

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině
Studijní obor: Lékařská biofyzika



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. Zdeňka Pechačová

Radiobiologické aspekty toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku

Radiobiological aspects of toxicity of radiotherapy in head and neck tumors

Disertační práce

Školitel: prim. MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA

Konzultantka: doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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 dne 14. února 2024

MUDr. Zdeňka Pechačová

Identifikační záznam:

PECHAČOVÁ, Zdeňka. *Radiobiologické aspekty toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku [Radiobiological aspects of toxicity of radiotherapy in head and neck tumors]*. Praha, 2024. Počet stran 104, počet příloh 0. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav radiční onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka. Školitel: Prim. MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA.

Klíčová slova:

Karcinom laryngu – Radioterapie – Konkomitantní chemoradioterapie – Účinnost léčby – Záchova orgánů – Nežádoucí účinky – Komorbidity – Radiobiologie

Laryngeal cancer – Radiotherapy – Concurrent chemoradiotherapy – Treatment effectiveness – Organ preservation – Adverse effects – Comorbidity – Radiobiology

Obsah

1.	ÚVOD	6
2.	RADIOTERAPIE – ZÁKLADNÍ PRINCIPY	7
2.1	Vliv ionizujícího záření na tkáň	8
2.2	Buněčná smrt po ozáření	10
2.2.1	Typy buněčné smrti	10
2.2.2	Časový odstup buněčné smrti po ozáření	12
2.3	Význam kyslíku v radioterapii	12
2.4	Časový faktor v radioterapii	13
2.5	Způsoby aplikace radioterapie	14
2.6	Radioterapie – základní pojmy a definice	15
3.	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE	19
3.1	Akutní toxicita	19
3.2	Pozdní toxicita	20
3.3	Patofyziologie toxicity radioterapie	21
3.4	Faktory ovlivňující nežádoucí účinky radioterapie	22
3.5	Toxicita radioterapie v oblasti hlavy a krku	23
3.5.1	Kůže	23
3.5.2	Dutina ústní a sliznice polykacích cest	24
3.5.3	Slinné žlázy	25
3.5.4	Poruchy polykání (dysfagie)	26
3.5.5	Sliznice horních dýchacích cest	27
3.5.6	Štítná žláza	27
3.5.7	Mozek a mícha	28
3.5.8	Periferní nervy	28
3.5.9	Kosti a chrupavky	28
3.5.10	Lymfatický systém	29
3.5.11	Vliv pozdní toxicity radioterapie na kvalitu života pacientů	29
3.6	Hodnocení nežádoucích účinků	30
4.	RADIOBIOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ	35
4.1	Radiobiologické modely – základní principy	35
4.2	Modelování poradiační toxicity zdravých tkání	37
4.2.1	První koncepty predikce nežádoucích účinků	37
4.2.2	Dose-volume histogram	38
4.2.3	Projekt QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic)	38
4.2.4	Koncept ekvivalentní uniformní dávky (EUD) a modelování pravděpodobnosti toxicity zdravých tkání (NTCP)	39
4.2.5	Komplexní individuální riziko toxicity – Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR)	40
4.2.6	Modelování toxicity zdravých tkání s využitím metod umělé inteligence	42
5.	KARCINOM LARYNGU	45
5.1	Incidence, etiologie, histopatogeneze	45
5.2	TNM klinická klasifikace	46
5.3	Diagnostika	48
5.4	Léčba	49
6.	CÍLE PRÁCE	53
7.	MATERIÁL A METODY	54

7.1	Statistické metody.....	55
7.2	Metody radiobiologického modelování.....	55
8.	VÝSLEDKY	60
8.1	Analýza souboru pacientů	60
8.2	Parametry přežití.....	61
8.3	Faktory ovlivňující přežití	62
8.4	Dotazníky kvality života.....	72
8.5	Toxicita léčby	72
8.6	Radiobiologický model pro výpočet NTCP	74
8.7	Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity léčby	77
9.	DISKUSE	82
10.	ZÁVĚR.....	88
11.	SEZNAM ZKRATEK.....	89
12.	PODĚKOVÁNÍ.....	93
13.	LITERATURA.....	94

1. ÚVOD

Radioterapie představuje jednu z nejúčinnějších modalit léčby nádorových onemocnění a u karcinomů hlavy a krku patří mezi základní léčebné postupy. Cílem léčby zářením je eliminace nádorových buněk, což s sebou nese určitou pravděpodobnost rozvoje toxicity. Při plánování radioterapie je proto nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby a k zachování dobré kvality života pacientů.

Pravděpodobnost vyléčení závisí na řadě faktorů na straně pacienta, na charakteristikách nádoru a také na faktorech vlastní léčby – v radioterapii se jedná o techniku radioterapie, frakcionační schéma a další parametry ozařovacího plánu. Úspěšnost léčby je hodnocena pomocí statistických parametrů – lokoregionální kontrola, přežití bez nemoci, celkové přežití a další.

Záměrem této práce byla identifikace prediktivních faktorů výsledků a toxicity léčby u nemocných s karcinomem laryngu na základě retrospektivní analýzy souboru pacientů, kteří podstoupili definitivní radioterapii. Bylo provedeno zhodnocení souboru z hlediska faktorů na straně pacienta a charakteristik nádoru, dále byly analyzovány parametry ozařovacích plánů pomocí radiobiologického modelování za účelem odhadu vlivu faktorů na riziko rozvoje akutní a pozdní toxicity léčby.

V teoretickém úvodu jsou s ohledem na výzkumný záměr uvedeny čtyři tématické okruhy:

- základní principy radioterapie
- nežádoucí účinky radioterapie
- radiobiologické modelování významné pro terapeutickou aplikaci ionizujícího záření
- kapitola o karcinomu laryngu

Témata radioterapie, toxicity této léčby a radiobiologie představují shrnutí základních skutečností nezbytných k objasnění záměru práce; hlubší vhled do radiologické fyziky nebo patofyziologie lze nalézt v uvedených literárních pramenech. Není zde zpracována problematika všech nádorů hlavy a krku, což by přesahovalo rozsah práce zabývající se pouze podskupinou karcinomů laryngu. Popis radiobiologie související s jinými oblastmi využití ionizujícího záření přesahuje rámec této práce.

2. RADIOTERAPIE – ZÁKLADNÍ PRINCIPY

Radioterapie představuje jednu ze základních modalit onkologické léčby, kdy je aplikováno ionizující záření za účelem léčby nádorového onemocnění. Přibližně polovina pacientů napříč onkologickými diagnózami potřebuje léčbu zářením v různých fázích průběhu onemocnění (Joiner M.C. et al., 2019, De Ruyscher D. et al., 2019).

Ionizující záření je přenos energie v podobě částic nebo elektromagnetických vln vlnové délky do 100 nm, s frekvencí nad 3×10^{15} Hz, který je schopen přímo nebo nepřímo vytvářet ionty (ionizovat). Toto záření je emitováno při radioaktivním rozpadu – samovolné vnitřní přeměně složení nebo energetického stavu atomových jader. Základní jednotkou absorbované dávky záření v soustavě SI je 1 Gy (Gray), což odpovídá energii záření 1 Joule absorbované v 1 kg látky (Beneš J. et al., 2022). Pro efekt ionizujícího záření ve tkáních je důležité poškození DNA – narušení bazí, vznik vazeb mezi vlákny DNA, zlomy jednoho nebo obou vláken DNA (SSB – single-strand break/jednovláknový zlom, DSB – double-strand break/dvouvláknový zlom) a další mechanismy. Ozáření dávkou 1 Gy nepřímo ionizujícího fotonového záření způsobí v 1 buňce cca 105 ionizací, což vyvolá v DNA poškození 1000 bazí, vznik přibližně 1000 jednovláknových zlomů a zhruba 20-40 dvouvláknových zlomů. Tyto změny vedou ve výsledku ke smrti zhruba jedné třetiny buněk, což svědčí o velmi efektivním systému reparace DNA (Joiner M.C. et al., 2019). Za den vznikne v důsledku endogenního oxidačního stresu v buňce 10 tisíc poškození DNA (Joiner M.C. et al., 2019). Dvouvláknové zlomy představují nejzávažnější poškození DNA a mohou vzniknout primárně po ozáření nebo sekundárně v rámci reparace (např. při replikačním bloku při mezivláknových vazbách v DNA) (Joiner M.C. et al., 2019). Schopnost nádorové buňky opravit poškození DNA po ozáření hraje významnou roli v rezistenci nádoru na ozáření a zhoršeném efektu tohoto typu terapie. Přesná role jednotlivých reparačních systémů v rozvoji radiorezistence je předmětem výzkumu.

Léčba zářením je využívána v léčbě nádorů od počátku 20. století a vývoj této metody je spjat s rozvojem radiobiologie – vědního oboru zkoumajícího vliv ionizujícího záření na tkáň. Cílem radioterapie je eliminace nádorových buněk za současného maximálního šetření okolních zdravých tkání k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby (Šlampa P. et al., 2021).

Pravděpodobnost vyléčení závisí na řadě faktorů jednak na straně nádoru (stadium onemocnění, histologický typ, stupeň diferenciacie nádorových buněk, lymfangioinvasze, molekulární charakteristiky), dále na straně pacienta (věk, komorbidity, výkonnostní stav, životní styl, genetické predispozice) a také na faktorech vlastní léčby – v radioterapii se jedná o techniku radioterapie, frakcionační schéma, parametry ozařovacího plánu, celkovou dávku záření, celkovou dobu léčby či současnou aplikaci chemoterapie (Lohynská R. et al., 2020). Úspěšnost léčby je hodnocena pomocí statistických parametrů – nejčastěji procentem lokoregionální kontroly, přežití bez nemoci a celkovým přežitím pacientů.

Ozařování vede k určitému riziku vzniku toxicity léčby, což může výrazně narušit celkový stav a kondici nemocných. Při plánování radioterapie je tedy nezbytné minimalizovat riziko vzniku vážnějších forem těchto nežádoucích účinků k zachování dobré kvality života pacientů.

2.1 Vliv ionizujícího záření na tkáň

Interakce ionizujícího záření s buňkami tkání sestává z dějů fyzikálních (interakce s atomy tkání), chemických (vznik volných radikálů a poškození DNA) a biologických (zástava buněčného cyklu a oprava DNA) (Joiner M.C. et al., 2019).

Nádory i zdravé tkáň mají různou citlivost k působení ionizujícího záření, což je popisováno jako **radiosenzitivita**, resp. **radiorezistence**. Buňky nádorových a zdravých tkání se liší ve schopnosti opravovat poškození nebo aktivovat mechanismy plánované buněčné smrti. Nádorové buňky mají menší schopnost reparace poškození, jsou tedy náchylnější ke vzniku chyb v genomu a k jejich kumulaci, čímž dochází k jejich zničení působením ionizujícího záření, zatímco zdravým tkáním je poskytnut prostor pro reparaci mezi frakcemi.

Biologický účinek ionizujícího záření závisí na vlastnostech ozařovaných tkání a na parametrech ozařovací série (velikost jednotlivé dávky, celková doba trvání léčby, počet frakcí, ozařovací technika, vlastnosti ozařovacího svazku atd.). Reakce zdravých tkání na ozáření je dána jejich proliferačním stavem a uspořádáním buněk ve funkčních kompartmentech (Šlampa P. et al., 2021). Buňky tkání s vysokou proliferační aktivitou (kůže, sliznice, hemopoetický systém) mají krátkou dobu buněčného cyklu i kratší čas na reparaci, proto zde dochází typicky ke vzniku akutní reakce na ozáření. Oproti tomu ve tkáních s nižším stupněm proliferace (mezenchymové tkáň – vazivo), kde mají buňky delší dobu trvání buněčného cyklu a vyšší stupeň reparace, se projevy toxicity manifestují až po nakumulování radiačního poškození a překročení kapacity reparačních mechanismů – dochází

zde převážně k projevům pozdní toxicity. Reakce orgánů na záření je dána též organizací funkčních podjednotek – sériové (za sebou) nebo paralelní (vedle sebe) uspořádání. Na základě popsaných vlastností jsou nastavena kritéria hodnocení ozařovacích plánů a parametry možného radiačního zatížení rizikových struktur tak, aby přínos z provedené léčby převažoval nad rizikem vzniku nežádoucích účinků.

Biologické faktory, které ovlivňují odpověď tkáně (zdravé nebo nádorové) na frakcionované ozařování, byly definovány H. R. Withersem v roce 1969 jako tzv. pravidlo 4R. Jedná se o reparaci, regeneraci, redistribuci a reoxygenaci. Později byly přidány ještě další dva faktory (2R) – radiosenzitivita a ozařovaný objem (radiated volume) (Joiner M.C. et al., 2019).

Reparace je proces na buněčné úrovni, kdy je reparována DNA poškozená ionizujícím zářením. Buňky mají k dispozici různé způsoby oprav DNA, aby byla udržena stabilita genomu. Na začátku stojí rozpoznání poškození DNA a aktivace dalších kroků opravných procesů nebo aktivace plánované buněčné smrti (apoptóza). Základní mechanismy oprav DNA jsou: BER (base excision repair) – excize poškozené baze, NER (nucleotid excision repair) – excize nukleotidů, oprava jednovláknových zlomů (SSBR – single strand break repair), oprava dvouvláknových zlomů (DSBR – double strand break repair), oprava záměny párů bází (MMR – mismatch repair) a oprava mezivláknových vazeb (ICR – interstrand cross link repair). Oprava nejzávažnějšího poškození – dvouvláknových zlomů DNA, probíhá dvěma základními cestami: nehomologní endjoining a homologní rekombinace.

Regenerace představuje řetězec procesů, které se spouštějí ve tkáních po ozařování – dochází k akcelerované repopulaci klonogenních buněk na úkor dceřiných buněk, což vede k rozvoji akutní toxicity léčby. Repopulace nádorových buněk je nežádoucí, neboť by vedla k nižšímu efektu ozařování. Proto je snaha ji překonávat volbou vhodného frakcionačního schématu.

Redistribuce je děj, při němž dochází v důsledku expozice ionizujícímu záření k synchronizaci buněk v určitých fázích buněčného cyklu. Teoreticky se nabízí možnost snazšího ovlivnění buněk v radiosenzitivních fázích cyklu.

Reoxygenace představuje možnost, jak zvýšit radiosenzitivitu buněk – předpokládá se, že během frakcionované radioterapie dochází více mechanismy ke zlepšování dostupnosti kyslíku ve tkáni, což by mělo vést k překonání radiorezistence způsobené hypoxií nádorových buněk.

Vnitřní radiosenzitivita je určena schopností buněk opravit poškození způsobené ozařováním – roli zde hrají genetické faktory (Joiner M.C. et al., 2019, Lohynská R. et al., 2022), růstová fáze buněk, přítomnost hypoxie, nutriční stav nádorových buněk a další.

Ozařovaný objem odráží vztah dávky záření a velikosti ozařovaného objemu s ohledem na uspořádání funkčních podjednotek.

2.2 Buněčná smrt po ozáření

Účinnost radioterapie v léčbě onkologických onemocnění je primárně dána schopností způsobit odumření nádorových buněk. Buněčná smrt po ozáření je ovlivněna zejména úrovní mechanismu oprav poškození DNA (Joiner M.C. et al., 2019). Ta je v různých typech buněk odlišná, a proto se liší reakce tkání na expozici ionizujícímu záření. Mechanismy buněčné smrti jsou v rámci výzkumu obtížně uchopitelné a dlouho zůstávaly neznámé. K výraznému posunu došlo po objevu programované buněčné smrti zvané apoptóza, která probíhá za normálních okolností a může být přímo aktivována v rámci odpovědi na poškození DNA (Joiner M.C. et al., 2019). Později byly identifikovány další mechanismy buněčné smrti, které přispívají ke ztrátě buněk po radioterapii – autofagie, nekróza, senescence nebo mitotická katastrofa. Tyto procesy probíhají odlišnými patofyziologickými mechanismy a mohou výrazně přispět k radiosenzitivitě buněčných populací v nádoru a zdravých tkáních.

2.2.1 Typy buněčné smrti

Apoptóza podléhá přesné regulaci a může být vyvolána podmínkami uvnitř buňky nebo signály z okolí. Jedná se o normální součást fyziologických procesů a je nezbytná ke správnému vývoji organismů i dlouhodobé funkčnosti tkání. Apoptóza vykazuje morfologické i molekulární odlišnosti od ostatních mechanismů buněčné smrti. Morfologicky dochází k rozložení DNA na malé fragmenty a buněčný obsah je rozdělen na apoptotická tělíška obalená membránou, což zabraňuje úniku potenciálně nebezpečných látek do okolí. Tyto vakuoly jsou pak fagocytovány a zpracovány bez rizika poškození okolní tkáně. Apoptóza tedy nevyvolává imunitní zánětlivou reakci. Regulace procesu je vedena přes systém enzymů zvaných kaspázy a aktivace procesu závisí na rovnováze proapoptotických (aktivace p53, indukce proteinů BAX a PUMA) a protiapoptotických (BCL-2, IAP) molekul. Po ozáření je v mnohých tkáních tato rovnováha posunuta ve prospěch proapoptotických procesů, nicméně v nádorových tkáních je citlivost k aktivaci apoptózy často nižší oproti zdravým tkáním. Apoptóza tedy může významně přispívat k radiosenzitivitě tkání (Joiner M.C. et al., 2019, De Ruyscher D. et al., 2019).

Autofagie představuje jiný mechanismus programované buněčné smrti, jež je způsobena lysosomální degenerací proteinů a organel a bývá vyvolána ztrátou růstových signálů nebo

hladověním buněk. Role autofagie v radiosenzitivitě tkání není zcela jasná – předpokládá se, že tento mechanismus přispívá k usmrcování buněk po ozáření spíše jen ve specifických případech.

Nekróza je patologický proces zániku buňky, která byla vystavena podnětům překračujícím její adaptační schopnosti (extrémní změny pH, iontová dysbalance, nedostatek energie apod.). Dochází ke kolapsu metabolismu buňky, poničení integrity membrány a uvolnění buněčného obsahu do okolí, což může indukovat nekrózu dalších buněk a aktivovat zánětlivou odpověď. K nekróze často dochází v důsledku infekce, zánětu nebo ischemie. Jedná se tedy o nekontrolovanou, ireverzibilní a chaotickou formu buněčné smrti (Joiner M.C. et al., 2019). V lidských nádorech dochází k nekrotickým změnám často po léčbě poškozující DNA včetně léčby zářením. Nekróza vyskytující se ve větší míře v nádoru nebo zdravé tkáni není cílem ozařování, ale spíše jeho komplikací.

