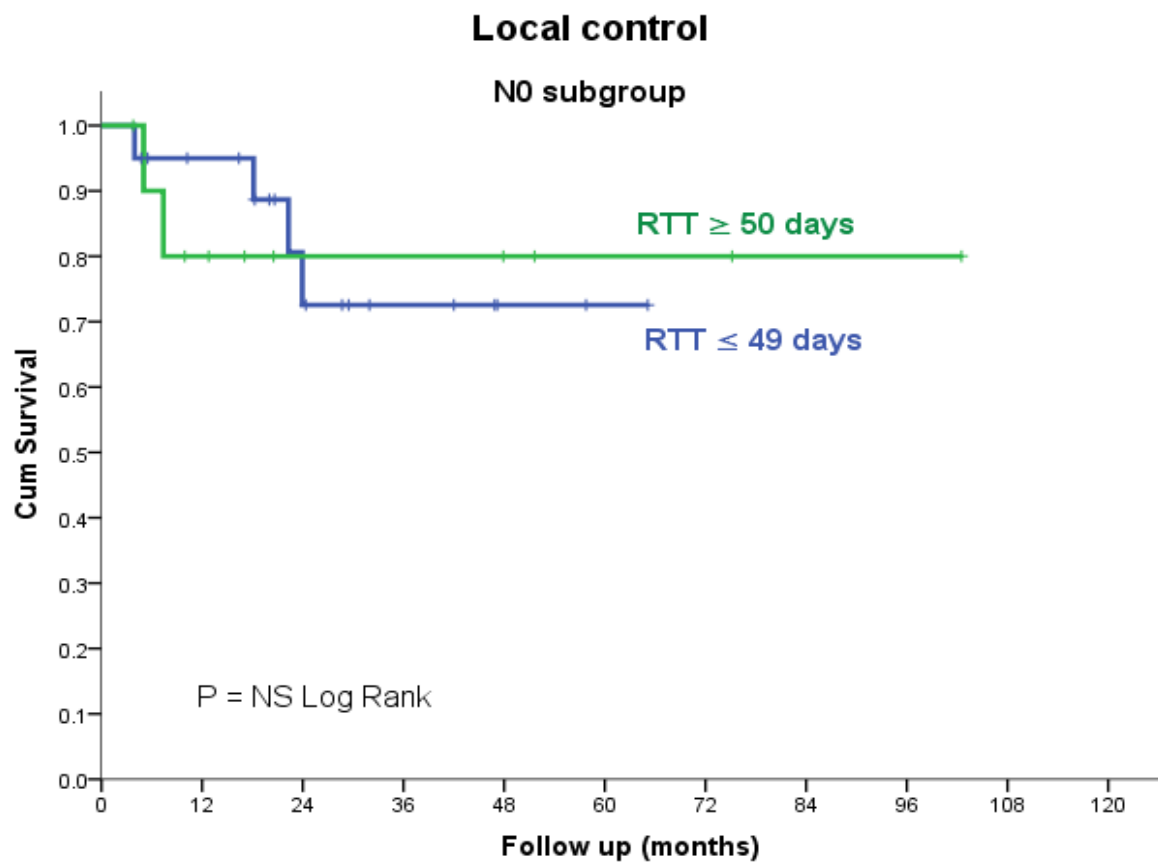


### Local Control (oropharynx subsite)

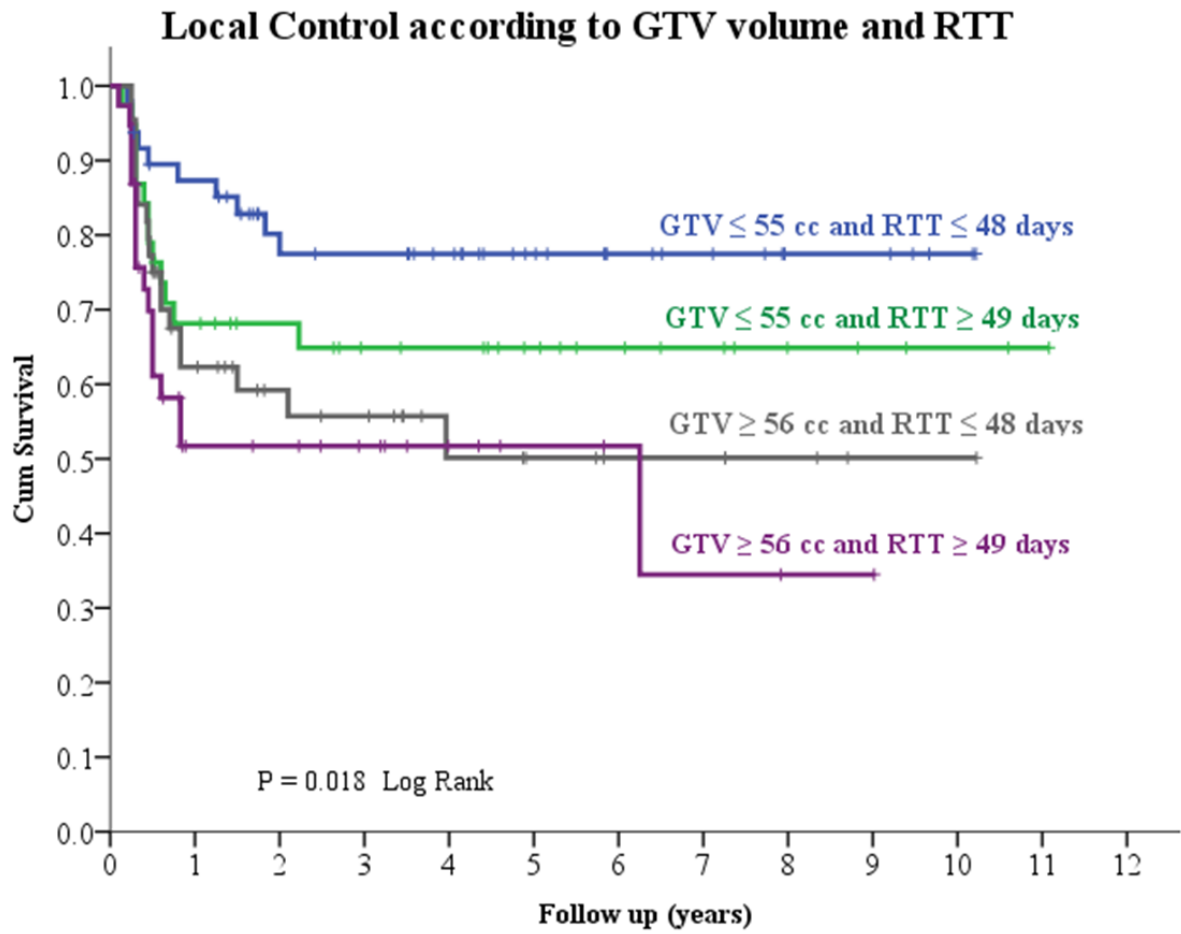




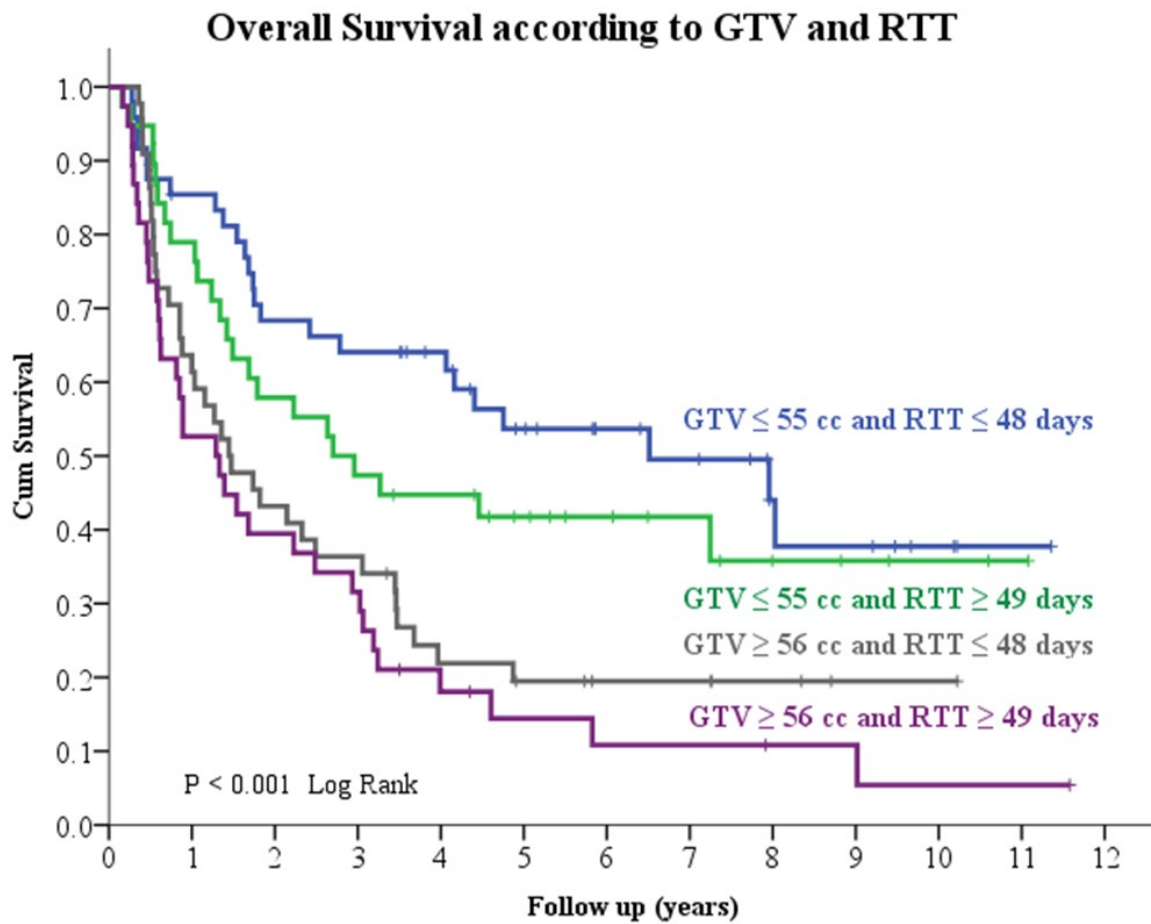
Graf 13,14 Univariační Kaplan-Meierova analýza ukazuje signifikantní zlepšení lokální kontroly při celkové době RT  $\leq 49$  dnů u pacientů s metastatickými lymfatickými uzlinami. Tento efekt není signifikantní u negativních lymfatických uzlin (NO) (skupina pacientů léčených IMRT-SIB).



Graf 15 Univariační Kaplan-Meierova analýza ukazuje signifikantní zlepšení lokální kontroly při GTV  $\leq 55 \text{ cm}^3$  celkové době RT  $\leq 48$  dnů.



Graf 16 Univariační Kaplan-Meierova analýza ukazuje signifikantní zlepšení celkového přežití při  $GTV \leq 55 \text{ cm}^3$  a/nebo celkové době RT  $\leq 48$  dnů.