Existují důkazy, že k nekróze může dojít i programovanou cestou – hovoří se o **nekroptóze** jako o specifické formě programované nekrózy, jež je vyvolána přes receptory pro proteinkinázu 3. Oxidační stres, hladina vápníku nebo aktivace proteinu p53 ovlivňují permeabilitu lysosomální membrány, proto může v důsledku těchto vlivů dojít k acidifikaci buněk a uvolnění enzymů spouštějících proces nekrózy. Byly identifikovány i další typy neapoptotické buněčné smrti, které jsou vyvolány aberantními signálními cestami – např. **ferroptóza** spojená s neschopností buňky regulovat na železu závislé procesy vedoucí ke vzniku kyslíkových radikálů (Joiner M.C. et al., 2019).

Senescence je děj, při němž buňka postupně ztrácí svou schopnost se dělit a přispívat k obnově tkání (Joiner M.C. et al., 2019). Nejedná se přímo o odumření buňky, ale i tak tento děj přispívá ke ztrátě buněk – hovoří se o nepřímé buněčné smrti. Tento děj hraje roli v rozvoji pozdní toxicity po radioterapii, kdy buňky přežívají, ale ztrácejí replikační potenciál.

Mitotickou katastrofou se nazývají různé formy buněčné smrti, které jsou způsobeny abnormalitami v mitóze. Tyto děje nastávají, když buňky vstupují do mitózy s neopravenými nebo nedostatečně opravenými poškozeními DNA. Za normálních okolností jsou tyto procesy regulovány kontrolními body buněčného cyklu zejména v G2 fázi. Předpokládá se, že právě selhání těchto mechanismů zvyšuje radiosenzitivitu pozorovanou v buňkách s deficitem ATM (ataxia teleangiectasia mutated) proteinu. Po irradiaci jsou tyto situace časté a vznikají i po expozici relativně malým dávkám záření. Buňky mohou ještě projít dělením, ale poté zanikají nebo přežívají bez schopnosti dále se dělit. Mitotická katastrofa pak může spustit další způsoby buněčné smrti – např. apoptózu cestou aktivace kaspáz.

2.2.2 Časový odstup buněčné smrti po ozáření

Role popsaných mechanismů buněčné smrti v eliminaci nádoru po ozáření je diskutována. Předpokládá se, že v rámci změn po ozáření jsou indukovány všechny popsané mechanismy, ale odhadnout důležitost konkrétního mechanismu v dané tkáni po ozáření není možné. V buňce je radiací vyvoláno více cest poškození a k odumření buňky nejspíše vede ten mechanismus, který proběhne nejrychleji, nikoli ten, který je nejvíce senzitivní k aktivačnímu impulsu (Joiner M.C. et al., 2019). Z tohoto úhlu pohledu jsou rozlišovány dvě podskupiny mechanismů usmrcování po ozáření – ty, které se objevují relativně brzy po ozáření před dalším buněčným dělením, a ty, k nimž dochází s delším časovým odstupem po iradiaci a jsou spojené s dalším buněčným dělením.

Časná (premitotická) smrt buňky nastává do několika hodin po ozáření a bývá popisována jen u menšiny buněk. Jedná se většinou o rychle se dělící buňky – lymfocyty, spermatogonie, embryonální buňky, buňky vlasových folikulů nebo epitelu tenkého střeva. Časná buněčná smrt se může objevit v nádorech z těchto typů buněk – zejména u lymfomů, kde lze těmito mechanismy vysvětlit efekt relativně nízkých dávek záření. U solidních nádorů je tento jev vzácný. Nejčastějším mechanismem premitotické smrti buňky bývá časná apoptóza aktivovaná radiačním poškozením buňky.

Pozdní (postmitotická) smrt buňky bývá pozorována u většiny proliferujících buněk v nádorových i zdravých tkáních. Tyto buňky umírají s časovým odstupem po iradiaci a většinou poté, co projdou jednou nebo i vícekrát buněčným dělením. U těchto buněk jsou po radiačním poškození aktivovány mechanismy zástavy buněčného cyklu a oprav DNA – poločas těchto procesů je v řádu hodin a funkčnost těchto mechanismů hraje roli v radiosezitivitě tkání. Mechanismy apoptózy nejsou aktivovány i přes indukci některých souvisejících signálních cest (zejména přes p53) – signálem pro buněčnou smrt v těchto případech není radiační poškození buňky, ale až neschopnost buňky projít mitózou. Nejčastějším mechanismem buněčné smrti v těchto případech proto bývá mitotická katastrofa.

2.3 Význam kyslíku v radioterapii

Principem efektu ionizujícího záření je vznik kyslíkových radikálů, které poškozují buněčnou DNA. Kyslík také fixuje radiační poškození a brání reparaci tvorbou ireverzibilních peroxidů v poškozených molekulách. Význam kyslíku pro účinnost radioterapie je tedy zásadní a v případě hypoxie ve tkáních je účinnost léčby snížena (Joiner M.C. et al., 2019).

Faktor uvádějící relativní účinnost ionizujícího záření v hypoxické tkáni oproti dobře oxygenované tkáni se nazývá „oxygen enhancement ratio“ (OER). Při ozařování fotony nabývá OER pro většinu buněk hodnot 2,5-3,0, což znamená, že k dosažení stejného efektu v hypoxické tkáni je třeba zvýšit dávku 2,5-3,0x.

Nádorová hypoxie vzniká vlivem nekoordinované proliferace a chaotického cévního zásobení a je charakteristická zejména pro objemnější nádory. Hypoxie zvyšuje maligní potenciál buněk – jsou produkovány hypoxií indukované faktory (HIF), které stimulují sled dějů vedoucích k rychlejší proliferaci, tendenci k metastázování a rezistenci k léčbě (Joiner M.C. et al., 2019, Šlampa P. et al., 2021). U pacientů s rozsáhlejší nádorovou hypoxií bylo prokázáno horší přežití po léčbě zářením. Ovlivnění odpovědi nádorů na léčbu z důvodu přítomnosti hypoxických buněk bylo prokázáno i u řady cytostatik.

V průběhu radioterapie dochází ve tkáních k reoxygenaci díky zmenšení tumoru a lepšímu prokrvení, ale v současné době není zcela zřejmé, jak této skutečnosti efektivně klinicky využít.

2.4 Časový faktor v radioterapii

Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, protože stejná dávka aplikovaná za kratší čas má vyšší biologický účinek (Joiner M.C. et al., 2019). Z hlediska času můžeme měnit celkovou dobu léčby nebo interval mezi frakcemi – frakcionační schéma. Z hlediska tkání má význam rychlost reparace poškození, rychlost buněčného cyklu, schopnost repopulace kmenových buněk nebo změny objemu tkáně. Radioterapie je aplikována v určitém počtu frakcí tak, aby bylo dosaženo maximálního terapeutického přínosu – zničení nádorových buněk a ušetření zdravých tkání v okolí. Jako základní schéma se ustálila jednotlivá denní dávka 2 Gy aplikovaná pět dnů v týdnu – **normofrakcionace**. Tento režim také slouží jako referenční pro radiobiologické děje a mechanismy. Léčebnou výhodu s využitím časového faktoru lze získat využitím alternativních frakcionačních schémat vedoucích ke zkrácení celkové doby ozařování – schémata s vyšší jednotlivou dávkou (**hypofrakcionace, akcelerované režimy, konkomitantní boost**) nebo aplikace záření vícekrát denně (**hyperfrakcionace**) u nádorů s rychlou proliferací a krátkým zdvojovacím časem.

Role časového faktoru v radioterapii je dobře potvrzena zejména u spinocelulárních karcinomů. Celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu radioterapie a je spojena s lepší lokální kontrolou i s vlivem na přežití pacientů. Každý den prodloužení radioterapie spinocelulárních nádorů znamená ztrátu lokální kontroly

onemocnění v řádu několika procent, přičemž hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během přerušení léčby. Menší význam má časové období od stanovení diagnózy do zahájení radikální léčby. Zásadním způsobem aplikace časového faktoru v radioterapii představuje tedy zejména zamezení jejího prodloužení pomocí standardních způsobů kompenzace přerušování ozařovací série (Hendry J.H. et al., 1996, Royal College of Radiologists, 2019, Lohynská R. et al., 2022).

2.5 Způsoby aplikace radioterapie

Léčba zářením je prováděna pomocí ozařovačů s přítomným radionuklidem (kobalt, iridium a další) nebo pomocí generátorů záření (urychlovače elektronů, těžkých částic, rentgenové přístroje), kde jsou urychlovány nabitě částice a v důsledku dalšího sledu dějů je generováno ionizující záření.

V současné době jsou pro zevní ozařování fotonovou radioterapií využívány zejména **lineární urychlovače**. Tyto přístroje pracují na principu emise elektronů ze žhavené katody, které jsou urychlovány působením elektromagnetického pole na rychlost blízkou rychlosti světla. Nepružnou srážkou těchto elektronů s wolframovým terčíkem vzniká fotonové záření o maximální energii rovné počáteční energii elektronů; průměrná energie fotonů bývá rozmezí třetiny až poloviny maxima (Beneš J. et al., 2022, Šlampa P. et al., 2021). Svazek je modulován v hlavici přístroje systémem vykrývacích clon, dále pomocí homogenizačního filtru (flattening filter) a mnoholistového kolimátoru (multileaf collimator – MLC). Výhodou těchto přístrojů je možnost volby energie a modulace dalších parametrů svazku, čímž je dosaženo větší přesnosti doručení dávky. Přístroje umožňují provedení ozáření různými technikami, které poskytují odlišné parametry dávkové distribuce. Dle aktuální klinické situace je zvolena technika s maximálním léčebným přínosem. Technika 3D konformní radioterapie (3D-CRT) představuje doručení dávky z několika směrů podle 3D geometrie. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) umožňuje přesnější distribuci dávky díky tvarování ozařovacího pole. Radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy) dále zpřesňuje provedení léčby díky pokročilejším možnostem modulace svazku a pohybu hlavice přístroje kolem pacienta. Moderní techniky ozařování umožňují předpis odlišné dávky na různé cílové objemy v rámci provedení jedné frakce – jedná se o simultánní integrovaný boost (SIB) a tato technika je v radioterapii nádorů hlavy a krku často využívána. Standardní

součástí ozařovacího procesu je denní verifikace polohy pacienta – obrazem naváděná radioterapie (IGRT – Image Guided Radiation Therapy).

V indikovaných případech může být vhodné užití protonové radioterapie, která poskytuje odlišné radiobiologické a dozimetrické vlastnosti oproti fotonovému ozařování.

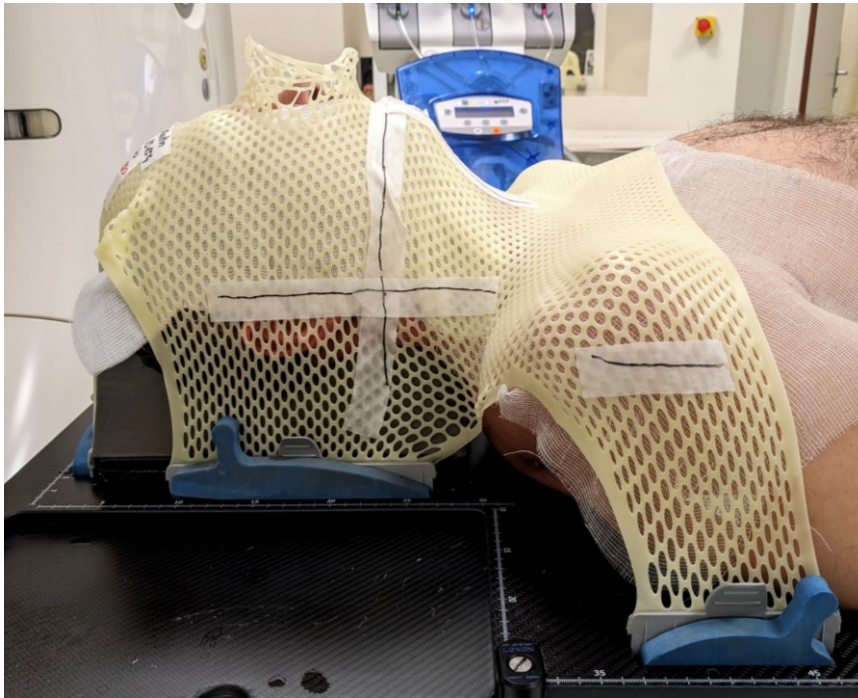
Moderní technologie v radioterapii zajišťují přesnější ozáření cílových objemů za současného lepšího šetření zdravých tkání. Tak je sníženo riziko akutních i pozdních nežádoucích účinků s cílem zajistit pacientům uspokojivou kvalitu života po léčbě zářením.

Radioterapie je využívána v různých indikacích – s kurativním záměrem jako hlavní metoda léčby nádoru, dále se uplatňuje neoadjuvantní a adjuvantní přístup ke zlepšení léčebného přínosu chirurgické léčby nebo profylaktické ozáření v indikovaných případech (Šlampa P. et al., 2021). Důležitou skupinu indikací představuje paliativní ozáření ke zmírnění symptomů pokročilého nádorového onemocnění. Léčba zářením je využívána také v léčbě některých nenádorových stavů: endokrinní orbitopatie (aplikace nízké dávky na lineárním urychlovači), artrózy, tendinitidy, fasciitidy (aplikace velmi nízkých dávek pomocí rentgenového ozařovače), arteriovenózní malformace (radiochirurgie), funkční onemocnění – algické syndromy, extrapyramidové poruchy pohybu (radiochirurgie).

Podle způsobu aplikace a umístění zdroje ionizujícího záření rozlišujeme **zevní radioterapii** (EBRT – External Beam Radiation Therapy), kde zdroj zůstává mimo tělo pacienta, a **brachyterapii** (BRT), při níž je zdroj umístěn přímo do rizikové oblasti.

2.6 Radioterapie – základní pojmy a definice

Plánování radioterapie je prováděno na podkladě nativních CT (počítačová tomografie) snímků, které poskytují údaje o elektronové denzitě a je možné je využít k určení dávkové distribuce. Vyšetření je provedeno v definované poloze, která je poté co nejpřesněji reprodukována před každou frakcí záření. V případě radioterapie hlavy a krku je před plánovacím CT vyšetřením vyhotovena fixační maska z termoplastického materiálu – Obr. 1.



Obr. 1. Fixace pacienta k zajištění přesnosti ozáření. Termoplastická pětibodová maska.

Pro přesnější definici cílových objemů je využívána fúze snímků s nálezy dalších zobrazovacích metod – kontrastní CT, magnetická rezonance (MRI) nebo PET (pozitronová emisní tomografie)/CT.

Radiační onkolog definuje ve snímcích cílové objemy:

GTV (Gross Tumor Volume) – objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.

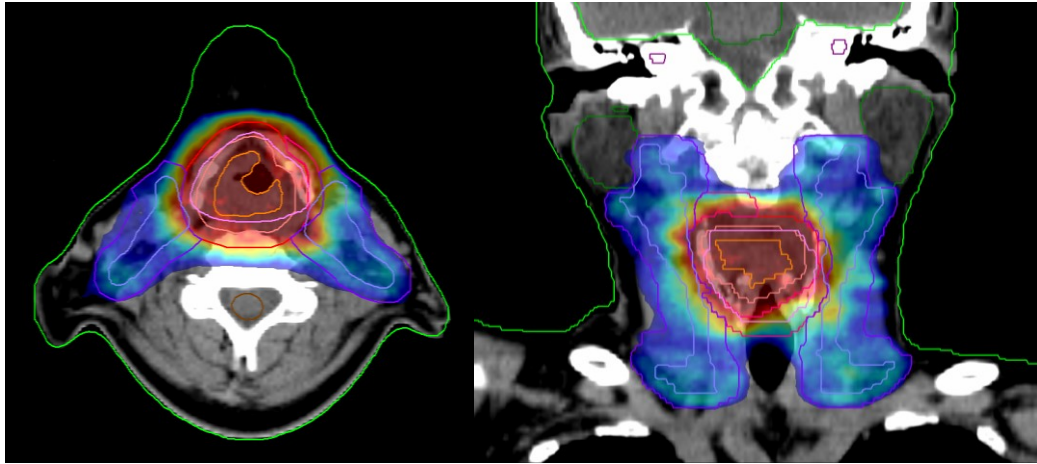
CTV (Clinical Target Volume) – anatomicko-klinický objem, který je definován jako GTV s lemem zahrnujícím oblast mikroskopického šíření nádoru a případně i se spádovými lymfatickými oblastmi. Při určování tohoto objemu jsou využívány doporučené postupy, je brána v úvahu invazivita tumoru a pravděpodobnost jeho šíření.

PTV (Planning Target Volume) – geometrický pojem, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů nebo nepřesnosti při nastavení pacienta. Vychází z přístrojových možností daného pracoviště i z praktických zkušeností.

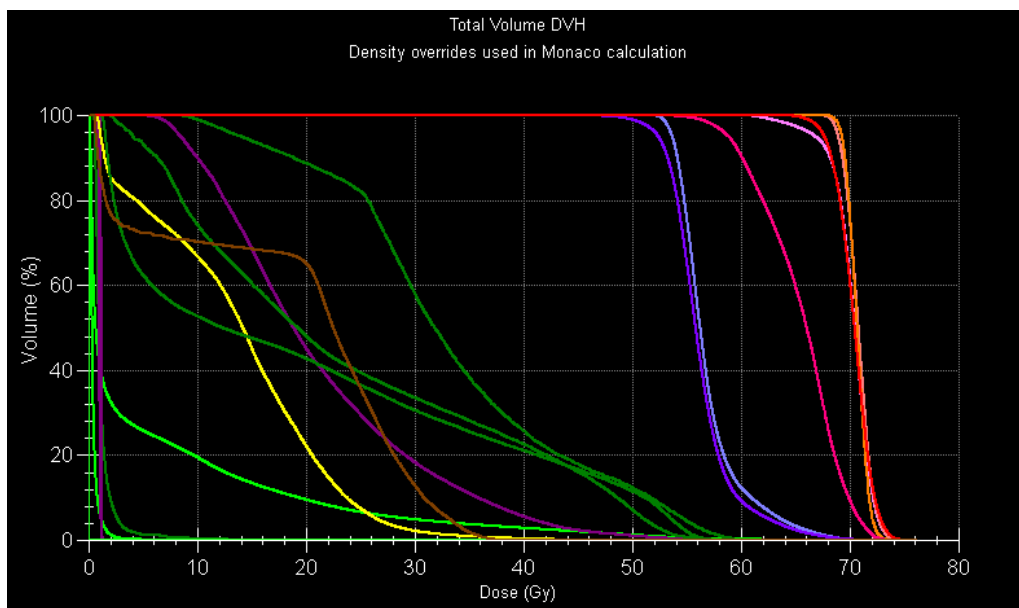
OaR (Organs at Risk) – orgány a tkáně v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita musí být při plánování vzata v úvahu a může významně ovlivnit plánování léčby nebo předepsanou dávku na PTV (Šlampa P. et al., 2021).