## 10 DISKUSE

K nejdůležitějším cílům v radikální léčbě nádorů hlavy a krku patří celkové přežití a lokoregionální kontrola. Vysoce precizní IMRT technika by mohla teoreticky vést k logoregionálnímu selhání. Několik randomizovaných studií srovnávajících IMRT s 2D-CRT/3D-CRT (Nutting C.M. et al., 2011, Pow E.H. et al., 2006, Kam M.K. et al., 2007, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar S. et al., 2016, Peng G. et al., 2012, Spiotto M.T. et al., 2013, Bourhis J. et al., 2017) hodnotilo léčebné výsledky ve vztahu k OS a LRC. Námi stanovený primární cíl – OS (Peng G. et al., 2012) a LRC (Bourhis J. et al., 2017) se objevil pouze v jedné studii. Tyto parametry byly hodnoceny v dalších studiích jako cíle sekundární.

Statisticky signifikantní rozdíly v lokální kontrole ve prospěch IMRT byly prokázány ve studii Penga et al. (Peng G. et al., 2012), kam byli ale zařazeni pouze pacienti s nasofaryngeálním karcinomem. Ve studii bylo randomizováno celkem 616 pacientů s nemetastatickým nasofaryngeálním karcinomem stadia I-IVb, kteří podstoupili radikální radioterapii pomocí 2D-RT nebo IMRT. Medián sledování byl 42 měsíců (interval 1-83). 5letá LC byla 91 % pro T3 resp. 81.5 % pro T4 v rameni s IMRT technikou a 80 % pro T3, resp. 62.2 % pro T4 u 2D-RT ( $p = 0.05$ ). 5leté OS u IMRT, respektive u 2D-RT bylo 79.6 % a 67.1 % ( $p=0,001$ ). Poléčebná toxicita byla menší v IMRT rameni.

Bourhis et al. (Bourhis J. et al., 2017) porovnávali ve své studii z roku 2017 celkově 94 pacientů v každém rameni léčených 3D-CRT nebo IMRT s konkomitantní chemoterapií pro lokálně pokročilý HNSCC stadia III-IV. Primárním cílem jejich studie byla LRC. Pacienti byli randomizováni mezi IMRT s vyšší dávkou (75 Gy/7týdnech) a 3D-CRT se standardní dávkou (70 Gy/7 týdnech). Při střední době sledování 4.7 roku nebyl ani v jednom rameni prokázán signifikantní rozdíl v LRC a OS. Bohužel byla studie předčasně ukončena pro pomalý nábor pacientů, kdy jedním z důvodů bylo adoptování IMRT jako standardní techniky ve Francii.

Nutting et al. (Nutting C.M. et al., 2011) v roce 2011 hodnotili 94 pacientů s orofaryngeálním karcinomem, kteří byli randomizováni k léčbě pomocí techniky 2D-CRT či IMRT. Ve 24-měsíčním sledování nebyl prokázán rozdíl v LRC a OS mezi oběma skupinami.

Gupta et al. (Gupta T. et al., 2012) zařadili do svého trialu 60 pacientů s orofaryngeálním karcinomem. 28 pacientů bylo ozařováno pomocí 3D-CRT a 32 pomocí IMRT. Výsledky studie byly publikovány v roce 2012. Medián follow-up byl 40 měsíců. LRC ve 3 letech pro 3D-CRT

a IMRT skupinu byla 88.2 % respektive 80.5 % ( $p = 0.45$ ), 3letý OS 70.6 % respektive 68 % ( $p = 0.81$ ). Statisticky signifikantní rozdíl nebyl prokázán.

Ghosh-Laskar et al. (Ghosh-Laskar S. et al., 2016) publikovali výsledky své studie v roce 2016. Bylo hodnoceno 59 pacientů s HNSCC, kteří byli léčeni 3D-CRT nebo IMRT se střední dobou sledování 70 měsíců. Ani jedna skupina nevykázala benefit v LRC a OS. 5letý OS pro 3D-CRT a IMRT byl 50.7 % respektive 64.3 %. 5letá LRC pro 3D-CRT and IMRT byla 62.9 % respektive 69.2 % ( $p = 0.96$ ).

Výsledné klinické ukazatele naší nerandomizované studie korespondují s výše zmíněnými randomizovanými klinickými studiemi. Neprokázali jsme statisticky signifikantní rozdíly v LRC a OS mezi skupinami pacientů léčených pomocí 3D-CRT a IMRT-SIB i přesto, že pacientům léčených pomocí techniky IMRT-SIB byla do GTV dodána biologicky mírně vyšší dávka (dávkové schéma 69,96 Gy ve 33 frakcích přinese oproti normofrakcionálnímu režimu urychlení dvou dní. Při  $D_{\text{prolif. HNC}}$  0,7 jde o přibližně 1.4 Gy, tj. 2% navýšení dávky). Ve skupině pacientů léčených pomocí IMRT-SIB byla prokázána statisticky signifikantní vyšší incidence vzdálené diseminace ( $p=0.001$  log rank). Současně ale nebylo v této skupině prokázáno zhoršení klinických výsledků (LRC a OS). Pravděpodobným vysvětlením by mohly být změny ve follow-up v průběhu éry IMRT při zavedení nových standardních diagnosticko-terapeutických protokolů. Do sledovacího algoritmu byly zařazeny více precizní radiodiagnostické metody jako PET/CT. Jiným vysvětlením by mohlo být vyšší zastoupení pacientů se stadiem IV v rameni s IMRT-SIB.

Intenzifikace terapie HNSCC pomocí eskalace dávek radioterapie či přidáním chemoterapie do léčebného režimu vede současně k výraznému zhoršení toxicity. IMRT umožňuje zlepšení terapeutického poměru směrem ke zlepšení toxicity.