Radiologický fyzik poté provede fyzikální výpočet plánu na podkladě dávkového předpisu na PTV a dávkových omezení (dose constraints) na oblast OaR – Obr. 2. Ozařovací plán je hodnocen z hlediska pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a vyhovujícího šetření

rizikových orgánů. Je posuzováno rozložení isodos (křivky spojující místa se stejnou dávkou) ve 3D zobrazení plánu (Obr. 2) a dávkově objemový histogram (DVH) poskytující odpovídající informaci v přehledné snadno interpretovatelné formě – Obr. 3.



Obr. 2. Ozařovací plán pacientky s karcinomem laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor s lemem 69,96 Gy (33x 2,12 Gy), larynx 59,4 Gy (33x 1,8 Gy), spádová lymfatika 54,12 Gy (33x 1,64 Gy). Axiální a koronární řez.



Obr. 3. Kumulativní dose-volume histogram DVH. Karcinom laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Křivky popisující dávkové pokrytí cílových objemů a zátěž rizikových struktur: oranžová – GTV, lososová – CTV 69,96 Gy, červená – PTV 69,96 Gy, světle růžová – CTV 59,4 Gy, magenta – PTV 59,4 Gy, světle fialová – CTV 54,12 Gy, tmavě fialová – PTV 54,12 Gy, ostatní křivky – rizikové orgány.

Dose constraints na rizikové struktury jsou stanoveny na podkladě radiobiologických výzkumů tak, aby bylo zajištěno přijatelné riziko nežádoucích účinků. Obvykle se jedná o

riziko závažnějších forem pozdní toxicity <5 %, ale u některých orgánů, jejichž poškození by kriticky narušilo kvalitu života (např. vznik míšní léze nebo výpadek optických drah), je limit mnohem přísnější (Bentzen S.M. et al. 2010, Marks L.B. et al., 2010). Pro orgány se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek (např. mícha, chiasma opticum) je posuzována zejména maximální dávka, případně dávka v 1 % objemu nebo ve 3 mm³. U orgánů s paralelním uspořádáním funkčních podjednotek (plíce, játra) je posuzován spíše objem zatížený vyššími dávkami (např. oblast plíce zatížená dávkou nad 20 Gy má být menší než 30 % plicní tkáně), ale malý okrsek zatížený vysokou dávkou je dobře akceptovatelný, protože eventuální poškození zde nenaruší funkci orgánu. Více viz kapitola 4.2.

3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE

Radiační poškození zdravých tkání vede ke vzniku toxicity, která může výrazně ovlivnit kondici pacienta. Změnám ve zdravých tkáních se nelze při ozařování zcela vyhnout, neboť je často nezbytné zahrnout do cílových objemů i lem okolní zdravé tkáně z důvodu rizika šíření nádorových buněk do okolních tkání a k zatížení okolních struktur přispívá také rozptýlené záření. Radioterapie je tedy vždy spojena s jistým rizikem toxicity. Optimální radioterapie zajišťuje přijatelně nízkou pravděpodobnost poradiační toxicity tak, aby přínos léčby převýšil rizika nežádoucích účinků. Obvykle je udávána hodnota pravděpodobnosti závažných forem toxicity pod 5 %, nicméně pro celou řadu lokalit není tato pravděpodobnost akceptovatelná z důvodu kritické důležitosti orgánu pro životní funkce (mícha, mozkový kmen atd.) nebo pro výrazné ovlivnění kvality života (oblast slinných žláz, anorekta, močového měchýře apod.). Dose constraints mohou být různé s ohledem na léčebný záměr a očekávanou délku života po radioterapii, kdy lze také v rámci individualizace léčebného postupu akceptovat vyšší riziko toxicity, pokud je zároveň radioterapie jedinou možností, jak zásadně zlepšit prognózu a kvalitu života pacienta. Techniky IMRT umožňují významně lepší šetření rizikových struktur v okolí cílových objemů, ale pro dosažení uspokojivé kontroly nádoru je nezbytný razantní přístup s vysokou dávkou v cílových objemech, proto zůstává i tak riziko nežádoucích účinků podstatné (Šlampa P. et al., 2021, De Ruyscher D. et al., 2019).

Nežádoucí účinky jsou rozdělovány dle časového vztahu k provedení léčby na **akutní** – v průběhu ozařování a do tří měsíců po léčbě, a **pozdní** s rozvojem v odstupu měsíců nebo let po léčbě.

3.1 Akutní toxicita

Akutní toxicitu představují nežádoucí účinky projevující se v průběhu léčby a do tří měsíců po léčbě. Podle rozsahu se rozdělují na **systémové a lokální**. Systémové nežádoucí účinky se mohou projevit ve formě tzv. **postradiačního syndromu** – jedná se o ne zcela jasně definovaný soubor subjektivních (apatie, únava, bolesti hlavy, nechutenství, nevolnosti) a objektivních (odchylky hladin krevního obrazu) změn. Příčiny jsou často multifaktoriální na podkladě účinku ionizujícího záření na organismus, roli hraje uvolnění katabolitů po rozpadu buněk nebo psychický stav pacienta. V rámci diferenciatní diagnostiky je vhodné vyloučit jiné příčiny těchto obtíží (De Ruyscher D. et al., 2019).

Lokální toxicita je poměrně častá a projevuje se typickými **nežádoucími účinky dle ozařované lokality** – poruchy krvetvorby, radiodermatitida, alopecie, mukositida, ztráta chuti, xerostomie, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy vznikají ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, kde jsou buňky hierarchicky uspořádány dle stupně diferenciaci. Jedná se o **tkáň typu H – hierarchické**, v nichž se z kmenových buněk vyvíjejí diferencované buňky (např. epitelová nebo hematopoetická tkáň). V důsledku ozařování dojde k narušení doplňování funkčních buněk z důvodu poškození radiosenzitivních kmenových buněk a rozvíjí se zánětlivá odpověď. Dochází k repopulaci a proliferaci zbývajících kmenových buněk, případně i k migraci kmenových buněk z neozářených oblastí. Intenzita těchto dějů závisí na rychlosti obnovy kmenových buněk a jejich následného zrání do buněk diferencovaných (Šlampa P. et al., 2021). Reakce tkáně může být zhoršena mechanickým nebo chemickým drážděním tkáně a pacienti musejí být dostatečně poučeni o opatřeních snižujících riziko rozvoje poradiační reakce zejména v oblasti kůže a sliznic. Projevy toxicity léčby zářením lze zmírňovat vhodnou podpůrnou léčbou.

3.2 Pozdní toxicita

Pozdní toxicita po radioterapii se rozvíjí s odstupem měsíců nebo let a představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny, které se v průběhu času zhoršují a výrazně narušují kvalitu života – proto je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie.

Projevy vznikají na podkladě změn v parenchymu, poruch pojivové tkáň (fibroprodukce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy (Joiner M.C. et al., 2019, De Ruysscher D. et al., 2019). Tkáň zodpovědné za rozvoj pozdních nežádoucích účinků jsou označovány jako **typ F (flexibilní)**, v nichž se neodlišují proliferující a funkční buňky – buňky mohou zastávat tyto role dle okolností (vazivová nebo nervová tkáň).

Důležitou roli v rozvoji pozdních změn hraje změna endotelu drobných cév, což vede k omezenému přísunu živin a kyslíku a následnému rozvoji atrofie parenchymu orgánů. V cévní struktuře často dochází k rozvoji teleangiektázií, které mohou vést v oblasti sliznic nebo v mozku ke zvýšenému riziku krvácení, ale v jiných lokalitách mají pouze kosmetický efekt (kůže).

V důsledku změny diferenciaci fibroblastů vznikají fibrózy podkoží a další fibrotické změny v ozářeném objemu. Dalšími projevy pozdní toxicity jsou: suchost sliznic, dysfagie,

hypothyreosa, snížení sluchu, sterilita, sraštění močového měchýře, radionekróza (CNS, skelet), stenózy, ulcerace, píštěle, kognitivní deficit po ozáření CNS (zejména některých oblastí – hippocampus), neuropatie, osteoporóza a další (Šlampa P. et al., 2021). Během sledování pacientů po léčbě by měly být tyto projevy aktivně vyhledávány a včas zmírňovány vhodnou podpůrnou léčbou.

Doporučené postupy pro indikace k radioterapii i samotné plánování léčby v konkrétních případech má být vždy vedeno tak, aby přínos léčby pro pacienta převyšoval rizika nežádoucích účinků, zejména pozdních, které dlouhodobě nepříznivě ovlivňují kondici a kvalitu života pacienta.

3.3 Patofyziologie toxicity radioterapie

Frakcionační schéma radioterapie je stanoveno se záměrem předcházet akcelerované repopulaci nádorových buněk, což zároveň vysvětluje načasování reakcí zdravých tkání a procesy regenerace těchto tkání po ozáření. První minuty po ozáření vzrůstají ve tkáních hladiny bioaktivních molekul, které indukují v submukóze zánětlivý proces (De Ruyscher D. et al., 2019). Jedná se zejména o kaskády prozánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF – tumor necrosis factor, interleukiny – IL-6, IL-1) nebo růstové faktory fibroblastů (TGF – transforming growth factor). Dále stoupá permeabilita kapilár, což umožňuje přestup imunitních buněk (neutrofilů, makrofágy) (King SN et al., 2016). Proliferace kmenových buněk klesá a v důsledku akumulace poradiačního poškození dochází k defektu epitelu. Tyto děje navíc suprimují rozpoznání zánětu a inhibují regeneraci epitelu. Zdravé tkáně jsou též ovlivněny kyslíkovými radikály a dalšími reaktivními formami kyslíku (ROS – reactive oxygen species), jež ve tkáních vznikají v důsledku působení ionizujícího záření. Rychlý nárůst ROS vede k nerovnováze antioxidantních mechanismů a k vystavení buněčných struktur vlivu ROS – dochází k oxidativnímu poškození (King SN et al., 2016, Wei J. et al., 2019).

Pozdní nežádoucí účinky, které vznikají jako důsledek akutní toxicity, jež přechází do chronických změn, se nazývají **konsekvenční pozdní změny**. Vznikají obvykle ve tkáních se smíšeným uspořádáním, které vykazují charakteristiky hierarchického i flexibilního uspořádání, a jsou ovlivněny zejména celkovou dobou léčby (King SN et al., 2016). Předpokládá se, že tyto efekty vznikají z důvodu opožděné reepitalizace a přetrvávajícího porušení slizniční bariéry v důsledku akutních poradiačních změn, což omezuje odolnost vůči

infekci nebo jinému dráždění tkáně. Cytokiny produkované během akutní reakce aktivují další imunitní buňky secernující faktory ovlivňující následně i rozvoj pozdních změn ve tkáních.

Oproti tomu změny ve tkáních, které závisejí přímo na expozici tkání ionizujícímu záření, jsou označovány jako **generické pozdní změny**. Jsou významně ovlivněny frakcionačním schématem a nesouvisejí s akutní toxicitou. Jak již bylo zmíněno, narušení chování buněk indukují nespecifické fibrotizující změny, které poté vedou k abnormalitám ve funkci orgánů (King SN et al., 2016). Dalším příkladem tohoto typu efektu je poradiační neuropatie, která hraje v oblasti hlavy a krku významnou roli v rozvoji nervosvalových dysfunkcí.

Nejčastějšími patofyziologickými mechanismy v rámci rozvoje pozdní toxicity je progresivní akumulace kolagenu, trvalé narušení struktury vaziva, změny mikrovaskulatury, produkce profibrotických růstových faktorů a ztráta elasticity (atrofie) (King SN et al., 2016). Tyto situace vznikají, pokud selžou obvyklé mechanismy regulace tvorby vaziva, navíc mohou přestavbové procesy expandovat přes tkáňové kompartmenty a postihovat okolní svaly a nervy. Ionizující záření způsobuje genetické abnormality, v jejichž důsledku je změněna regenerace buněk pozdně reagujících tkání (fibroblasty, myocyty, endotel) – ve tkáních se tvoří hustá vazivová síť. Podle závěrů výzkumů se zdá, že fibroblasty po ozáření nepodléhají senescenci, ale nadále vykazují zvýšenou proliferaci, morfologické atypie a zvýšené ukládání nezralých kolagenních vláken, která jsou chaoticky uspořádána (King SN et al., 2016).

Tyto typy reakcí jsou ovlivněny absorbovanou dávkou záření a celkovým objemem ozářených tkání. Probíhají výzkumy za účelem identifikace genetických predispozic k rozvoji těchto změn fibroblastů a dalších tkání účastnících se na rozvoji pozdní toxicity po ozáření.

3.4 Faktory ovlivňující nežádoucí účinky radioterapie

Rozvoj pozdních nežádoucích účinků je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu, aplikovanou dávkou i faktory souvisejícími s multimodální léčbou – kombinace s pooperačními změnami nebo akcentace změn při konkomitantní chemoterapii.

Frakcionační schéma, tedy velikost jednotlivé dávky a uplatnění časového faktoru, ovlivňuje rozvoj časných i pozdních nežádoucích účinků. Pro rozvoj akutní reakce je zásadní počet frakcí a celková doba léčby, ale pro pozdní reakce je určující spíše velikost jednotlivé dávky – pozdně reagující tkáně jsou významněji poškozeny vyšší jednotlivou dávkou záření (Joiner M.C. et al., 2019).

Svou roli hraje též délka aplikace jednotlivé frakce radioterapie – u brachyterapie se tedy jedná o rozdílný dávkový příkon, u technik zevní radioterapie může mít odlišný efekt délka

jednotlivé frakce daná rozdílnými technikami aplikace léčby – modulace svazku za účelem tvarování složitého objemu vede k prodloužení doby aplikace jednotlivé frakce. Při experimentech in vitro byla zaznamenána nižší biologická účinnost při delší době aplikace, což však nebylo prokázáno v běžné praxi (Šlampa P. et al., 2021).

Rozvoj toxicity ovlivňuje též zvolená technika záření a parametry ozařovacího svazku – při plánování je tedy nezbytné zohledňovat přínos a rizika léčby při hodnocení DVH a při rozhodování o nejvhodnějším způsobu provedení radioterapie.

Individuální citlivost k ionizujícímu záření je nadále velmi obtížně odhadnutelná, protože nejsou známy spolehlivé biomarkery vyšší sensitivity zdravých tkání. Ovlivnění radiosenzitivity je dokumentováno u poruch mechanismů opravy DNA a u mutací genů účastnících se reparace DNA (Bouffler S.D., 2016, Christiakov D.A. et al., 2008, Lohynská R. et al., 2022). Většina radiosenzitivních syndromů spojených s mechanismy reparace DNA je autozomálně recesivně dědičná; příkladem jsou ataxia teleangiectasia, Nijmegenský syndrom lomivosti, xeroderma pigmentosum a další. Radioterapie je u většiny homozygotních pacientů s recesivními radiosenzitivními syndromy kontraindikována. Asymptomatictí heterozygoti mohou mít zvýšené riziko vzniku nádorů a u malé části pacientů existuje i mírně zvýšené riziko intolerance léčby zářením, nicméně indikaci k radioterapii tyto skutečnosti nelimitují. Vysoké riziko sekundárních malignit po radioterapii je kontraindikací adjuvantního ozařování u Liova-Fraumeniho syndromu (Heymann S. et al., 2010, Lohynská R. et al., 2022).

3.5 Toxicita radioterapie v oblasti hlavy a krku

V průběhu radioterapie na oblast hlavy a krku je hodnocena akutní toxicita léčby zejména v oblasti kůže, sliznic, slinných žláz, hrtanu, polykacích cest, dále hematologická toxicita, případně též projevy v oblasti očí a uší – dle rozsahu cílového objemu. Pozdní nežádoucí účinky pozorujeme v oblasti kůže, podkoží, sliznic, hrtanu, případně i míchy, mozku nebo očí.

3.5.1 Kůže

Kožní reakce se rozvíjí u většiny pacientů ozařovaných pro karcinomy hlavy a krku. Nejmírnějším stupněm reakce je erytém způsobený intermitentní vazodilatací. Další změny se obvykle objevují v důsledku narušení rovnováhy diferenciací buněk ionizujícím zářením – vzniká edém, zvýšená citlivost, posléze suchá deskvamace a později vlhká deskvamace,

někteří pacienti uvádějí svědění (Šlampa P. et al., 2021). Kožní reakce bývá výraznější v oblastech s vyšším třením a v kožních záhybech, kde snadno dochází k zapáře. Nástup projevů odpovídá tempu obnovy kožních buněk a obvykle nastává přibližně ve 3. týdnu léčby. Reakce doznívá 1-2 týdny po radioterapii a k zahojení většinou dochází do 2-3 týdnů po ukončení léčby (De Ruyscher D. et al., 2019). Hyperpigmentace může v ozařované oblasti přetrvávat i delší dobu. Závažnou komplikací je poradiační ulcerace kůže, která je však v současné době vidána vzácně.

Chronická radiační dermatitida je způsobena zejména poruchami regulace prozánětlivých a profibrotických cytokinů. Změny zahrnují hyperpigmentaci nebo hypopigmentaci kůže, ztrátu kožních adnex (mazové žlázy, vlasové folikuly, ochlupení) nebo ztrátu kožní struktury. Dochází k depleci tukové tkáně a ke zvýšené tvorbě kolagenních vláken, což vede k fibróze podkoží – častému projevu pozdních změn po ozáření. Vaskulární poškození se projevuje ve formě teleangiektázií v ozařované oblasti. Projevy poškození se vyvíjejí v čase a postupně se mohou zhoršovat. Závažnou chronickou komplikací může být vznik kožního vředu (Wei J. et al., 2019).

3.5.2 Dutina ústní a sliznice polykacích cest

Mukositida ústní sliznice a polykacích cest je nejčastějším projevem toxicity při ozařování hlavy a krku, přičemž rozsah postižení je dán velikostí cílových objemů a tím daným rozsahem ozářených sliznic. Podání konkomitantní chemoterapie obvykle intenzitu obtíží zhoršuje. Mukositida se projevuje zpočátku zarudnutím sliznic, později zánětlivými defekty krytými pablánou. Bývá provázena sníženým vnímáním chuti v důsledku ztráty buněk i xerostomie (Trott K.R. et al., 2012). U závažnějších forem dochází ke krvácivým projevům. Maximum obtíží nastává obvykle ve 3.-4. týdnu frakcionované radioterapie. Mukositida znesnadňuje nebo zcela znemožňuje příjem dostatečného množství stravy a tekutin, proto je v případech, kdy se očekává výraznější slizniční reakce, zajištěn nutriční přístup ještě před zahájením léčby – většinou pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie. Důležitou prevencí vážnějších forem mukositidy je správná péče o chrup a dutinu ústní. Kovové zubní výplně a implantáty akcentují reakci přiléhající bukalní sliznice a v indikovaných případech lze využít retraktory k oddálení těchto struktur (Šlampa P. et al., 2021).

Chronické změny sliznic se projevují s odstupem po léčbě ve formě slizniční atrofie, teleangiektázií, v krajních případech rozvojem ulcerací nebo píštělí (Šlampa P. et al., 2021).

Projevy pozdní toxicity sliznic jsou úzce spojeny s poradiačně indukovanou sníženou tvorbou slin.

Mukositida polykacích cest a poradiační ezofagitida začíná většinou ve druhém týdnu ozařování a projevuje se poruchami polykání – pocit cizího tělesa, váznutí sousta. Proto je nezbytné přizpůsobit stravu a podávat spíše kašovitě nebo tekuté pokrmy. Závažnější ezofagitida může být spojena s kandidózou.

Chronické změny jícnu se mohou projevit dysmobilitou jícnu nebo i strikturou. Dilatace striktury bývá dobře účinná u většiny pacientů s těmito projevy (Šlampa P. et al., 2021).

3.5.3 Slinné žlázy

Slinné žlázy patří k radiosenzitivním orgánům. K úbytku produkce slin může docházet již po prvním týdnu frakcionovaného ozařování, ale přechodně může dojít v tomto období i k nadměrnému slinění. Výrazněji se snížená tvorba slin projevuje většinou až po několika týdnech radioterapie.

Po ozáření dochází ve slinných žlázách ke ztrátě buněk i sekrečních granul a k atrofii žlázy, což vede k redukci tvorby slin. Smrštění příušních a submandibulárních žláz během radioterapie a v následujícím období byla potvrzena výzkumy, přičemž míra zmenšení žláz byla spojena se střední dávkou na tyto žlázy (Wu V.W.C., Leung K.Y., 2019). Byla však publikována řada radiobiologických modelů, které ukázaly silnější prediktivní význam dávky na konkrétní část příušní žlázy, kde je vyšší zastoupení kmenových buněk (van Luik P. et al., 2015), nebo význam strmosti spádu dávky v oblasti parotidy (Buettner et al., 2012) pro rozvoj xerostomie po ozáření. I výsledky dalších radiobiologických výzkumů s využitím radiomiky a strojového učení podporují prostorový vztah dávky a účinku v oblasti příušních žláz (Beetz I. et al., 2012, Gabrys H.S. et al., 2018, Sheikh K. et al., 2019), ale pro ověření těchto skutečností a vývoj spolehlivého radiobiologického modelu by bylo třeba provést rozsáhlejší studii (Rancati T., Fiorino C., 2019, Carbonara R. et al., 2021).

Sliny produkované žlázou s poradiačním poškozením mohou mít jiný obsah účinných složek, což ovlivňuje trávicí procesy i prostředí v dutině ústní. Rozsah poškození slinných žláz lze posuzovat podle změn v morfologii tkáně během radioterapie a objektivně podle rychlosti průtoku slin (sialometrie).

Chronická poradiační xerostomie je způsobena jednak ztrátou serózní produkce příušních slinných žláz, ale také snížením tvorby mucinové složky slin z ostatních slinných žláz, která

je klíčová pro hydrataci sliznic a udržení slizniční bariéry (Trott K.R. et al., 2012). Tyto obtíže výrazně zhoršují kvalitu života po radioterapii.

Maximální šetření slinných žláz je tedy jedním ze základních pravidel správného plánování radioterapie v oblasti hlavy a krku – přijatelná radiační zátěž ($D_{mean} < 26$ Gy) (Bentzen S.M. et al. 2010, Marks L.B. et al., 2010) slinných žláz umožňuje obnovu jejich funkce po radioterapii. Ochrana slinných žláz však musí být vždy v rovnováze s požadavky na správné pokrytí cílových objemů, aby nedošlo k riziku menšího efektu léčby zářením. Bylo totiž reportováno, že při střední dávce na parotidy pod 20 Gy může stoupat riziko recidivy nádoru (Kreps S., Berges O. et al., 2016).

3.5.4 Poruchy polykání (dysfagie)

Polykání je mechanismus, který slouží k transportu potravy z dutiny ústní přes hltan do jícnu. Skládá se ze tří částí – první fáze je ovládána vůlí a dochází při ní k vědomému posunu sousta dozadu k měkkému patru. Tím jsou podrážděny mechanoreceptory a je aktivována další fáze – faryngeální, bez volní kontroly. V této fázi je měkké patro vytaženo vzhůru, palatofaryngeální oblouky se k sobě přiblíží, čímž je zajištěn průchod pouze dobře rozmělněné stravy, reflexně je zastaveno dýchání a hlasivkové vazy utěsní hlasovou štěrbinu. Současně je larynx zvedán vzhůru a ventrálně, epiglottis je překlopena přes vstup do laryngu, který je tak uzavřen. Elevace laryngu a současná relaxace horního jícnového svěrače vedou k rozšíření vstupu do jícnu, kam je transportováno sousto peristaltickou vlnou svalů hltanu. Následuje poslední fáze polykání – peristaltika jícnu posunuje sousto dále do žaludku, kam se sousto dostane po relaxaci dolního jícnového svěrače (Guyton, A.C., Hall J.E., 2006).

Polykání může být po ozařování narušeno více mechanismy – zejména otokem tkání, fibrotickými a neuropatickými změnami. Akutní dysfagie během ozařování bývá zapříčiněna hlavně mukositidou a otokem tkání, což jsou však změny, které se v řádu týdnů nebo měsíců po ozařování upraví (Hutcheson K.A. et al., 2012, Trott K.R. et al., 2012).

Pozdní dysfagické obtíže jsou způsobeny spíše neuropatií a fibrózou tkání v oblasti polykacích svalů oropharyngu a laryngu. Tyto změny naruší soulad polykacích pohybů a jsou považovány za hlavní příčinu dlouhodobých obtíží s polykáním u pacientů po ozařování hlavy a krku (Hutcheson K.A. et al., 2012, Trott K.R. et al., 2012). Předpokládá se, že pozdní dysfagické obtíže po ozařování vznikají formou konsekvencí i generických pozdních změn (King SN et al., 2016). Akutní toxicita (mukositida, xerostomie) signifikantně koreluje s dysfagickými obtížemi manifestujícími se s odstupem 6-12 měsíců po léčbě (King SN et al.,

2016) – mechanismus konsekvenční toxicity. Dysfagie, které se projevují s odstupem více let po léčbě, nemusí odpovídat časným symptomům – jedná se tedy o tzv. generickou toxicitu. V důsledku poradiačních změn bývají často alterovány jednotlivé submechanismy polykacího aktu – elevace laryngu, pohyby epiglottis, retrakce baze jazyka, kontrakce pharyngu, pohyby jazyky (Hutcheson K.A. et al., 2012).

V závažnějších případech způsobují dysfagické obtíže dlouhodobou závislost pacientů na PEG a představují riziko penetrace stravy do dýchacích cest nebo aspirace a souvisejících komplikací, zejména aspirační pneumonie.

V rámci hodnocení obtíží s polykáním lze využít buď systémy pro subjektivní hodnocení toxicity radioterapie (viz kap. 3.6) nebo objektivní nástroje – vyšetření polykacího aktu s modifikovaným bariem (Modified Barium Swallow – MBS) nebo endoskopické metody (Fibreoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing – FEES) (Rancati T., Fiorino C., 2019, Hutcheson K.A. et al., 2012).

Je doporučeno pokoušet se redukovat dávky na rizikové orgány podílející se na polykání, nicméně prioritu by mělo mít správné pokrytí cílových objemů, protože neexistují zcela jednoznačná data potvrzující benefit pacientů při šetření uvedených rizikových struktur (Rancati T., Fiorino C., 2019). Doporučené dose constraints pro střední dávky (Dmean) na orgány: constrictor pharyngis pod 60 Gy, lépe pod 50 Gy, larynx pod 50 Gy, lépe pod 40 Gy, přední část ústní dutiny pod 30 Gy, hlasivky pod 20 Gy, krční jícen a horní jícnový svěrač pod 50 Gy, lépe pod 40 Gy, šetření kontralaterální příušní žlázy dle kritérií (Rancati T., Fiorino C., 2019).

3.5.5 Sliznice horních dýchacích cest

Na sliznici nosu, paranasálních dutin a průdušnice dochází k poradiační reakci podobně jako v dutině ústní, ale tyto sliznice jsou radiorezistentnější. Reakce zde tedy nebývá tak výrazná. V laryngu se může při ozařování rozvinout edém nebo perichondritida. Na podkladě komplexních změn laryngu a ostatních struktur důležitých pro hlas může po radioterapii docházet ke změně hlasu (Šlampa P. et al., 2021) – dysfonii, což má velký vliv na kvalitu života pacienta.

3.5.6 Štítná žláza

Po ozařování na oblast hlavy a krku může dojít s odstupem měsíců nebo let k rozvoji hypothyreosy, zejména při expozici štítné žlázy dávám vyšším než 40 Gy. Hypothyreosa

nastupuje pozvolna a často bývá podceněna. Proto je důležité sledovat parametry štítné žlázy u pacientů po léčbě zářením na oblast krku a včas tuto komplikaci odpovídajícím způsobem dovyšetřit a léčit (Srikantia N. et al., 2011).

3.5.7 Mozek a mícha

Oblast mozku a míchy je díky možnostem moderních technik radioterapie při ozařování hlavy a krku většinou velmi dobře chráněna. Poradiační změny v této oblasti jsou tedy v těchto orgánech spíše raritní. Změny v mozku a míše jsou zapříčiněny dvěma způsoby – změny po 6-18 měsících vznikají na podkladě demyelinizace nebo nekrózy bílé hmoty, ale pozdější následky s odstupem 1-4 let vznikají na podkladě poradiační vaskulopatie.

Případné změny se projevují obvykle ve formě somnolence, únavy, nebo poklesu kognitivních funkcí. Vaskulární změny mohou zvyšovat riziko cévní mozkové příhody (Šlampa P. et al., 2021). Po ozařování vzácně dochází i k sekundárním malignitám (meningiomy), k radionekróze nebo k hypopituitarismu (po ozařování v oblasti nosohltanu).

V míše se může vyvinout akutní myelopatie způsobená přechodnou demyelinizací při inhibici proliferace oligodendrocytů (Šlampa P. et al., 2021). V oblasti krční páteře vzniká typická nosologická jednotka Lhermitteův syndrom, který se projevuje parestheziemi nebo záškuby vyzařujícími z krku do horních končetin a trvajících v řádu vteřin nebo minut. Tyto příznaky jsou většinou vyvolány určitými aktivitami – předklon, chůze po tvrdém povrchu apod. Tyto projevy obvykle spontánně vymizí asi do 6 měsíců po ozařování (Šlampa P. et al., 2021). Závažné poškození míchy může vést k transverzální lézi míšní, ale při dodržení přijatelného dávkového zatížení míchy je pravděpodobnost těchto následků mizivá.

3.5.8 Periferní nervy

Periferní nervy nejsou tak citlivé k vlivům ionizujícího záření jako centrální nervový systém. Dávka 60 Gy zde vede k závažnému poškození v méně než 5 % (Šlampa P. et al., 2021). Nejčastěji bývá v radioterapii zvažována dávka na plexus brachialis, jehož poškození vyššími dávkami záření se může projevit plexopatií – sensoricko-motorickým deficitem rozvíjející se s latencí měsíců až let. Tato porucha je ireverzibilní a léčena pouze symptomaticky.

3.5.9 Kostí a chrupavky

Po expozici záření se v kostech rozvíjí osteopénie – snížení kostní hmoty, které může vést ke vzniku fraktur nebo defigurací kloubů. Za rizikovou je považována dávka nad 50 Gy,

osteopénie, léčba kortikoidy, vyšší věk a ženské pohlaví (Šlampa P. et al., 2021, Drbohlavová T. et al., 2022).

Častou komplikací radioterapie je vznik zubního kazu – příčinou je jednak poškození struktury zubu, kdy je narušena přechodná zóna mezi dentinem a sklovinou, ale také nepřímé poškození při xerostomii a změně ústního mikroprostředí (Šlampa P. et al., 2021).

Osteoradionekróza vzniká spíše v dolní čelisti, což je dáno chudším cévním zásobením ve srovnání s horní čelistí. Jedná se o oblast nekrotické kosti v ozařovaném místě, kde nedochází ke zhojení v řádu měsíců. Rizikovými faktory pro vznik této příhody je vaskulární poškození a infekce v dutině ústní při změně mikroflóry. Projevuje se bolestí, otokem, trismem, často pískání, obnažením kosti nebo frakturou. Tento stav tedy výrazně narušuje kvalitu života pacienta po léčbě a je snaha snižovat riziko této komplikace nízkou dávkou na kost, sanací chrupu a parodontu před zahájením radioterapie a dobrou péčí o dutinu ústní během ozařování i po ukončení léčby.

3.5.10 Lymfatický systém

Po ozařování může docházet k okluzi lymfatických cest na podkladě účinku záření nebo následkem fibrotických změn ve tkáních s následnou kompresí lymfatických cév. Důsledkem těchto změn je rozvoj lymfedému obličeje a krku. Riziko je zvýšeno při adjuvantní radioterapii po operacích, jejichž součástí byla i lymfadenektomie. Léčba je komplexní, ale v oblasti hlavy a krku je využití některých léčebných postupů problematické.

3.5.11 Vliv pozdní toxicity radioterapie na kvalitu života pacientů

Definice kvality života (QoL – Quality of Life) je poměrně nesnadná – zahrnuje nejen pocit fyzického zdraví a nepřítomnost symptomů nemoci či léčby, ale i psychickou kondici, společenské uplatnění, nenarušené rodinné vztahy, náboženské a ekonomické aspekty. Světová zdravotnická organizace (WHO – World Health Organisation) definuje kvalitu života jako „subjektivní vnímání vlastní životní situace ve vztahu ke kultuře a k systému hodnot, ve kterých daný člověk žije, a také ve vztahu ke svým cílům, očekáváním a starostem“. Bývá obvykle hodnocena dotazníky QLQ (Quality of Life Questionnaire) vyvinutými pracovní skupinou Quality of Life Group při EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorů) – obecný dotazník QLQ-C30 s rozšířením pro oblast hlavy a krku QLQ-H&N35. Překlad obou dotazníků do českého jazyka je validován a schválen pro klinické použití.

Radioterapie nádorů hlavy a krku ovlivňuje výrazně kvalitu života spojenou s nemocí (polykací funkce, suchost sliznic), ale i v obecné rovině (fyzické zdraví, psychosociální aspekty) (Langendijk J.A. et al., 2008, De Ruyscher D. et al., 2019). Kvalita života pacientů bývá ve studiích s nádory hlavy a krku sice často zkoumána, ale jen menšina se zabývala podrobněji vlivem projevů toxicity na kvalitu života.

V souboru 425 pacientů bez progresu po léčbě radioterapií (Langendijk J.A. et al., 2008) byl vyhodnocován vliv šesti různých typů pozdní toxicity na kvalitu života pacientů. Největší vliv měla dysfagie, následovaná xerostomií. Byl sledován časový vývoj ovlivnění kvality života těmito symptomy s odstupem 6, 12, 18 a 24 měsíců po léčbě. Vliv xerostomie byl relativně nízký v prvních 18 měsících a poté ve 24 měsících výrazně vzrostl. Vliv dysfagie byl nejvyšší ve 12 měsících po léčbě a poté klesal v 18 i ve 24 měsících. Dysfagie měla větší vliv na QoL než xerostomie v prvních 18 měsících a ve 24 měsících byl vliv obou těchto toxicit srovnatelný (Langendijk J.A. et al., 2008).

V souboru 1083 pacientů po léčbě radioterapií pro karcinom hlavy a krku byl potvrzen nejsilnější vliv snížení kvality života z důvodu problémů s mluvením a pro celkové vyčerpání, přičemž xerostomie nebo obtíže s udržení váhy prokázaly menší vliv na QoL (van der Laan H.P. et al., 2021).

V souboru 859 pacientů po léčbě radioterapií pro karcinom hlavy a krku bylo provedeno prospektivní hodnocení nežádoucích účinků dotazníkovým šetřením (Van den Bosch L. et al., 2021). Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle lokalizace a pokročilosti nádoru. Na podkladě tohoto výzkumu byly podrobně zmapovány vzorce rozvoje symptomů v závislosti na odstupu od léčby a rozsahu ozařovaného objemu včetně ovlivnění kvality života. Byl potvrzen vzestup závažnosti symptomů během ozařování následované postupnou úpravou stavu během následujících dvou let. Obecně nižší závažnost symptomů byla prokázána v podskupině pacientů s časným karcinomem laryngu.

3.6 Hodnocení nežádoucích účinků

Vyhodnocování nežádoucích účinků radioterapie je důležité u jednotlivého pacienta i v rámci populace, díky čemuž je možné získat kumulativní pohled na toxicitu léčebných metod a posuzovat i související efekty jako sociální oddělenost, pracovní neschopnost a další faktory ovlivňující dlouhodobě kvalitu života (Šlampa P. et al., 2021). Nežádoucí účinky je vhodné hodnotit v pravidelných intervalech s přihlédnutím k typu toxicity – akutní toxicita během léčby se může rychle měnit a vyžaduje časté kontroly, zatímco pozdní projevy se vyvíjejí

pomaleji a obvykle postupně progredují. Některé pozdní účinky se mohou rozvinout s velkým časovým odstupem po léčbě – např. kardiovaskulární choroby nebo sekundární malignity, a k získání validního přehledu o těchto velmi pozdních efektech je třeba pečlivé dlouhodobé sledování (Šlampa P. et al., 2021).