Akutní i pozdní toxicitu mezi 2D-RT/3D-CRT a IMRT srovnávalo několik randomizovaných klinických studií. Nejčastějšími formami akutní toxicity během radioterapie HNSCC je slizniční toxicita (mukositida), kožní (dermatitida), bolesti při polykání (odynofagie), poruchy polykání (dysfagie) a poruchy chuti (dysgeusie). V některých případech mohou velmi významně ovlivnit perorální příjem, který vede k váhovému úbytku, celkově zhoršenému stavu pacienta a v důsledku až k nutnosti přerušování terapie. Ta může významně ovlivnit celkové klinické výsledky.

K nejčastější formě akutní toxicity během radikální radioterapie patří mukositida, která je ovlivněna hlavně primární lokalitou nádoru a konkomitantní chemoterapií, méně vlastní technikou radioterapie.

V RCT Gupty et al. (Gupta T. et al., 2012) nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v akutní mukositidě ve skupině 60 pacientů léčených pomocí 3D-CRT a IMRT. Rozdíly mezi skupinami ve prospěch IMRT byly prokázány, pokud byla hodnocena mukositida grade 2 a horší. Tento stupeň toxicity byl zaznamenán u 26 z 28 pacientů léčených 3D-CRT a 25 z 32 pacientů ve skupině s IMRT.

V naší studii jsme prokázali statisticky signifikantní rozdíl v mukositidě G2 a horší ve prospěch skupiny pacientů léčených pomocí IMRT-SIB. 216 z 222 pacientů v rameni s 3D-CRT a 225 z 258 pacientů v rameni s IMRT-SIB dosáhlo mukositidy stupně 2 a horší.

Dalším zkoumaným typem toxicity v našem souboru byla kožní toxicita. Stupeň akutní toxicity v radioterapii obecně nekoresponduje s mírou toxicity pozdní (Fehl D., Cvek J., 2008). Naopak u radioterapie nádorů hlavy a krku byla podle studie Nevens et al. (Nevens D. et al., 2017) tato souvislost u kožní toxicity prokázána. Radiodermatitida grade 3 a horší na konci radioterapie vedla po 6 měsících k fibróze G2 a horší dle RTOG kritérií. Dalo by se předpokládat, že IMRT technika způsobí díky některým fyzikálním vlastnostem větší kožní toxicitu v porovnání s 3D-CRT, pokud není dávka na kůži řešena při optimalizaci plánu (Lee N. et al., 2002). Tato predikce nebyla potvrzena v již výše zmiňovaných studiích (Nutting C.M. et al., 2011, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar S. et al., 2016). Akutní radiodermatitida se vyskytovala ve stejném stupni ve skupinách pacientů léčených 3 D-CRT i IMRT, podkožní fibróza byla dokonce méně častá u pacientů léčených pomocí techniky IMRT (Peng G. et al., 2012). 211 z 222 pacientů léčených 3 D-CRT a 228 z 258 pacientů ve skupině s IMRT-SIB v naší studii dosáhlo grade 2 a horší stupeň akutní dermatitidy se statisticky signifikantním rozdílem ve prospěch pacientů léčených pomocí IMRT-SIB. Tyto výsledky nebyly ale potvrzeny u pozdní toxicity. Ve výskytu podkožní fibrózy se neprokázaly rozdíly mezi oběma skupinami.

K dalším typům pozdního poškození při radioterapii nádorů hlavy a krku patří – toxicita v oblasti slinných žláz (xerostomie), v oblasti polykacích cest (dysfagie), poruchy vnímání chutí (dysgeusie) a celková únava. Xerostomie je pro pacienty velmi obtěžující nežádoucí účinek, který je způsoben hypofunkcí slinných žláz. Výsledkem je nejen orální dyskomfort, ale hlavně polykací obtíže a řečové problémy. Několik randomizovaných klinických studií (Nutting C.M. et al., 2011, Pow E.H. et al., 2006, Kam M.K. et al., 2007, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar

S. et al., 2016, Peng G. et al., 2012, Spiotto M.T. et al., 2013, Bourhis J. et al., 2017, Braam P.M. et al., 2006) srovnávalo toxicitu v oblasti slinných žláz u pacientů léčených pro nádory ORL oblastí technikou 2D-RT nebo 3D-CRT a IMRT. Všechny studie potvrdily superioritu IMRT oproti konvenčním technikám v redukcí xerostomie. Redukce dávky na kontralaterální parotickou slinnou žlázu snižuje xerostomii a je nejlepší preventivní metodou (Nutting C.M. et al., 2011).

Nutting et al. (Nutting C.M. et al., 2011) ve své multicentrické studii fáze 3 (Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer-PARSPORT) zařadili do své studie po 47 pacientech v každém rameni léčených pro karcinom orofaryngu nebo hypofaryngu technikou 3D-CRT nebo IMRT s šetřením kontralaterální parotidy. Xerostomie byla hodnocena pomocí skórovacích dotazníku (RTOG, LENT SOMA) (Ho KF et al., 2010) a slinné sekrece před a po RT. Absolutní rozdíl v xerostomii grade 2 a horší ve 24 měsících po RT byl 54 % ve prospěch IMRT (83 % 3D-CRT vs 29 % u IMRT,  $p < 0.0001$ ). Tyto výsledky byly nezávislé na primární lokalitě nádoru, stádiu onemocnění a indikaci neadjuvantní chemoterapie.

Xerostomie grade 2 a horší byla i primárním cílem studie Gupty et al. (Gupta T. et al., 2012). K hodnocení toxicity slinných žláz byly použity dotazníky RTOG a hodnocení lékaře. Pacienti léčení pomocí IMRT vykazovali signifikantně menší xerostomii grade 2 a horší oproti pacientům léčených pomocí 3D-CRT (59 % vs. 89 %,  $p=0.009$ ).