K hodnocení akutní a pozdní toxicity jsou využívány zavedené systémy: dle RTOG (Skupina pro radiační terapii a onkologii – Radiation Therapy and Oncology Group)/EORTC (Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorů – European Organisation for Research and Treatment of Cancer), což jsou specifická kritéria pro hodnocení poradiačních reakcí, dále CTCAE (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky – Common Terminology Criteria for Adverse Events) vytvořená organizací National Cancer Institute (NCI) – jedná se o univerzální systém hodnocení jakékoli léčby. Dalšími systémy je klasifikace dle WHO nebo LENT/SOMA systém (Late Effects of Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic) vytvořený pro hodnocení pozdní toxicity onkologických léčebných postupů.

V předkládané práci byla využívána kritéria dle RTOG (Cox et al., 1995):

Akutní poradiační morbidita – kritéria hodnocení dle RTOG:

Kůže

- 0* - beze změny
- I* - lehký erytém / epilace / suchá deskvamace / snížené pocení
- II* - nápadný erytém / nesplyvající vlhké deskvamace kůže / mírný edém
- III* - splyvající vlhké deskvamace podkoží / větší edém
- IV* - ulcerace, krvácení, nekróza

Sliznice

- 0* - beze změny
- I* - erytém / mírná bolest nevyžadující analgetika
- II* - nesplyvající mukositis ± se sero-sanguilentní produkcí) ± střední bolest vyžadující slabší analgetika
- III* - splyvající fibrinózní mukositis ± velká bolest vyžadující silná analgetika
- IV* - ulcerace, krvácení, nekróza

Oči

- 0* - beze změny
- I* - lehká konjunktivitida ± nastříknutí sklér / zvýšené slzení
- II* - střední konjunktivitida ± keratitida vyžadující medikaci / snížené slzení vyžadující aplikaci umělých slz / zánět duhovky (iritis) s fotofobií
- III* - těžká keratitida s ulcerací rohovky / objektivní snížení rozlišovací schopnosti oka nebo zorného pole / akutní glaukom / panophthalmitis
- IV* - ztráta zraku (jedno- nebo oboustranná)

Uši

- 0* - beze změny
- I* - lehká zevní otitis s erytémem, pruritus, suchá deskvamace nevyžad. medikaci. Audiogram beze změn.
- II* - střední zevní otitis vyžadující lokální medikaci / otitis media / lehké zhoršení sluchu
- III* - těžká zevní otitis s vlhkou deskvamací / sympt. zhoršení sluchu / tinnitus (nesouvisející s medikací)
- IV* - hluchota

Slinné žlázy

- 0* - beze změny
- I* - lehká suchost v ústech / mírně hustší sliny ± lehké pachutě (zejm. kovová pachutě)
- II* - střední až úplná suchost v ústech / husté lepkavé sliny / výrazné změny vnímání chuti
- III* - -----
- IV* - akutní nekróza slinné žlázy

Polykací cesty (Hltan + jícen)

- 0 - beze změny
- I - mírná dysfagie nebo odynofagie ± vyžadující slabší analgetika / vyžadující měkkou stravu
- II - střední dysfagie nebo odynofagie ± vyžadující silnější analg. / vyžadující kašovitou nebo tekutou stravu
- III - těžká dysfagie nebo odynofagie s dehydratací nebo úbytkem hmotnosti (>15% hmotnosti před léčbou) vyžadující výživu N-G sondou nebo parenterálně
- IV - kompletní obstrukce, ulcerace, perforace, fistula

Hrtan

- 0 - beze změny
- I - mírný nebo intermitentní chraptot / kašel nevyžadující antitussika / erytém sliznice
- II - trvalý chraptot (ale schopnost hlasu), uváděná bolest uší, bolesti v krku, nesplyvající fibrinózní exudát nebo mírný edém hlasivek nevyžadující silná analgetika / kašel vyžadující antitussika
- III - šepot, bolesti hrdla nebo uváděná bolest uší vyžadující silná analgetika / splyvající fibrinózní exudát, významný edém hlasivek
- IV - značná dyspnoe, stridor, hemoptýza / nutnost tracheostomie nebo intubace

Horní GIT

- 0 - beze změny
- I - nechutenství s ≤5% ztráty hmotnosti (proti stavu před léčbou) / nauzea nevyžadující antiemetika / břišní dyskomfort nevyžadující medikaci
- II - nechutenství s ≤15% ztráty hmotnosti / nauzea nebo zvracení vyžadující antiemetika / bolesti břicha vyžadující medikaci
- III - nechutenství s >15% ztrátou hmotnosti nebo nutnost výživy nasogastrickou sondou nebo parenterálně / bolest břicha i přes medikaci / hematemaze nebo meléna / subileus
- IV - ileus, subakutní nebo akutní obstrukce, perforace, krvácení z GIT vyžadující TRF

Dolní GIT včetně pánve

- 0 - beze změny
- I - častější stolice nebo změna kvality nevyžadující medikaci / rektál. dyskomfort nevyžadující analgetika
- II - příjem vyžadující medikaci, odchod hlenů nevyžadující pleny / rektální nebo břišní bolest vyžadující analgetika
- III - příjem vyžadující parenterální podporu / větší odchod hlenů nebo krve vyžadující pleny / subileus
- IV - ileus, subakutní nebo akutní obstrukce, fistula, perforace, krvácení z GIT vyžadující TRF

Plíce

- 0 - beze změny
- I - mírné symptomy nebo suchý kašel / námahová dušnost
- II - trvalý kašel vyžadující antitussika / dušnost při minimální námaze (ale ne v klidu)
- III - těžký kašel nereagující na antitussika nebo dušnost v klidu / klinické nebo radiologické známky akutní pneumonitidy / intermitentní oxygenoterapie nebo kortikosteroidy
- IV - těžká respirační insuficience / trvale kyslík nebo umělá ventilace

Močový trakt

- 0 - beze změny
- I - frekvence nebo nocturie 2x častější proti výchoz. stavu / dysurie nebo urgencye nevyžadující medikaci
- II - frekvence nebo nocturie (interval >1 hod) / dysurie, urgencye nebo spasmy vyžadující medikaci
- III - frekvence s urgencí a nocturie (interval <1 hod) / dysurie, pánevní bolest nebo spasmy vyžadující silná analgetika / větší hematurie ± sraženiny
- IV - hematurie vyžadující TRF / akutní obstrukce moč. měch. ne z důvodu sraženin / ulcerace nebo nekróza

Srdce

- 0 - beze změny
- I - asymptom. změny EKG nebo perikardu bez vztahu ke jiným onemocněním srdce
- II - symptom. změny EKG a radiologické známky srdečního selhávání (městnání) nebo onemocnění perikardu / nevyžadující specifickou léčbu
- III - srdeční selhávání (městnání), angina pectoris, onemocnění perikardu reag. na léčbu
- IV - srdeční selhávání (městnání), angina pectoris, onemocnění perikardu, arytmie nereag. na neinvazivní léčbu

CNS

- 0 - beze změny
- I - plně funkční stav (schopen práce), malá neurolog. symptomatologie, nevyžadující medikaci
- II - neurolog. symptomatologie umožňující ambulantní léčbu, ± kortikosteroidy nebo antikonvulziva
- III - neurolog. symptomatologie vyžadující hospitalizaci
- IV - vážné neurolog. postižení. vč. paralýzy, kóma nebo křeče >3x týdně nereag. na medikaci, nutná hospitalizace

Krvetvorba

- | | | | | | |
|-----|-------------|------------------------|-----------|-----------------|-------------------------------|
| 0 | leu ≥ 4,0 | neutro ≥ 1,9 | Hb > 110 | hct ≥ 32 | plt > 100 |
| I | leu 3-4 | neutro 1,5-1,9 | Hb 95-110 | hct 28-32 | plt 75-100 |
| II | leu 2-3 | neutro 1,0-1,5 | Hb 75-95 | hct ≤ 28 | plt 50-75 |
| III | leu 1,0-2,0 | neutro 0,5-1,0 | Hb 50-75 | hct - nutná TRF | plt 25-50 |
| IV | leu < 1,0 | neutro ≤ 0,5 nebo seps | Hb ---- | hct ---- | plt < 25 nebo spont. krvácení |

Pozdní poradiační morbidita – hodnocení dle RTOG

Kůže

- 0 - beze změny
- I - mírná atrofie / pigmentové změny / částečná ztráta ochlupení
- II - splyňující atrofie / mírné teleangiektázie / úplná ztráta ochlupení
- III - značná atrofie / velké teleangiektázie
- IV - ulcerace

Podkožní tkáň

- 0 - beze změny
- I - mírná indurace (fibróza) a ztráta podkožního tuku
- II - střední (ale asymptomatická) fibróza / mírné svrštění v ozař. poli <10 % v podélném rozměru
- III - těžká fibróza a ztráta podkožních tkání / značné svrštění v ozař. poli >10 % v podélném rozměru
- IV - nekróza

Sliznice

- 0 - beze změny
- I - mírná atrofie a suchost
- II - střední atrofie a teleangiektázie, střední suchost
- III - těžká atrofie a úplná suchost / těžké teleangiektázie
- IV - ulcerace

Slinné žlázy

- 0 - beze změny
- I - lehká suchost v ústech / dobrá odpověď na stimulaci
- II - střední suchost v ústech / špatná odpověď na stimulaci
- III - úplná suchost v ústech / žádná odpověď na stimulaci
- IV - fibróza

Mícha

- 0 - beze změny
- I - lehký L'Hermitteův syndrom
- II - těžký L'Hermitteův syndrom
- III - objektivní neurologický nález v / pod úroveň ozařované oblasti
- IV - mono-, para-, kvadruplegie

Mozek

- 0 - beze změny
- I - mírná bolest hlavy / lehká letargie
- II - střední bolest hlavy / velká letargie
- III - velká bolest hlavy / těžká CNS dysfunkce (částečná ztráta síly nebo dyskinézie)
- IV - křeče nebo paralýza / kóma

Oči

- 0 - beze změny
- I - asymptomatická katarakta / malá ulcerace rohovky nebo keratitis
- II - symptomatická katarakta / střední ulcerace rohovky / mírná retinopatie nebo glaukom
- III - těžká keratitis / těžká retinopatie nebo odloučení sítnice / těžký glaukom
- IV - panophthalmitis / slepota

Hrtan

- 0 - beze změny
- I - chrapot / lehký edém hlasivek
- II - střední edém hlasivek / lehká chondritida
- III - těžký edém hlasivek / těžká chondritida
- IV - nekróza

Plíce

- 0 - beze změny
- I - asymptom. nebo mírné symptomy (suchý kašel) / lehké radiografické známky
- II - stř. symptom, fibróza n. pneumonitida (velký kašel) / horečka (nižší) / splyňující radiografické známky
- III - těžká symptomatická fibróza nebo pneumonitida / velké radiografické změny
- IV - těžká respirační insuficience / trvalé kyslík nebo umělá ventilace

Srdce

- 0 - beze změny
- I - žádné n. mírné symptomy / občasné inverze T vlny a změny ST / sinus. tachykardie (v klidu >110)
- II - stř. angina pectoris při námaze / mírná perikarditida / norm. velikost srdce / trvalé inverze T vlny a změny ST / nízký RS komplex

- III - těžká angina pectoris / perikardiální výpotek / konstriktivní perikarditida / střední srdeční selhávání / rozšíření velikosti srdce / EKG abnormality
 IV - tamponáda / těžké srdeční selhávání / těžká konstriktivní perikarditida

Jícen

- 0 - beze změny
 I - mírná fibróza / lehké obtíže při polykání tuhé stravy / bez odynofagie
 II - neschopnost polykat tuhou stravu / normální polykání kašovitě stravy / může být indik. dilatace jícnu
 III - těžká fibróza / schopnost polykat pouze tekutiny / může být odynofagie / žádoucí dilatace jícnu
 IV - nekróza / perforace / fistula

Tenké / tlusté střevo

- 0 - beze změny
 I - mírný průjem / mírné křeče / stolice $\leq 5x$ d / lehká inkontinence nebo krvácení
 II - střední průjem n. kolika / stolice $> 5x$ d / masivní inkontinence n. odchod hlenu / intermit. krvácení
 III - ileus nebo krvácení vyžadující chirurgii
 IV - nekróza / perforace / fistula

Játra

- 0 - beze změny
 I - mírná letargie / nauzea, dyspepsie / lehce abnormální jaterní funkce
 II - střední symptomy / abnormální jaterní funkce / normální albumin v séru
 III - těžká jater. insuficience / vysoce abnormální jaterní funkce / nízký albumin v séru / edém nebo ascites
 IV - nekróza / hepatální kóma nebo encefalopatie

Ledviny

- 0 - beze změny
 I - přechodná albuminurie / bez hypertenze / mírné snížení ledvinných funkcí: urea 25-35, kreatinin 150-200, clearance kreatininu > 75 % normy
 II - přetrvávající střední albuminurie („2+“) / mírná hypertenze / bez anémie / střední snížení ledvinných funkcí: urea 35-60, kreatinin 201-400, clearance kreatininu 50-74 % normy
 III - těžká albuminurie / těžká hypertenze / trvalá anémie (Hb < 100) / těžké ledvinné selhání: urea > 60 , kreatinin > 400 , clearance kreatininu < 50 % normy
 IV - maligní hypertenze / uremické kóma / urea > 100

Močový měchýř

- 0 - beze změny
 I - lehká epiteliální atrofie / mírné teleangiektázie (mikroskopická hematurie)
 II - střední frekvence močení / mnohočetné teleangiektázie / intermitentní makroskopická hematurie
 III - velmi časté močení a dysurie / těžké mnohočetné teleangiektázie často s petechiemi / častá makroskopická hematurie / redukce kapacity měchýře pod 150 cm³
 IV - nekróza / svráštělý měchýř s kapacitou pod 100 cm³, těžká hemorrhagická cystitida

Kosti

- 0 - beze změny
 I - asymptom. / bez růstové retardace / snížená kostní denzita
 II - střední bolest nebo citlivost / růstová retardace / nepravidelná kostní skleróza
 III - těžká bolest nebo citlivost / úplné zastavení růstu kosti / denzní kostní skleróza
 IV - osteoradionekróza / spontánní fraktura

Klouby

- 0 - beze změny
 I - mírná ztuhlost kloubu / lehké omezení hybnosti
 II - střední ztuhlost / intermitentní nebo střední bolest kloubu / střední omezení hybnosti
 III - těžká ztuhlost kloubu / bolest s velkým omezením bolesti
 IV - nekróza / úplná fixace kloubu

4. RADIOBIOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ

Radioterapie je využívána v léčbě nádorů od počátku 20. století a vývoj této metody je spjat s rozvojem **radiobiologie** – vědního oboru zkoumajícího účinky ionizujícího záření na biologické systémy (Joiner M.C. et al., 2019). Na podkladě výzkumů i zkušeností z praxe byla stanovena základní frakcionační schémata ozařování a byly vyvinuty radiobiologické modely popisující léčebné účinky a reakce zdravých tkání. Znalost radiobiologických principů je nezbytná pro správné používání moderních technik léčby zářením, zejména při aplikaci vyšších jednotlivých dávek ionizujícího záření (kontrahované režimy, stereotaktické ozáření) nebo pro užití radioterapie v kombinaci s chemoterapií a dalšími modalitami onkologické léčby.

4.1 Radiobiologické modely – základní principy

Radiobiologické modely popisují vztah mezi dávkou ionizujícího záření, časem expozice a výsledným efektem. Historicky byly první modely postavené na izoefektivních křivkách popisujících vliv různých celkových dávek záření na kožní nádory a rozvoj toxicity okolní kůže. V dalších modelech byl již zohledněn počet frakcí záření, ale stále nebyla brána v úvahu odlišná radiosenzitivita různých typů tkání nebo nelineární vztah mezi dávkou a efektem.

Jednoduchou situací pro získání modelu je analýza ozářené buněčné kultury, kdy se sleduje podíl zbývajících klonogenních buněk po aplikaci určité dávky záření. Tento model předpokládá, že zásah jednoho citlivého cíle vede k buněčné smrti (**single-target, single hit inaktivace**), odvozuje se pomocí Poissonova rozdělení pravděpodobnosti a zobrazuje se ve formě exponenciální křivky. Tento průběh bývá pozorován u virů a bakterií, u lidských buněk byl znamenán jen u extrémně citlivých tkání a po použití silného záření (Nomiya T., 2013).

Další modely vycházejí z předpokladu, že se v buňce nachází několik cílových struktur a každá musí být zasažena, aby došlo k usmrcení buňky (**multi-target single hit inaktivace**). Křivka přežití buněk je tedy rozdělena na dvě části – v počáteční fázi je ploché tzv. raméno, kdy přibývá dávka, ale nedochází k usmrcování buněk, protože se plně uplatňují reparační mechanismy (Nomiya T., 2013). Teprve po vyčerpání kapacity těchto procesů křivka přechází do exponenciálního průběhu analogicky jako u první modelové situace. Tento model lze využít k popisu odpovědi nádorové tkáně na vyšší jednotlivé dávky užívané např. u

stereotaktického ozařování, ale nehodí se k popisu efektu dávek nižších než 2 Gy (Šlampa P. et al., 2021).

Uvedené modely pracující na principu zásahů a cílů odpovídají některým experimentálně zjištěným skutečnostem, nicméně u savčích buněk nebyly nalezeny uvedené specifické cíle, tj. určité velmi citlivé oblasti DNA. Spíše se jeví významnými všechny zlomy a následné opravy vláken DNA – k usmrcování buněk dochází i při nízkých dávkách a iniciální fáze křivky tedy není zcela plochá, ale má od počátku určitý sklon. Proto jsou v modelech kombinovány složky single-target a multi-target – tento způsob výpočtu se nazývá **dvoukomponentový model** (Zackrisson B., 1992). Výsledná křivka je tedy v jednodušším smyslu tvořena dvěma lineárními částmi, které do sebe plynule přecházejí, nicméně ani toto vyjádření správně neodpovídá zjištěným datům (Šlampa P. et al., 2021).

V 80. letech 20. století byl vyvinut **lineárně kvadratický model – LQ model** (Joiner M.C. et al., 2019). Ten vychází z poznatků, že vztah mezi dávkou, časem a projevy toxicity není lineární, a tak odlišuje akutní a pozdní toxicitu a jejich rozdílnou citlivost k výši jednotlivé dávky. Jedná se o nástroj vhodný ke kvantifikaci biologických účinků ionizujícího záření. Slouží především k výpočtu pozdní toxicity a je použitelný pro dávku na frakci v rozmezí přibližně 2-8 Gy. Tento model vychází z předpokladu, že ionizující záření vyvolává u části buněk letální poškození, zatímco u jiné skupiny buněk poškození subletální. Podíl letálně poškozených buněk (lineární komponenta – α) je přímo úměrný aplikované dávce, ale podíl subletálně poškozených buněk (kvadratická komponenta – β) je výrazně vyšší a je úměrný druhé mocnině aplikované dávky. Lineární komponentu lze popsat letálním vznikem biocentrických nebo prstenčitých chromozómů, což způsobí průlet jednoho elektronu zasáhnuvším dva přilehlé chromozómy. Kvadratická komponenta vychází z účinku dvou různých elektronů na přilehlé chromozómy. Parametry α a β charakterizují radiosenzitivitu tkání a LQ model pracuje s jejich poměrem α/β vyjadřujícím dávku, při níž jednozásahový (single-target, single hit inaktivace) i mnohózásahový (multi-target single hit inaktivace) mechanismus přispívají stejně k usmrcování buněk. Oproti dvoukomponentovému modelu neobsahuje LQ model žádnou lineární fázi v oblasti nízkých nebo vysokých dávek.

K porovnávání různých režimů slouží výpočty na podkladě zákonitostí LQ modelu. Jedná se buď o biologický ekvivalent dávky (BED) umožňující srovnávání účinnosti různých frakcionačních schémat, ale neposkytuje možnost porovnávání efektu na různé typy tkání. V praxi je proto více využíván další vztah odvozený od LQ modelu, a to výpočet **ekvivalentní dávky pro normofrakcionaci EQD₂** (Joiner M.C. et al., 2019).

$$\text{EQD}_2 = D \frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2}$$

EQD_2 = ekvivalentní dávka v Gy vztažená k normofracionaci á 2 Gy

D = celková dávka (Gy)

d = jednotlivá dávka (Gy)

α/β = parametr radiosenzitivity tkání

Tento koncept poskytuje prakticky dobře využitelnou pomůcku pro odhad akutní a pozdní toxicity různých frakcionačních schémat.

Pravděpodobnost kontroly nádoru (**TCP – Tumor Control Probability**) je vyjadřována matematickými vztahy zohledňujícími parametry vlastností nádorových buněk a ozařovacího plánu. Představuje pravděpodobnost kontroly nad tumorem v závislosti na rostoucí dodané absorbované dávce. V případě výrazně nehomogenního ozařování tumoru je objem rozdělen na podobjemy, u nichž lze předpokládat homogenní ozáření, a pro každý z těchto objemů je vypočtena TCP (Joiner M.C. et al., 2019).

4.2 Modelování poradiační toxicity zdravých tkání

4.2.1 První koncepty predikce nežádoucích účinků

Ačkoli od počátku využívání radioterapie existoval předpoklad závislosti výskytu komplikací zdravých tkání na velikosti dávky a objemu tkáně, první vědecká práce popisující vztah mezi ozářeným objemem a aplikovanou dávkou při konvenční frakcionaci byla publikována až v 90. letech 20. století (Emami et al., 1991).

Pro modelování pravděpodobnosti poškození zdravých tkání byl později využíván koncept minimální a maximální toleranční dávky TD 5/5 a TD 50/5, které vyjadřují 5 %, resp. 50 % riziko rozvoje závažných komplikací v 5 letech po ukončení radioterapie (Kehwar, 2005). Hodnoty se uváděly pro ozáření celého orgánu, jedné třetiny a dvou třetin orgánu. Byla tedy zohledněna závislost rozvoje nežádoucích účinků v orgánech na ozářeném objemu. Velká objemová závislost byla zjištěna např. pro plíce, ledviny nebo močový měchýř, oproti tomu minimální objemová závislost byla zaznamenána u míchy, brachiálního plexu nebo jícnu.

Rozdíly jsou dány zejména uspořádáním funkčních podjednotek v jednotlivých orgánech (Šlampa P. et al., 2021, Joiner M.C. et al., 2019).

4.2.2 Dose-volume histogram

S rozvojem technologií v radioterapii byly získávány přesnější informace o dávkovém pokrytí cílových objemů a rizikových struktur a v současné době plánovací systémy poskytují komplexní přehled o distribuci dávky v orgánech. Jednoduchou a přehlednou formou prezentace dávkově objemového zatížení orgánů je **dávkově objemový histogram – dose-volume histogram (DVH)**, který poskytuje informaci o rozložení dávky v cílových objemech a rizikových orgánech. Podle způsobu tvorby grafu můžeme získat diferenciální DVH nebo častěji používaný **kumulativní DVH**, který představuje prakticky dobře využitelný nástroj pro představu o pokrytí cílového objemu, o zatížení rizikových struktur, pro posouzení kvality ozařovacího plánu nebo i pro srovnání různých plánů – Obr. 3.

4.2.3 Projekt QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*)

Na podkladě metaanalýz byly definovány **dose constraints** pro kritické orgány jako určité kritické body průběhu křivek v DVH. Je tedy definováno, jaký maximální objem může být ozáren určitou dávkou tak, aby byla zajištěna přijatelná pravděpodobnost vážných nežádoucích účinků. U orgánů se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek je důležitá zejména maximální dávka a u orgánů s paralelním uspořádáním je brán zřetel na střední dávku a definované objemové parametry (např. u plic údaj V20Gy – tedy objem, který je možné ozářit dávkou 20 Gy). Křivka DVH pro určitý orgán by se měla v celém svém průběhu nacházet pod definovanými dose constraints. Nejrozsáhlejší soubor doporučení byl publikován v rámci projektu **QUANTEC** (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (Bentzen S.M. et al. 2010, Marks L.B. et al., 2010) – Tab. 1.

Tabulka 1: Výběr z dose constraints dle projektu QUANTEC pro orgány relevantní při radioterapii karcinomů laryngu. Podle (Marks L.B. et al., 2010).

Orgán	Dávka	Typ toxicity	Pravděpodobnost rozvoje toxicity
Mozkový kmen	Dmax <54 Gy	Neuropatie nebo nekróza	<5 %
Mozkový kmen	D (1-10 ccm) <= 59 Gy	Neuropatie nebo nekróza	<5 %
Mícha	Dmax <50 Gy	Myelopatie	0,2 %
Mícha	Dmax <60 Gy	Myelopatie	6 %

Mícha	Dmax <69 Gy	Myelopatie	50 %
Glandula parotis bilaterální	Dmean <=25 Gy	Produkce slin <25 %	<20 %
Glandula parotis bilaterální	Dmean <=39 Gy	Produkce slin <25 %	<50 %
Glandula parotis unilaterální	Dmean <=20 Gy	Produkce slin <25 %	<20 %
Constrictor pharyngis	Dmean <=50 Gy	Symptomatická dysfagie nebo aspirace	<20 %
Larynx	Dmax <66 Gy	Hlasová dysfunkce	<20 %
Larynx	Dmean <50 Gy	Aspirace	<30 %
Larynx	Dmean <44 Gy	Edém	<20 %
Larynx	V50 <27 %	Edém	<20 %

4.2.4 *Koncept ekvivalentní uniformní dávky (EUD) a modelování pravděpodobnosti toxicity zdravých tkání (NTCP)*

Pro účely modelování nežádoucích účinků ozařování byly vyvinuty výpočty převádějící informaci z křivek v DVH do menšího množství veličin bez ztráty podstatných informací. Široce užívaný je zejména koncept vztahů mezi objemem a dávkou – výpočet **ekvivalentní uniformní dávky (EUD)** (Niemierko A., 1997). Vyjadřuje vztah, ve kterém dva odlišné režimy charakterizované různými dávkami na určité objemy tkání vedou ke stejnému poškození tkání. EUD je definována pouze pro oblast tumoru; později byl vyvinut koncept generalizované EUD (gEUD), která může být použita pro cílové objemy i pro rizikové orgány (Niemierko A., 1999).

I přes dobrou praktickou využitelnost DVH a souvisejících nástrojů byla snaha nalézt model, který by na podkladě informací o ozařovacích podmínkách vyjádřil pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků ve formě spojitě veličiny. Toto je realizováno v analytickém modelování **NTCP (Normal Tissue Complication Probability)**, kde se pracuje se vztahem mezi dávkou záření, objemem orgánu a pravděpodobností vzniku komplikace (Joiner M.C. et al., 2019). NTCP vyjadřuje pravděpodobnost rozvoje akutní nebo pozdní toxicity. V praxi je nejrozšířenějším modelem NTCP tzv. **Lyman-Kutcher-Burmanův (LKB) model** nazvaný podle autorů (Lyman J.T., 1985, Kutcher G.J. et al., 1989, 1991, Burman C. et al., 1991).

Předpokládá se, že se při vzniku toxicity radioterapie uplatňují různé patofyziologické mechanismy (viz kap. 3.3) i v rámci jednoho orgánu (Trott K.R. et al., 2012). Míra uplatnění jednotlivých mechanismů závisí na řadě faktorů – na dávkové zátěži konkrétních struktur

v rámci orgánu nebo zatížení podobně, ale i na frakcionačním schématu, dávkovém příkonu, celkové době léčby a dalších skutečnostech, přičemž pro různé tkáně je uplatnění mechanismů odlišné a není možné extrapolovat poznatky o toxicitě určitého orgánu na další typy toxicity. Modelování toxicity by tedy vyžadovalo vývoj vlastního NTCP modelu pro každý typ toxicity se zohledněním těchto specifických patofyziologických cest (Trott K.R. et al., 2012).

Bylo by ideální zakládat NTCP modely na objektivních měřitelných symptomech, ale subjektivní hodnocení projevů toxicity pacientem většinou s objektivními známkami nekoreluje. Přitom je však subjektivní vnímání obtíží prioritní, a proto je pro vývoj NTCP modelů nezbytné zajistit validní vstupní parametry – tedy dobře navržené strukturované dotazníky nebo pohovory s pacienty (Trott K.R. et al., 2012).

Pro správnou interpretaci NTCP získané pomocí různých radiobiologických modelů je třeba mít představu o vstupních datech a způsobech výpočtů, protože zdánlivě přesná hodnota výsledku může být zatížena nepřesnostmi a poskytuje pouze částečnou informaci.

4.2.5 Komplexní individuální riziko toxicity – Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR)

Skupina autorů, která se dlouhodobě věnuje vyhodnocování toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku (Langendijk J.A. et al., 2008), vyvinula nástroj na podkladě NTCP modelů pro individuální predikci rizika toxicity (Van den Bosch L. et al., 2021) nazvaný Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR). Je postaven na vyhodnocení charakteristik pacienta, tumoru i léčby; byl vytvořen na podkladě dat souboru 750 pacientů a následně externě validován na souboru 395 pacientů.

Byla prospektivně shromážděna data ze strany pacienta, charakteristiky tumoru a parametry dávkového zatížení rizikových struktur (OaR), dále bylo v rámci výzkumu prospektivně vyhodnocováno 22 projevů toxicity léčby. Rizikové struktury byly rozděleny do domén na podkladě toho, jakou skupinu nežádoucích účinků ovlivňují – doména polykací, slinná, slizniční, řečová, doména bolesti a obecná doména (Van den Bosch L. et al., 2021). Pro modelování byla většinou použita střední dávka (Dmean) na jednotlivé orgány – nebyly tedy využity 3D informace o dávkovém zatížení, ale pouze tento parametr. Tato vlastnost nástroje CITOR usnadňuje implementaci modelu do klinické praxe radioterapeutických pracovišť, kde jsou tyto údaje standardně k dispozici. Statistickými analýzami byly vytipovány prediktory toxicity – dávková zátěž na OaR, ale také další parametry jako příznaky před zahájením léčby (baseline toxicity), léčebná modalita nebo lokalizace tumoru (Obr. 4). Nástroj CITOR

zahrnuje NTCP modely pro všech 22 nejběžnějších typů nežádoucích účinků v časových bodech během léčby a poté (Van den Bosch L. et al., 2021).

	Dose predictors													Other predictors					
	Arytenoids	Brain	Brainstem	Buccal mucosa	Cricoid	Glottic area	Integral	Mandible	Oral cavity	Parotid glands	PCM sup, mid, inf	Submand. glands	Supraglottic larynx	Age	Baseline toxicity	Baseline weight	Gender	Treatment modality	Tumour site
Swallowing domain																			
Grade 2-4 dysphagia																			
Grade 3-4 dysphagia																			
Grade 2-4 aspiration					*														
Moderate-severe aspiration													*						
Salivary domain																			
Moderate-severe xerostomia				*					*	*		*			*				
Severe xerostomia				*					*	*		*			*				
Grade 2-4 xerostomia				*					*	*		*			*				
Moderate-severe sticky saliva									*	*		*			*				
Severe sticky saliva									*	*		*			*				
Grade 2-4 sticky saliva				*		*			*	*		*			*				
Moderate-severe loss of taste									*	*		*		*					
Grade 2-4 loss of taste									*	*		*			*				
Mucosal domain																			
Grade 2-4 mucositis									*										
Grade 3-4 mucositis									*									*	
Speech domain																			
Moderate-severe hoarseness	*					*													*
Moderate-severe speech problems									*				*		*				*
Pain domain																			
Moderate-severe oral pain				*					*						*				
Moderate-severe throat pain												*			*			*	*
Moderate-severe jaw pain								*							*				
General domain																			
Grade 2-4 weight loss							*			*					*	*			
Moderate-severe nausea & vomiting	*	*					*							*					
Moderate-severe fatigue	*						*							*					

Obr. 4. Prediktory modelu CITOR pro typy nežádoucích účinků. Převzato z (Van den Bosch L. et al., 2021).

Na podkladě těchto analýz byl vyvinut kalkulátor CITOR, v němž je po zadání desítek údajů konkrétního pacienta a parametrů jeho onemocnění vypočtena pravděpodobnost jednotlivých typů nežádoucích účinků v časových obdobích – po týdnech během probíhající léčby a v měsících následného sledování (Van den Bosch L. et al., 2021) (Obr. 5). Jedná se o rozsáhlý projekt umožňující individuální odhad NTCP a poskytující detailní vhled do reakcí zdravých tkání na léčbu zářením a souvislostí vstupních charakteristik a parametrů léčby s rozvojem různých typů toxicit.

	Week since start of treatment						Months after end of treatment			
	3	4	5	6	7	12	6	12	18	24
Swallowing domain										
Grade 2-4 dysphagia	67%	84%	87%	91%	91%	56%	42%	37%	31%	35%
Grade 3-4 dysphagia	24%	43%	45%	56%	56%	27%	5%	7%	9%	9%
Grade 2-4 aspiration	11%	11%	17%	28%	18%	9%	10%	12%	14%	19%
Moderate-severe aspiration	23%	24%	35%	45%	45%	28%	13%	13%	16%	16%
Salivary domain										
Moderate-severe xerostomia	64%	69%	76%	76%	76%	69%	68%	59%	59%	59%
Severe xerostomia	34%	29%	40%	40%	40%	26%	25%	25%	25%	18%
Grade 2-4 xerostomia	18%	37%	52%	61%	66%	38%	15%	12%	10%	12%
Moderate-severe sticky saliva	58%	61%	66%	73%	73%	58%	48%	37%	51%	51%
Severe sticky saliva	14%	22%	27%	36%	38%	20%	18%	13%	13%	19%
Grade 2-4 sticky saliva	28%	51%	66%	75%	75%	40%	12%	12%	9%	12%
Moderate-severe loss of taste	39%	60%	70%	70%	70%	59%	28%	19%	19%	19%
Grade 2-4 loss of taste	44%	53%	82%	64%	75%	48%	23%	9%	12%	8%
Mucosal domain										
Grade 2-4 mucositis	36%	63%	80%	86%	86%	21%				
Grade 3-4 mucositis	5%	15%	33%	47%	39%	3%				
Speech domain										
Moderate-severe hoarseness	3%	8%	13%	20%	20%	9%	5%	8%	8%	15%
Moderate-severe speech problems	16%	20%	22%	29%	29%	16%	15%	20%	24%	24%
Pain domain										
Moderate-severe oral pain	67%	67%	71%	71%	69%	48%	39%	31%	31%	25%
Moderate-severe throat pain	66%	70%	70%	75%	75%	52%	22%	18%	18%	18%
Moderate-severe jaw pain	28%	28%	35%	35%	35%	26%	26%	26%	20%	20%
General domain										
Grade 2-4 weight loss	1%	3%	3%	6%	15%	25%	39%	35%	35%	20%
Moderate-severe nausea & vomiting						24%	18%	18%	40%	38%
Moderate-severe fatigue						67%	64%	64%	70%	70%

Obr. 5. Profil komplexního individuálního rizika toxicity (CITOR) u 57-letého pacienta s orofaryngeálním tumorem T4N2cM0 léčeného akcelerovanou radioterapií. Pro každý typ toxicity je pomocí modelů NTCP vypočteno riziko rozvoje nežádoucího účinku v různých časových bodech během léčby a po ní. Barevné stínování představuje stupeň předpokládaných rizik, přičemž intenzivnější červená barva indikuje vyšší riziko. Převzato z (Van den Bosch L. et al., 2021).

4.2.6 Modelování toxicity zdravých tkání s využitím metod umělé inteligence

NTCP modely predikují pravděpodobnost vzniku komplikace na základě dávek z DVH. Pokud jsou do radiobiologických modelů zahrnuty i biologické ukazatele, je možné dosahovat lepší predikční schopnosti NTCP modelování (Beetz I. et al., 2012, Sheikh K. et al., 2019).