K dalším pozdním vedlejším účinkům RT HNC patří polykací obtíže, které pacienti často hodnotí jako velmi stresující a ovlivňující kvalitu jejich života. Dysfagie se může objevit až u 50 % pacientů po CHRT ORL oblastí (Roe J.W.G. et al., 2014). Nejdůležitějšími strukturami zodpovědnými za správnou funkčnost polykacích cest jsou konstriktory faryngu (PCM, pharyngeal constrictor muscle) a supraglotická část laryngu (Xu B. et al., 2015, Eisbruch A. et al., 2004, Duprez F et al., 2013). Dysfagické obtíže vedou k nutnosti modifikace diety, nutričnímu deficitu, ale i riziku aspirace (Xu B et al., 2015). Potvrdit redukci toxicity polykacích cest pomocí IMRT se šetřením PCM je cílem probíhající randomizované studie (Petkar I. et al., 2016).

K dalším nežádoucím účinkům RT patří únava, na které se může podílet i konkomitantní chemoterapie, nutriční faktory a stres. Nutting et al. (Nutting C.M. et al., 2011) překvapivě zjistili ve své studii, že pacienti léčení technikou IMRT trpěli únavou více oproti pacientům

léčenými konvenčními technikami (74 % vs 41 %,  $p=0.0015$ ). Jedním z vysvětlení může být vyšší dávka na oblast zadní jámy a mozkového kmene při ozařování pomocí techniky IMRT.

Pozdní účinky RT v naší studii byly hodnoceny pomocí dotazníku EORTC/RTOG u 25 pacientů z ramene léčených 3D-CRT a 72 pacientů ze skupiny IMRT-SIB. Ke sledovaným parametrům patřila toxicita slinných žláz, sliznic, podkoží, riziko dysfagie a únavy. Většina pacientů dosáhla toxicity grade 0-1, srovnatelně v obou sledovaných skupinách. Signifikantně pozitivní výsledky ve prospěch skupiny léčených pomocí techniky IMRT-SIB ( $p=0.001$ ) byly zjištěny u hodnocení xerostomie. Toxicita grade 2 a horší byla zjištěna u 27 % pacientů léčených IMRT-SIB a v 64 % u skupiny léčených 3 D-CRT.

Ve studii byly hodnoceny i další parametry, které ovlivnily OS, LRC a DFS. V obou skupinách pacientů léčených 3 D-CRT i IMRT-SIB byla signifikantně příznivější primární lokalita nádoru v oblasti nasofaryngu či neznámé primární lokality, nižší klinické stadium (III), nekuřáctví, abstinence či nepravidelná konzumpce alkoholu a konkomitantní chemoterapie. Ve skupině pacientů léčených technikou IMRT-SIB byl statisticky signifikantně prokázána důležitost dodržení celkové doby RT zejména u pacientů se stadiem IV a pozitivními lymfatickými uzlinami. Statisticky významná pro LC i OS byla potvrzena velikost primárního nádoru.



## **11 ZÁVĚR**

V naší studii bylo potvrzeno, že nahrazení 3D-CRT a zavedení IMRT-SIB techniky v léčbě nádorů hlavy a krku ve FN Motol proběhlo úspěšně a IMRT je tak onkologicky bezpečnou technikou, která přináší ve srovnání s technikou 3 D-CRT signifikantně nižší akutní i pozdní toxicitu. I přes navýšení dávky dodané do GTV u skupiny pacientů léčených IMRT-SIB nebyly prokázány statisticky signifikantní rozdíly v OS ani LCR. Signifikantně nižší MFS nekompromitující OS ani LCR u IMRT-SIB skupiny vysvětluje implementace standardních postupů a funkčních zobrazovacích metod (PET/CT) do algoritmu diagnostiky a sledování.

## **12 SUMMARY**

In our study we confirmed that IMRT-SIB is a safe radiotherapy method where less toxicity can be reached without compromising local control and overall survival in comparison with the older 3D conformal technique. No statistically significant differences in locoregional control (LCR) and overall survival (OS) were found in our study between the 3D-CRT and IMRT-SIB groups despite the higher dose delivered to the GTV in patients treated with IMRT-SIB. Significantly lower MFS without compromising OS and LC in IMRT-SIB group could be explained by more precise follow-up of IMRT-SIB group and implementation of functional imagine methods (PET/CT) to the diagnostic algorithm.

## 13 LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol*. 2017; 3:524–548.
3. Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (online). Masarykova univerzita, 2005, (cit.2018-6-14). Dostupný z [www:http:// www.svod.cz](http://www.svod.cz) Verze 7.0 2007; ISSN 1802-8861).
4. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Stirgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014; 50: 380–386.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al.* editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 2017.
6. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Research* 1998;18 (6B):4779
7. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl 5):184–6.
8. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843–854
9. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol*. 2009; 92:4–14.
10. Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(4):234-249.
11. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517:576-82
12. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12:127–136.

13. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, et al. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol* 2013; 49:634–642.
14. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL: measuring quality of life. Geneva: World Health Organization. 1997; <http://www.who.int/iris/handle/10665/63482>
15. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:981–91.
16. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:4873–9.
17. Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012; 104:343–8.
18. Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D, et al. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck* 2016; 38:1481–1487.
19. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104:286–93.
20. Spiotto MT, Weichselbaum Comparison of 3D Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy with or without Simultaneous Integrated Boost during Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancers. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94456.
21. Bourhis J, Auperin A, Alfonsi M, et al. Dose escalation of radiotherapy (RT) for locally advanced head and neck carcinomas treated with concomitant chemotherapy (CT) and RT: results of the GORTEC 2004±01 randomized trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:15\_suppl, 6015(abstr)

22. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2018 ;13(7): e0200137
23. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, et al. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236:2 08–217
24. Nabili V, Zaia B, Blackwell KE, et al. Positron emission tomography: poor sensitivity for occult tonsillar cancer. *Am J Otolaryngol* 2007; 28:153–157)
25. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy stag-ing of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:129–136
26. Roh JL, Yeo NK, Kim JS, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission to-mography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carci-noma. *Oral Oncol* 2007; 43:887–893).
27. Krabbe CA, Pruijm J, van der Laan BF, et al. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a com-parison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncol* 2009; 45:234 –240
28. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18) FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 2011; 47:560–565
29. Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment: a meta-analysis. *Oral Oncol* 2014; 50:163 –167)
30. Zhu L, Wang N. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a metaanalysis. *Surg Oncol* 2013; 22:190 –194)
31. Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:2083–2095
32. Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 950-6.

33. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1421-7
34. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008; 33: 210-22.
35. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer, *N Engl J Med* 2016; 374:1444-1454
36. Rohde M, Nielsen AL, Pareek M, et al. PET/CT Versus Standard Imaging for Prediction of Survival in Patients with Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med*. 2019;60(5):592-599
37. Zhang H, Seikaly H, Abele JT, et al. Metabolic tumour volume as a prognostic factor for oral cavity squamous cell carcinoma treated with primary surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(1):33. Published 2014 Oct 13
38. Zhang H, Seikaly H, Nguyen NT, et al. Validation of metabolic tumor volume as a prognostic factor for oral cavity squamous cell carcinoma treated with primary surgery. *Oral Oncol*. 2016; 57:6-14
39. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, et al. [<sup>99m</sup>Tc]tilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3708–15..
40. Leijenaar RT, Bogowicz M, Jochems A, et al. Development and validation of a radiomic signature to predict HPV (p16) status from standard CT imaging: a multicenter study. *Br J Radiol*. 2018;91(1086):20170498
41. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol*. 2017; 71:150-155
42. 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* 2004; 350:1937-1944

43. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952
44. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *The TNM Classification of Malignant Tumours*, 8<sup>th</sup> Edition Oxford:Wiley Blackwell; January 2017
45. De Almeida JR, Li R, Magnuson JS, et al. Oncologic Outcomes After Transoral Robotic Surgery: A Multi-institutional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(12):1043-1051
46. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12): e663]. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349-1359
47. Steel GG: *Basic Clinical Radiobiology*, 3rd Edition, Arnold 2002
48. Perez CA, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd Edition
49. Joiner MC, van der Kogel A: *Basic Clinical Radiobiology*, 5th Edition, 2019, CRC Press/Taylor&Francis Group, ISBN 9780429490606
50. Ding GX, Coffey C. Radiation dose from kilovoltage cone beam computed tomography in an image-guided radiotherapy procedure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):610–7.
51. Grégoire V, Guckenberger M, Haustermans K, et al. Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(7):1470-1491.
52. Heukelom J, Fuller CD. Head and Neck Cancer Adaptive Radiation Therapy (ART): Conceptual Considerations for the Informed Clinician. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(3):258-273.
53. Martens RM, Noij DP, Koopman T, et al. Predictive value of quantitative diffusion-weighted imaging and 18-F-FDG-PET in head and neck squamous cell carcinoma treated by (chemo)radiotherapy. *Eur J Radiol.* 2019; 113:39-50.
54. Lock S, Perrin R, Seidlitz A, et al. Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radio chemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging. *Radiother Oncol.* 2017;124(3):533-540.
55. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy

- for head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):2-13.
56. Jain V, Irmen P, O'Reilly S, et al. Predicted Secondary Malignancies following Proton versus Photon Radiation for Oropharyngeal Cancers. *Int J Part Ther*. 2020 Spring;6(4):1-10.
57. ICRU 50 Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, report 50, 1993.
58. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, report 62, 1999.
59. ICRU 83 Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy IMRT. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), report 83, 2010
60. Geets X, Daisne JF, Arcangeli S, Coche E, De Poel M, Duprez T, Nardella G, Gregoire V(2005) Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol* 77(1):25–31
61. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, Op de Beeck K, Poorten VV, Delaere P, Verbeken E, Hermans R, Nuyts S (2010) Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3):761–766).
62. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Gregoire V (2004) Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 233(1):93–100
63. Geets X, Daisne JF, Tomsej M, Duprez T, Lonneux M, Gregoire V (2006) Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and pre-treatment studies. *Radiother Oncol* 78(3):291–297
64. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW (2005) Comparison of CT- and FDGPET- defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(5):1385–1392
65. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT- based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227–36.

66. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006; 79:15–20.
67. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135–150.
68. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumours: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014; 110:172–181.
69. Brouwer CHL, Steenbakkens RJHM, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines *Radiother Oncol* 2015;117:83-90.
70. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):109–122
71. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):123–135
72. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):137–146
73. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC):an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S3–S9
74. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S10–S19
75. Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(6):1347-1350.
76. Fu KK, Pajak FP, Trotti A, et al.: A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):7-16



77. Horiot JC et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative group of radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1992, 25(4): 231-41.
78. Pinto, L. H. J., Canary, P. C. V., Araújo, C. M. M., et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991
79. Datta, N. R., Choudhry, A. D., Gupta, S., et al. Twice a day versus once a day radiation therapy in head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1989
80. Jackson SM, Weir LM, Hay JH, et al. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1997;43(1):39-46.
81. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol*. 2000;55(2):101-110.
82. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1588]. *Lancet*. 2003;362(9388):933-940.
83. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol*. 2002;62(1):1-10.
84. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1997;44(2):123-136.
85. Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol*. 2001;60(2):113-122.
86. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2873-2878.

87. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol.* 1997;44(2):111-121.
88. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198-1205.
89. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1064-1072.
90. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* (2003) 21:92–8.
91. Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol.* 2004;21(2):95-107.
92. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-2098.
93. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.
94. Dobrowsky W, Naudé J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol.* 2000;57(2):119-124.
95. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Oct 1;51(2):569]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1161-1171.
96. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and

- neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):145-153.
97. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3858-3866.
98. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-578.
99. 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.* 2019;393(10166):51-60.
100. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):784]. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50.
101. Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6:28.
102. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4): e184]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221-1237.
103. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Conventionally Fractionated Concurrent Chemoradiotherapy versus Altered Fractionation Radiotherapy Alone in the Definitive Management of Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(1):50-61.
104. Iocca O, Farcomeni A, Di Rocco A, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol.* 2018; 80:40-51.
105. Liu Y, Kou C, Bai W, et al. Altered fractionation radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of head and neck cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018; 11:5465-5483. Published 2018 Sep 4.

106. Henk JM, Smith CW. Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. Interim report of second clinical trial. *Lancet*. 1977 Jul 16;2(8029):104-5.
107. Kaanders JH, Pop LA, Marres HA, Bruaset I, van den Hoogen FJ, Merks MA, van der Kogel AJ. ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):769-78.
108. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol*. 1998 Feb;46(2):135-46.
109. Zeman EM, Brown JM, Lemmon MJ, Hirst VK, Lee WW. SR-4233: a new bioreductive agent with high selective toxicity for hypoxic mammalian cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 1239–42.
110. Biedermann KA, Wang J, Graham RP, Brown JM. SR 4233 cytotoxicity and metabolism in DNA repair-competent and repair-deficient cell cultures. *Br J Cancer* 1991; **63**: 358–62.
111. Brown JM, Lemmon MJ. Potentiation by the hypoxic cytotoxin SR 4233 of cell killing produced by fractionated irradiation of mouse tumors. *Cancer Res* 1990; **50**: 7745–9.
112. Dorie MJ, Brown JM. Tumor-specific schedule-dependent interaction between tirapazamine (SR 4233) and cisplatin. *Cancer Res* 1993; **53**: 633–6.
113. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B, et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2989–95.
114. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(1):163–9.
115. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperth*. 1990;6(3):479–86.22.
116. Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):492–6.

117. Hua Y, Ma S, Fu Z, Hu Q, Wang L, Piao Y. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: a phase III clinical study. *Int J Hyperthermia*. 2011; 27(2):180–6.
118. Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(10):853–8.
119. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife* 2014; **3**: e02242.
120. Ashton TM, Fokas E, Kunz-Schughart LA, et al. The anti-malarial atovaquone increases radiosensitivity by alleviating tumour hypoxia. *Nat Commun* 2016; **7**: 12308.
121. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007; **25**:4066–74.
122. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e313-e326.
123. Müller T, Braun M, Dietrich D, et al. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(32):52889-52900. Published 2017 May 2.
124. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
125. Li H, Torabi SJ, Yarbrough WG, et al. Association of Human Papillomavirus Status at Head and Neck Carcinoma Subsites with Overall Survival. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(6):519-525.
126. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-451.
127. Rosenberg AJ, Vokes EE. Optimizing Treatment De-Escalation in Head and Neck Cancer: Current and Future Perspectives. *Oncologist*. 2020 Aug 30. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0303. Epub ahead of print. PMID: 32864799.
128. Deng Z, Hasegawa M, Aoki K, et al. A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16INK4a overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2014;45(1):67-76.

129. Holzinger D, Wichmann G, Baboci L, et al. Sensitivity and specificity of antibodies against HPV16 E6 and other early proteins for the detection of HPV16-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017;140(12):2748-2757.
130. Kreimer AR, Ferreiro-Iglesias A, Nygard M, et al. Timing of HPV16-E6 antibody seroconversion before OPSCC: findings from the HPVC3 consortium. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1335-1343.
131. Bauman JE, Ferris RL. Persistent Salivary Human Papillomavirus DNA as a Surveillance Biomarker: Not Just Spitting in the Wind. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):915-917.
132. Bersani C, Mints M, Tertipis N, et al. A model using concomitant markers for predicting outcome in human papillomavirus positive oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2017; 68:53-59.
133. Vossen DM, Verhagen CVM, van der Heijden M, et al. Genetic Factors Associated with a Poor Outcome in Head and Neck Cancer Patients Receiving Definitive Chemoradiotherapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):445. Published 2019 Mar 29.
134. Leung SF, Tam JS, Chan AT, et al. Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. *Clin Chem*. (2004) 50:339–45.
135. Yang X, Dai W, Kwong DL, et al. Epigenetic markers for noninvasive early detection of nasopharyngeal carcinoma by methylation-sensitive high-resolution melting. *Int J Cancer*. (2015) 136: E127–35.
136. Konings H, Stappers S, Geens M, et al. A Literature Review of the Potential Diagnostic Biomarkers of Head and Neck Neoplasms. *Front Oncol*. 2020 Jun 26; 10:1020.
137. Eriksen JG, Steiniche T, Askaa J, et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(2):561-6
138. Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J; Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas

- of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol.* 2005; 74(2):93-100.
139. Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J; Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The role of epidermal growth factor receptor and E-cadherin for the outcome of reduction in the overall treatment time of radiotherapy of supraglottic larynx squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2005; 44(1):50-8.
140. Chen HY, Xu L, Li LF, et al. Inhibiting the CD8<sup>+</sup> T cell infiltration in the tumor microenvironment after radiotherapy is an important mechanism of radioresistance. *Sci Rep.* 2018;8(1):11934. Published 2018 Aug 9.
141. Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight.* 2016;1(17):e89829. Published 2016 Oct 20.
142. Balermipas P, Rödel F, Rödel C, et al. CD8<sup>+</sup> tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG). *Int J Cancer.* 2016;138(1):171-181.
143. Ono T, Azuma K, Kawahara A, et al. Pre-treatment CD8<sup>+</sup> tumour-infiltrating lymphocyte density predicts distant metastasis after definitive treatment in patients with stage III/IV hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(5):1312-1320.
144. De Meulenaere A, Vermassen T, Aspeslagh S, et al. Tumor PD-L1 status and CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating T cells: markers of improved prognosis in oropharyngeal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(46):80443-80452. Published 2017 Jul 6.
145. He JR, Shen GP, Ren ZF, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2012;34(12):1769-1776.
146. Mascarella MA, Mannard E, Silva SD, Zeitouni A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2018;40(5):1091-1100.
147. Park J, Wysocki RW, Amoozgar Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Sci Transl Med.* 2016;8(361):361ra138.

148. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Blackwell 2009
149. Denis F, Garaud P, Bardte E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2003;55(1):93-98.
150. Cox DJ, Stetz J, Pajak TF, Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1995;31(5):1341-1346.
151. Feltl, D. a Cvek, J. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. 102 s. ISBN 978-80-7311-103-8
152. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. *Radiother. Oncol.* 2017; 122:212–216.
153. Lee N, Chuang C, Quivey JM, et al. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and neck carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2002;53(3):630-637.
154. Braam PM, Terhaard CHJ, Roesink JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66:975–980.
155. Ho KF, Farnell DJ, Routledge JA, et al. Comparison of patient-reported late treatment toxicity(LENT-SOMA) with quality of life(EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35) assessment after head and neck radiotherapy.*Radiother Oncol.*2010;97(2):270-275.
156. Roe JWG, Drinnan MJ, Carding PN, et al. Patient-reported outcomes following parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. How important is dysphagia? *Oral Oncol.* 2014; 50:1182–1187.
157. Xu B, Boero IJ, Hwang L, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer.* 2015;121(8):1303–11.
158. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected, and can they be spared by IMRT? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*2004; 60:1425–1439.



159. Duprez F, Madani I, De Potter B, et al. Systematic review of dose-volume correlates for structures related to late swallowing disturbances after radiotherapy for head and neck cancer. *Dysphagia*. 2013;28(3):337–49.
160. Petkar I, Rooney K, Roe JWG, et al. DARS: A phase III randomised multicentre study of dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity-modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016; 16:770–780.
161. Studer G, Lütolf UM, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol*. 2007;46(3):386-394.
162. Joiner MC, van der Kogel A: *Basic Clinical Radiobiology*, 5th Edition, 2019, CRC Press/Taylor&Francis Group, ISBN 9780429490606)
163. Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM, et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5560–5567

# 14 PŘÍLOHY

## 14.1 Dotazník RTOG/EORTC pro hodnocení vedlejších účinků záření

*Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol Praha*



**FN MOTOL**

### Dotazník RTOG/EORTC pro hodnocení vedlejších účinků záření

pro pacienta po ozáření oblasti hlavy a krku – zaškrtněte či vyplňte

**Příjmení a jméno pacienta:**

**Hmotnost:**

**Výška:**

Zhubnutí za posledních 6 měsíců	Není	Ano (uvedte prosím kolik kg)			
<b>Celkový stav (únava)</b>	Normální	Téměř normální, přes den nemusím ležet	Na lůžku strávím méně než 50% doby	Na lůžku strávím více než 50% doby	Neschopen opustit lůžko
<b>Jak jste schopen se sám obstarat?</b>	Bez omezení	Jen malé omezení	Jen nejnnutnější osobní věci	Potřebuji častou pomoc	Jsem převážně na lůžku
<b>Nechutenství?</b>	Není	Občas	Pravidelně	Trvale úplná nechut' k jídlu	
<b>Jak poznáte chuť jídla?</b>	Bez potíží	Mírně sníženo	Omezeně rozpoznávám chuť	Vůbec žádnou chuť nepoznám	
<b>Kůže na krku po ozáření?</b>	Beze změn	Přetrvává zahndnutí, vousy rostou	Zcela bez vousů, kůže slabší	Tenká kůže, rozšířené žilky	Vřed na kůži
<b>Zatuhnutí či otok kůže krku?</b>	Ne	Lehce tužší či oteklá kůže	Tuhá kůže krku neomezující pohyb krku	Výrazně tuhá kůže krku omezující pohyb krku	Vřed v podkoží
<b>Sucho v ústech</b>	Není	Mírná suchost, zlepšení po léčbě	Středně sucho nezabírající na léčbu	Úplná trvalá suchost v ústech	
<b>Potíže při polykání?</b>	Ne	Lehce horší polykání, není bolest	Lze polknout jen polotuhé jídlo, občas bolest	Lze polknout jen tekutiny, bolest při polykání	Nelze polykat vůbec (např. pítštel)
<b>Chrapot při mluvení?</b>	Ne	Někdy	Trvale	Jen šeptám	Nemohu vůbec mluvit
<b>Dýchání</b>	Bez potíží	Občas nedostatek dechu	Nedostatek dechu při námaze	Nedostatek dechu v klidu	Normálně nelze dýchat - nutná tracheostomie
<b>Kouříte?</b>	Vůbec ne	Do 5 cigaret denně	5-20 cigaret denně	20-30 cigaret denně	Nad 30 cigaret denně