Umělá inteligence (Artificial Intelligence – AI) zejména v podobě **algoritmů strojového učení (Machine Learning – ML)** je v radiační onkologii využívána v mnoha oblastech – pro konturaci cílových objemů, při plánování léčby, v metodách fyzikálního zajištění kvality i

v modelování odpovědi nádoru na léčbu a modelování nežádoucích účinků léčby (Sheikh K. et al., 2019). Strojové učení, které je považováno v jistém smyslu za podmnožinu metod umělé inteligence (i když se tyto pojmy často zaměňují), představuje jednu z nejprogresivnějších a nejpoužívanějších metod pro zpracování a analýzu velkých objemů dat. Výpočetní systém se naučí zpracovávat určitý typ dat a poté, co je potvrzena správnost využívaných algoritmů, může počítač zpracovávat data samostatně vysokou rychlostí (Isaksson L.J. et al., 2020, IBM blog 2023). Nejčastěji využívanou metodou ML jsou tzv. **neuronové sítě (artificial neural networks – ANNs)**. Jejich struktura i název je inspirován funkcí mozku – tyto sítě napodobují způsoby signalizace a předávání informací mezi neurony. ANNs se skládají z několika vrstev uzlů (vstupní vrstva, více skrytých vrstev a výstupní vrstva). Každý uzel nebo umělý neuron se připojuje k jinému a má přidruženou váhu a práh. Pokud je výstup kteréhokoli jednotlivého uzlu nad zadanou prahovou hodnotou, tento uzel je aktivován a odesílá data do další vrstvy sítě (IBM blog, 2023). V opačném případě nebudou do další vrstvy sítě předávána žádná data. Architekturu sítě je možno nastavovat individuálně, zdůraznit určité vstupní znaky a ovlivnit tak práci systému s podmnožinami datasetu (Kořínek T., 2024). Tyto metody jsou využívány v mnoha oborech (matematika, fyzika, medicína a další) včetně každodenní praxe (predikce počasí, rozpoznávání hlasu nebo obrazu, marketingové nástroje, internetové vyhledávače atd.).

Moderní radiobiologické nástroje s využitím strojového učení umožňují využití heterogenních dat k predikci individuální pravděpodobnosti toxicity po záření – klinické údaje, kvalitativní parametry z 3D dávkové distribuce (dosimické znaky), biologické znaky, konturace a anatomické 3D charakteristiky struktur na snímcích zobrazovacích metod (radiomické znaky) (Gabrys H.S. et al., 2018, Chinnery T. et al., 2020, Iancu R.I. et al., 2021, Bang Ch. et al., 2023).

Dostupné práce popisující využití metod ML v predikci toxicity při radioterapii nádorů hlavy a krku využívají různé metody ML a většinou se zaměřují na oblast xerostomie a radiomické znaky slinných žláz (Beetz I. et al., 2012, Sheikh K. et al., 2019, Gabrys H.S. et al., 2018). Výzkumné týmy pracují s daty o různém rozsahu od desítek pacientů až po nižší jednotky tisíc pacientů a zatím nebyla prokázána superiorita konkrétních metod ML (Isaksson L.J. et al., 2020, Kořínek T., 2024).

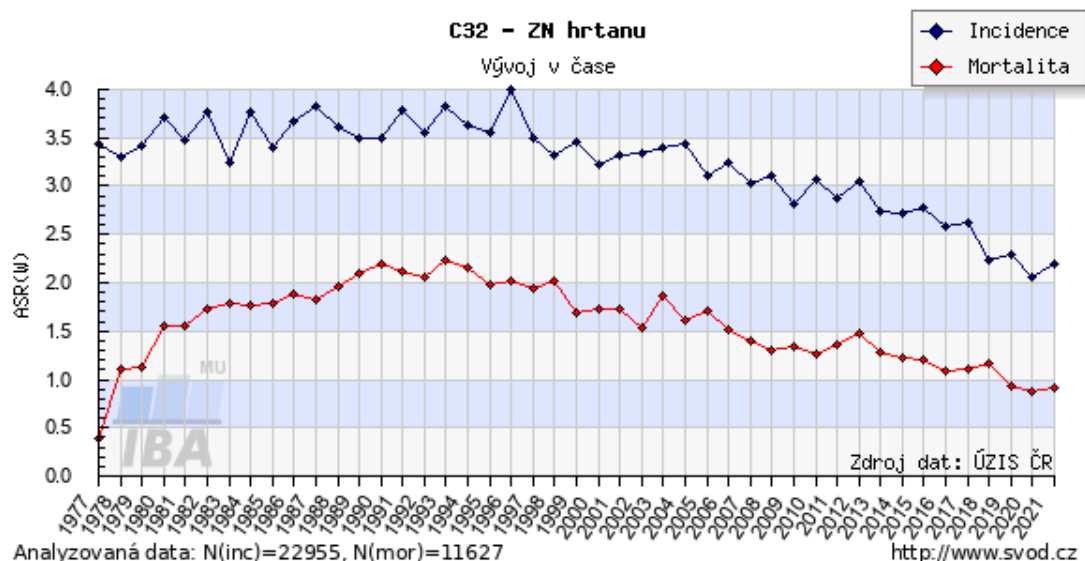
Prediktivní modely založené na principech ML mohou prohloubit pochopení poradiační toxicity a do budoucna mohou přispět k individualizaci léčebného přístupu specificky pro konkrétního pacienta k dosažení maximálního léčebného přínosu a minimalizace toxicity (Sheikh K. et al., 2019, Iancu R.I. et al., 2021). Publikované radiometrické studie poskytují

slibné, ale zatím limitované údaje, které vyžadují další ověření v rozsáhlejších výzkumech za účelem vývoje spolehlivých predikčních modelů (Rancati T., Fiorino C., 2019, Carbonara R. et al., 2021).

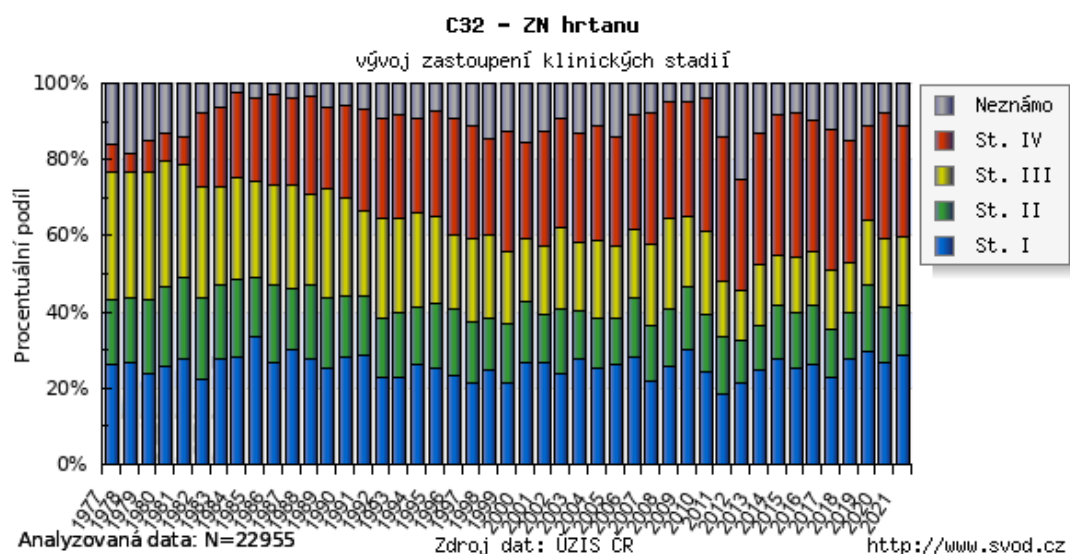
5. KARCINOM LARYNGU

5.1 Incidence, etiologie, histopatogeneze

Karcinom laryngu patří mezi méně častá nádorová onemocnění – incidence činí v České republice méně než 5/100 tis. obyvatel (Dušek L. et al., svod.cz) (Obr. 6) a zastoupení klinických stádií se dlouhodobě podstatněji nemění (Obr. 7).



Obr. 6. Karcinom laryngu – incidence a mortalita v České republice. (Dušek L. et al., svod.cz)



Obr. 7. Karcinom laryngu – zastoupení klinických stádií a vývoj v čase. (Dušek L. et al., svod.cz)

Nádory se vyskytují nejčastěji ve věkovém rozmezí 55–75 let a postihují až devětkrát častěji muže než ženy (Vošmik M. et al. 2021, Pála M. 2016). Základním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu laryngu je kouření, chronický ethylismus a častá kombinace obojího.

Karcinomy laryngu se vyskytují ve třech základních lokalitách, které se odlišují lymfatickým zásobením, chováním tumoru i způsobem léčby – **supraglottis** (epiglottis, ventrikulární řasy, aryepiglotické řasy s arytenoidy), **glottis** (hlasivkové vazy, přední komisura, zadní komisura) a **subglottis** (oblast pod hlasivkovými vazy) (Šlampa P. et al., 2021). Oblast glottis je typická chudou lymfatickou drenáží, a proto časně tumory v této lokalizaci vytvářejí metastázy v lymfatických uzlinách jen zřídka. Oproti tomu supraglottis má lymfatickou drenáž hojnou, a tak i drobné tumory představují riziko šíření do uzlin. Subglotická lokalizace bývá velmi zřídka primárním zdrojem karcinomu – pokud je tato oblast postižena, většinou je to z důvodu propagace karcinomu z glottis nebo supraglottis (Steuer C.E., 2017).

Histologicky tvoří většinu (více než 95 %) zhoubných nádorů laryngu spinocelulární karcinom s různým stupněm diferenciací.

5.2 TNM klinická klasifikace

Od roku 2018 platí 8. verze TNM klasifikace dle Americké společné komise pro nádorová onemocnění (AJCC). Oproti předchozí verzi došlo u karcinomů hlavy a krku zejména ke změně u nádorů asociovaných s HPV (Human Papilloma Virus) infekcí, která je však u karcinomů laryngu vzácná a prognostická relevance HPV je zde nejasná (Steuer C.E., 2017).

Klasifikace v kategorii tumoru (T) je u karcinomů laryngu stanovena dle základních lokalizací – supraglottis, glottis a subglottis.

Supraglottis

T – primární nádor

T1 nádor je omezen na jednu sublokalizaci supraglottis s normální pohyblivostí hlasivek

T2 nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokalizace supraglottis nebo glottis či oblasti mimo supraglottis (např. sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu priformního sinu) bez fixace laryngu

T3 nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky a/nebo postihuje jakoukoliv z následujících struktur: postkrikoidní oblast, preepiglotická tkáň, paraglotický prostor, a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu štítné chrupavky

T4a nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen

T4b nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Glottis

T – primární nádor

- T1** nádor je omezen na hlasivku(-y) (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s její (jejich) normální pohyblivostí
- T1a** nádor je omezen na jednu hlasivku
- T1b** nádor postihuje obě hlasivky
- T2** nádor se šíří na supraglottis a/nebo subglottis a/nebo je narušena pohyblivost hlasových vazů
- T3** nádor je omezen na larynx s fixací hlasivky a/nebo postihuje paraglottický prostor a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu chrupavky štítné
- T4a** nádor prorůstá vnější povrchovou vrstvou chrupavky štítné a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen
- T4b** nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Subglottis

T – primární nádor

- T1** nádor je omezen na subglottis
- T2** nádor se šíří na hlasivku(-y) s normální narušenou pohyblivostí
- T3** nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek
- T4a** nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen
- T4b** nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

N – Regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční.

- NX** regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0** v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1** metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
- N2a** metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
- N2b** metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
- N2c** metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
- N3a** metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu

N3b metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

*Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

Klinická stádia

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stádium IVA	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
Stádium IVB	T4b	Jakékoliv N	M0
	Jakékoliv T	N3	M0
Stádium IVC	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

5.3 Diagnostika

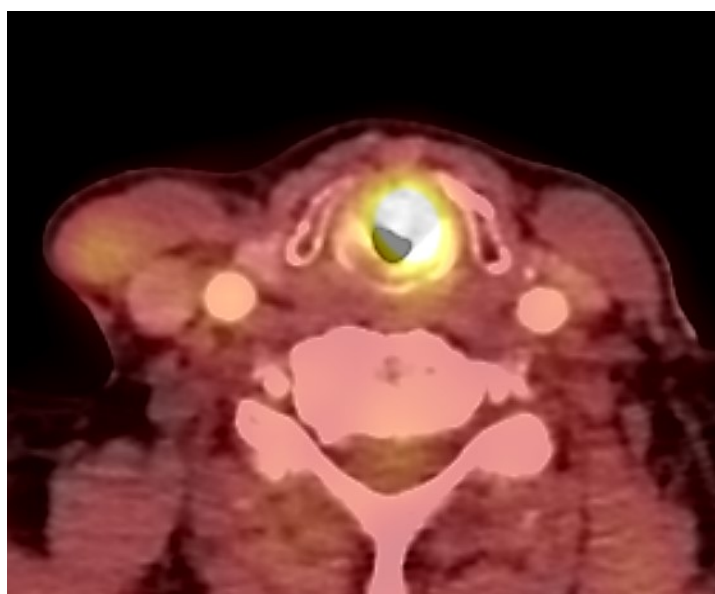
Klinické příznaky karcinomů hlavy a krku souvisejí s postiženou lokalitou, velikostí nádorové masy a s prorůstáním nádoru do okolních struktur. Tumory laryngu se většinou projevují chrapotem z důvodu primární infiltrace hlasivky nebo parézy n. recurrens, dále poruchami polykání, krvácením nebo inspirační dušností (Šlampa P. et al., 2021).

Diagnostika sestává z anamnézy, fyzikálního vyšetření včetně otorinolaryngologického vyšetření s endoskopií (nepřímá a přímá laryngoskopie) a odběrem vzorků za účelem histologické verifikace nádorové léze. Následně jsou doplněna nezbytná stagingová vyšetření ke stanovení TNM statusu – obligatorní CT vyšetření splanchnokrania a krku (Obr. 8), dále CT hrudníku a případně UZ jater. V indikovaných případech je vhodné doplnění MRI vyšetření a PET/CT (Obr. 9) k přesnější definici rozsahu tumoru a k odlišení postižených lymfatických uzlin i vzdálených metastáz (Šlampa P. et al., 2021). CT vyšetření vykazalo vyšší specificitu v identifikaci invaze do štítné chupavky ve srovnání s MRI, nicméně superiorita CT nad MRI je diskutabilní a standardizace interpretace MRI nálezů přispěla

k větší spolehlivosti této metody (Steuer C.E., 2017). Před ozařováním je doporučeno stomatologické vyšetření a sanace chrupu.



Obr. 8. Karcinom laryngu postihující supraglottis – CT snímek s i.v. kontrastem. (archiv autorky)



Obr. 9. Karcinom laryngu postihující subglottis – PET/CT snímek s i.v. kontrastem. (archiv autorky)

5.4 Léčba

Při volbě léčebné metody karcinomu laryngu je zásadním léčebným cílem eliminace nádoru při zachování laryngeálních funkcí (Pála M., 2016). Vstupně je zhodnocena řada faktorů – rozsah onemocnění, přesná lokalizace, charakter růstu, výkonnostní a nutriční stav pacienta,

jeho preference a schopnost spolupráce v rámci léčby a poléčebného sledování. Léčebný postup je navržen multidisciplinárním týmem zkušených specialistů s přihlédnutím k preferencím pacienta. Unikátní anatomie laryngu vyžaduje v případě nádorového onemocnění specializovaný přístup, který se často liší od jiných lokalizací nádorů hlavy a krku. Záchova orgánu je zde jednou z priorit při volbě léčebného postupu a radioterapie nebo chemoradioterapie je v těchto případech často využívanou metodou.

Pro rozvahu o léčebných postupech je k dispozici řada doporučení odborných společností: základní pravidla jsou shrnuta v Modré knize České onkologické společnosti (Kiss I. et al., 2023) a Národních radiologických standardech (NRS, Praha 2016), dále je k dispozici řada mezinárodních doporučení: souhrnná doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology) aktualizovaná v roce 2018, která jsou zaměřena na kritéria volby larynx záchovných postupů (Pfister D.G. et al., 2006, Forastiere A.A. et al., 2018), nebo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (NCCN, 2023, nccn.org).

U časných nádorů laryngu se v principu uplatňuje většinou jedna modalita léčby, u lokálně a lokoregionálně pokročilých nádorů je užíván multimodální přístup (Šlampa P. et al., 2021). Základem léčby jsou chirurgické přístupy – v posledních dekadách došlo k významnému rozvoji zejména v oblasti endoskopických technik, které v mnoha případech mohou nahradit zevní přístupy (Pála M., 2016). Technologický pokrok zde vedl ke zlepšení výsledků a chirurgické řešení zachovávající funkčnost hrtanu je u časných stádií v současné době preferovanou modalitou (Vošmik M. et al., 2021). Efekt radioterapie v léčbě časných stádií je ale dobře dokumentován a léčba zářením zůstává v těchto případech důležitou metodou volby (Shelan M. et al., 2017, Mucha-Małecka A. et al., 2019).

U pokročilých stádií je standardním chirurgickým postupem provedení totální laryngektomie, což však představuje významnou mutilaci pacienta. Proto byly historicky hledány nechirurgické přístupy, které by indikaci tohoto rozsáhlého výkonu omezily. Zásadní význam pro formulaci nechirurgického orgán-záchovného postupu měly zejména dvě klinické studie – práce Studijní skupiny pro rakovinu hrtanu (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) (Wolf G.T. et al., 1991) a randomizovaná studie RTOG 91-11 (Forastiere A.A. et al., 2003). V rámci výzkumu Studijní skupiny pro rakovinu hrtanu (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) (Wolf G.T. et al., 1991) byl zkoumán efekt neoadjuvantní CHT (cisplatina+5-fluorouracil) s následnou radioterapií oproti standardnímu rameni, kde pacienti podstoupili totální laryngektomii a pooperační radioterapii. Po druhém cyklu chemoterapie byla v experimentálním rameni hodnocena léčebná odpověď, přičemž při zaznamenání minimální odpovědi, stabilizace nebo progresu nemoci byli pacienti

indikování ke standardní chirurgické léčbě s pooperačním ozářením. Z hlediska přežití byly výsledky srovnatelné a v experimentálním rameni byl zachován larynx v 64 % případů (Wolf G.T. et al., 1991). V randomizované studii RTOG 91-11 byly porovnávány tři larynx zachovné režimy u operabilního lokálně pokročilého karcinomu laryngu – neoadjuvantní chemoterapie následovaná radioterapií, konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou a samostatná radioterapie (Forastiere A.A. et al., 2003). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v celkovém přežití, ale byla potvrzena vyšší lokoregionální kontrola a vyšší podíl zachování hrtanu v rameni s chemoradioterapií (Forastiere A.A. et al., 2003). Dlouhodobé výsledky těchto studií a léčebné výsledky v reálné praxi byly však méně přesvědčivé, a tak zůstala chirurgická léčba důležitou metodou léčby pacientů s pokročilým karcinom laryngu. Jsou k dispozici klinické studie zkoumající další režimy léčby – indukční chemoterapii TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) (Vermorcken J.B. et al., 2007), kombinaci radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu (Bonner J.A., 2006) nebo zařazení indukční chemoterapie TPF v kombinaci s cetuximabem (Dietz A. et al., 2018). Tyto studie však nepřinesly data, jež by změnila standardní léčebné přístupy (Vošmik M. et al., 2021). Dle rozsahu onemocnění, celkového stavu i preferencí pacienta je tedy metodou volby u pacientů s lokálně pokročilým karcinom laryngu radioterapie nebo chemoradioterapie s cisplatinou jako orgán zachovný postup léčby zajišťující srovnatelnou kontrolu nádorového onemocnění a zároveň umožňují zachování laryngu u 60-70 % pacientů (Vošmik M. et al. 2021, Pála M. 2016).

V současné době jsou tedy k primární léčbě (chemo)radioterapií obvykle indikováni pacienti následujících podskupin: časný karcinom laryngu s kontraindikací chirurgického výkonu, lokálně pokročilé onemocnění stádia T3 N+ vhodné k orgán-zachovné léčbě pomocí chemoradioterapie a pacienti s inoperabilním tumorem stádia T4b schopni pokusu o radikální (chemo)radioterapii, případně s indikací k paliativní radioterapii. Významná skupina pacientů s potvrzeným pokročilým onemocněním po chirurgickém výkonu bývá indikována k pooperační (chemo)radioterapii, ale toto téma přesahuje rámec této práce.

U časných karcinomů v oblasti glottis je ozařována pouze oblast laryngu, u pokročilejších tumorů nebo pokud nádorové postižení zahrnuje supraglottis/subglottis, je z důvodů rizika lymfatického šíření nutné zavzít i spádové lymfatické oblasti. Ozařování probíhá většinou normofrakcionovaně, ale v literatuře je diskutována i možnost širšího využití hyperfrakcionace nebo akcelerovaných režimů (Anderson G. et al., 2021).

Konturace tumoru (Grégoire V. et al., 2018), lymfatických oblastí (Grégoire V. et al., 2014) i rizikových orgánů (Brouwer C.L. et al., 2015) je prováděna podle mezinárodních doporučených postupů odborných společností.

Zásadním hodnoceným parametrem je nejen samotné zachování laryngu, ale také jeho funkčnost, což lépe odpovídá hodnocení skutečného přínosu orgán zachovných postupů ve smyslu zachování dobré kvality života (Vošmik M. et al. 2021, Pála M. 2016). Je hodnoceno přežití bez laryngoesofageální dysfunkce (LEDFS – laryngo-esophageal dysfunction-free survival), tedy zastoupení pacientů bez nutnosti zajištění dýchacích nebo polykacích cest (Gorphe P. et al., 2016, Vošmik M. et al. 2021).

Díky technologickému rozvoji diagnostiky i radioterapeutických metod, k němuž došlo v posledních desetiletích, je možné dosáhnout lepších výsledků po léčbě zářením při nižší pravděpodobnosti akutních i pozdních nežádoucích účinků.

6. CÍLE PRÁCE

Na podkladě poskytnutého přehledu aktuálních poznatků stran souvislostí charakteristik pacienta, nádoru a parametrů ozařovacích plánů včetně radiobiologického modelování těchto vztahů je evidentní, že existuje poměrně solidní zázemí literárních podkladů na tato témata. Zpracovávané soubory zejména stran radiobiologického modelování s využitím nástrojů umělé inteligence jsou však často málo rozsáhlé a je žádána validace na dalších souborech pacientů a větších datasetech. Zejména je k dispozici poměrně málo dat mapujících vlivy faktorů na straně pacienta na rozvoj toxicity léčby zářením.

Proto se tato práce primárně zaměřuje na mezioborový výzkum faktorů ovlivňujících rozvoj toxicity léčby. Projekt byl od počátku koncipován pro vypracování v rámci úzké spolupráce radiačního onkologa a radiologického fyzika ve dvou souvisejících doktorských projektech.

Dílčí cíle práce byly stanoveny takto:

- definování souboru pacientů s nádory hlavy a krku, kteří podstoupili primární léčbu zářením v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka,
- retrospektivní zhodnocení souboru pacientů stran celkového přežití, přežití bez progresu a lokální kontroly onemocnění na podkladě statistických analýz,
- identifikace prediktivních faktorů výsledků léčby (vliv faktorů na celkové přežití, případně na přežití bez progresu a lokální kontrolu onemocnění),
- analýza parametrů ozařovacích plánů pomocí radiobiologického modelování,
- statistická analýza shromážděných dat včetně dat získaných z radiobiologických výpočtů,
- identifikace prediktivních faktorů akutní a pozdní toxicity léčby.

7. MATERIÁL A METODY

Bylo provedeno retrospektivní vyhodnocení vlivu komorbidit a některých faktorů životního stylu na výsledky léčby v souboru pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka (ÚRO FNB) v letech 2009-2018. Jednalo se o definitivní (chemo)radioterapii; do souboru tedy nebyli zahrnuti pacienti ozařovaní adjuvantně po chirurgickém výkonu. Dále byla provedena analýza podkladů pro léčbu zářením a vlivu parametrů ozařovacích plánů na rozvoj toxicity léčby.

Pacienti podstoupili kurativní radioterapii dle aktuálního místního radiologického standardu platného v daném období – u časných stádií na oblast laryngu v dávce 70 Gy ve 35 frakcích normofracionovaně technikou 3D-CRT, u pokročilejších stádií a u karcinomů zasahujících do supraglottis/subglottis i na oblast spádových lymfatik dávkou 56 Gy ve 27 frakcích s boostem do celkové dávky 70 Gy ve 35 frakcích na oblasti vysokého rizika, technikou IMRT. V indikovaných případech byla podávána konkomitantní chemoterapie cisplatina 1x týdně.

Do souboru pacientů byli zahrnuti pacienti všech klinických stádií, tedy i pacienti s časným stádiem karcinomu laryngu, kteří byli indikováni k ozáření relativně malého objemu na larynx cíleně. Bylo tak dosaženo širšího rozmezí dávkové zátěže rizikových orgánů včetně nízkých dávek za účelem hodnocení pozdních účinků radioterapie v závislosti na dávkovém zatížení OaR.

Komorbidity byly u pacientů zjišťovány standardně při vstupním vyšetření a pro účely vyhodnocení byl stanoven Index komorbidit dle Charlsonové (Charlson Comorbidity Index – CCI) (Charlson M.E. et al., 1987, mdcalc.com), skóre ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27) (Piccirillo J.F., 1999) a klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists) (Hurwitz E.E., 2017).

Akutní a pozdní toxicita byla v souboru vyhodnocována dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Cox J.D., 1995).

Žijícím pacientům byly jednorázově odeslány dotazníky kvality života QLQ-C30 a QLQ-H&N35 v české verzi s průvodním dopisem, údaje z navracených dotazníků byly zahrnuty do statistického vyhodnocení.

Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas a v rámci retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu. Projekt byl schválen Etickou komisí FN Bulovka.

7.1 *Statistické metody*

Při provádění analýze vlivu komorbidit, faktorů životního stylu a dalších proměnných na přežití byly sledovanými cíli OS (Overall Survival – celkové přežití), PFS (Progression Free Survival – přežití bez progresu) a LC (Local Control – lokální kontrola). OS bylo definováno jako interval od data stanovení diagnózy do poslední klinické kontroly nebo úmrtí. PFS byl definován jako interval od data stanovení diagnózy do lokální nebo vzdálené progresu onemocnění, případně do poslední klinické kontroly nebo úmrtí pacienta. LC byla definována jako doba od zahájení ozařování do poslední klinické kontroly (u pacientů s remisi) nebo do data lokální progresu primárního nádoru nebo regionálních lymfatických uzlin.

Údaje byly analyzovány pomocí statistického softwaru SPSS, verze 28, a p-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za významné. Univariační analýzy přežití byly provedeny pomocí Kaplan-Meierovy metody a hodnocení rozdílů mezi skupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu. Pro vyhodnocení vlivu faktorů na riziko úmrtí nebo recidivy byly provedeny univariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik pro výpočet HR (hazard ratio) a CI (confidence interval). Multivariační analýza sledovaných cílů a prognostických faktorů byla provedena pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik a s použitím metody forward stepwise k definování nezávislého příspěvku každého prognostického faktoru.

K vyhodnocení rozdílů v rizikových faktorech mezi skupinami byl použit chí-kvadrát test a Studentův t-test pro kategoriální a spojité proměnné.

7.2 *Metody radiobiologického modelování*

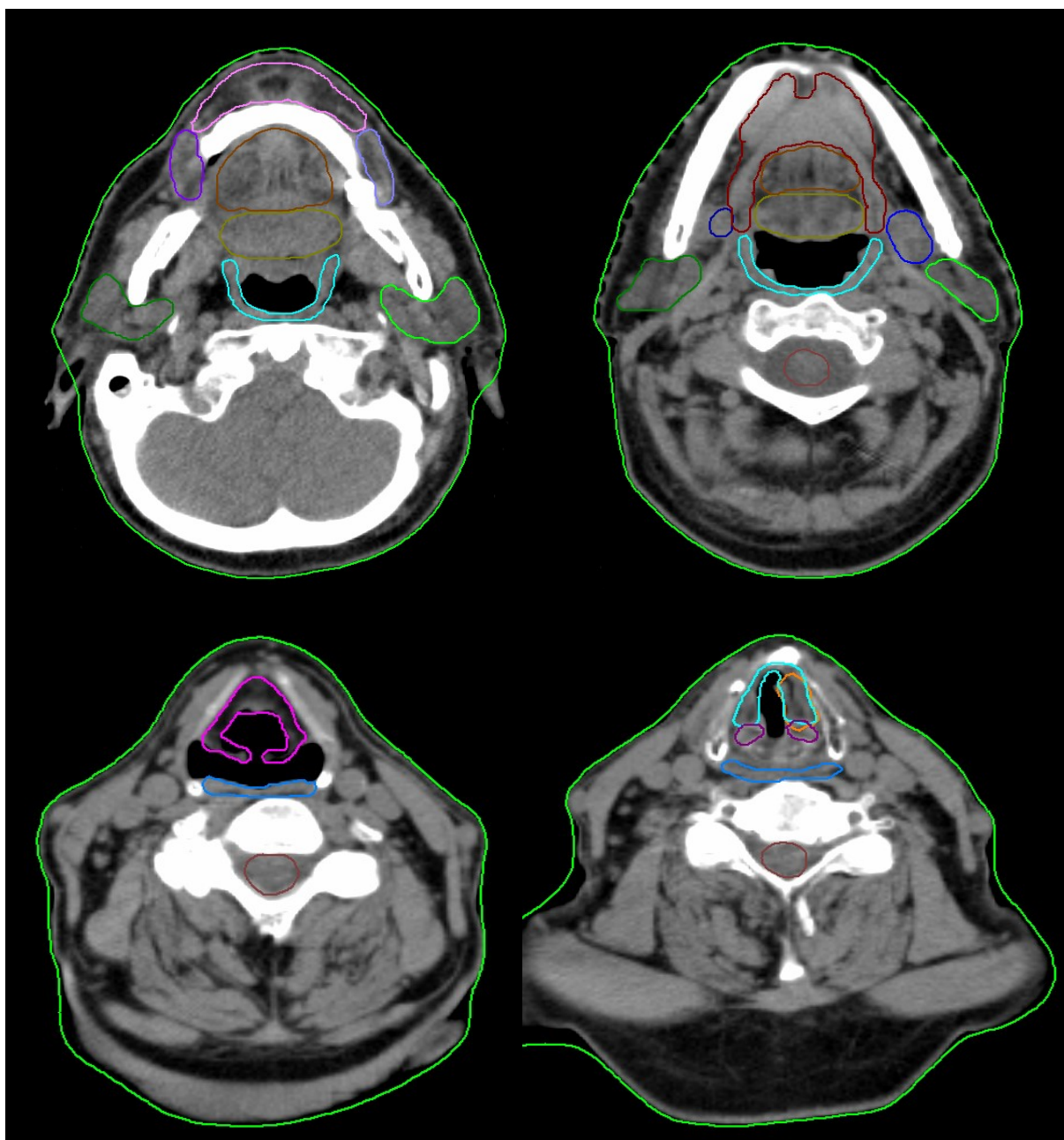
Radiobiologickou analýzu parametrů ozařovacích plánů za účelem nalezení signifikantních ukazatelů a vlivu faktorů na riziko rozvoje akutní a pozdní toxicity léčby provedl Ing. Tomáš Kořínek na základě podkladů z ÚRO FNB poskytnutých autorkou této práce.

Byly stanoveny kritické struktury hlavy a krku dle aktuálních doporučení pro konturaci rizikových orgánů (Organs at Risk – OaR) v oblasti hlavy a krku (Brouwer C.L. et al., 2015, Gawryszuk A. et al., 2019, Choi M. et al., 2014, Delaney A.R., 2018):

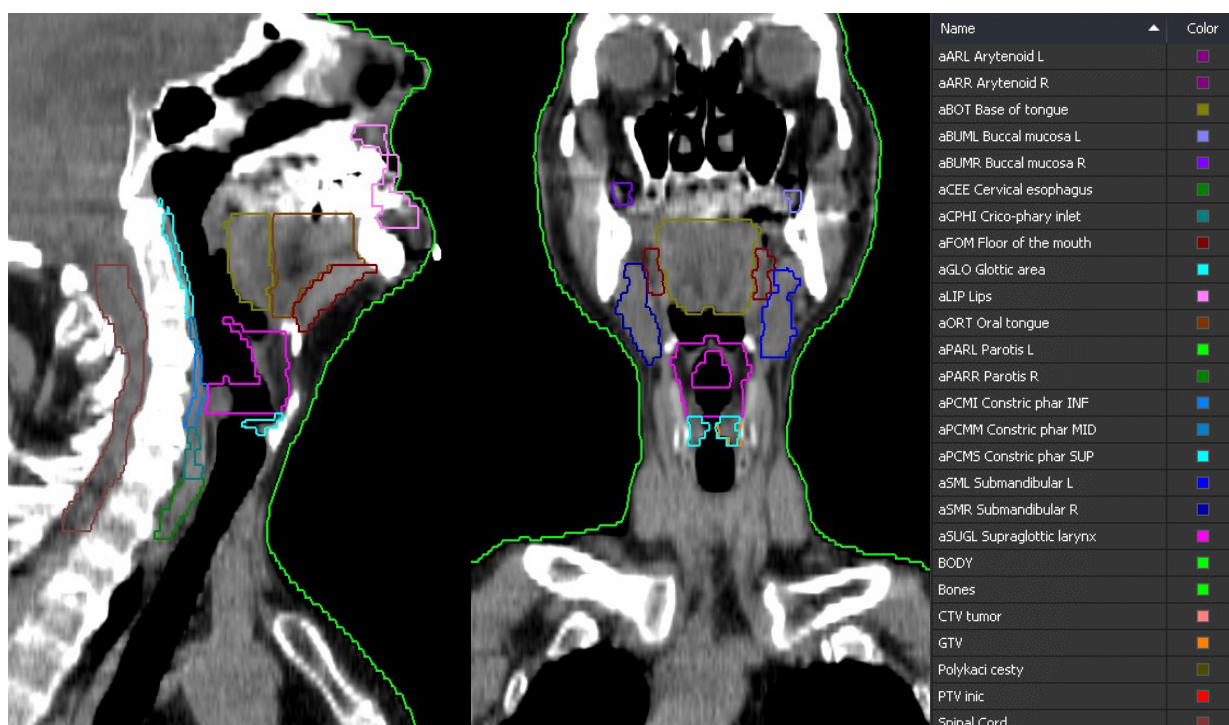
- arytenoid R/L
- base of tongue

- buccal mucosa R/L
- cervical esophagus
- constrictor pharyngis superior, medius, inferior
- crico-pharyngeal inlet
- glottic area
- floor of the mouth
- lips
- oral tongue
- parotis R/L
- submandibular R/L
- supraglottic larynx

Tyto struktury byly zakresleny dle uvedených konturovacích atlasů (Obr. 10 a Obr. 11) do plánovacích CT snímků 103 pacientů, u nichž jsou k dispozici kompletní podklady ozařovacích plánů v elektronickém archivu ÚRO FNB. Následně byly všechny kontury a parametry ozařovacích plánů exportovány pro účely radiobiologických analýz s využitím strojového učení metodou neuronových sítí.



Obr. 10. Zakreslení rizikových struktur krku podle konturovacích atlasů. Plánovací nativní CT, axiální řezy v různých úrovních. Světle zelená – obrys těla, světle růžová – rty, odstíny fialové – bukální sliznice, odstíny zelené – příušní žlázy, hnědozelená – kořen jazyka, světle hnědá – ústní porce jazyka, tmavě hnědá – spodina dutiny ústní, odstíny tmavě modré – submandibulární žlázy, tyrkysová – constrictor pharyngis superior, středně modrá – constrictor pharyngis inferior, tmavě růžová – supraglottis, světlě tyrkysová – glottic area, tmavě fialová – arytenoidy, oranžová – GTV.



Obr. 11. Zakreslení rizikových struktur krku podle konturovacích atlasů. Plánovací nativní CT, sagitální řez, koronární řez, seznam kontur. Světle zelená – obrys těla, světle růžová – rty, odstíny fialové – bukalní sliznice, hnědozelená – kořen jazyka, světle hnědá – ústní porce jazyka, tmavě hnědá – spodina dutiny ústní, odstíny tmavě modré – submandibulární žlázy, tyrkysová – constrictor pharyngis superior, odstíny středně modré – constrictor pharyngis medius a inferior, tmavě růžová – supraglottis, světlě tyrkysová – glottic area, modrozelená – cricopharyngeální přechod, tmavě zelená – krční jícen, oranžová – GTV.

Analýzy byly prováděny v programovacím jazyce Python 3 (Van Rossum G., 1995, Kořínek T., 2024). Byl proveden preproces kategorických proměnných s ohledem na charakteristiky podtypů těchto proměnných – ordinální (lze je řadit za sebe – např. staging) nebo nominální (není možné řazení – např. typ ozařovací techniky). Každý subtyp proměnných je nutné zpracovávat jiným způsobem, aby nedošlo k chybám (Kořínek T., 2024). Diskrétní proměnné byly zpracovány do kontingenčních tabulek, které slouží k přehlednému zobrazení vzájemného vztahu statistických znaků a v nichž byla testována i homogenita a nezávislost – **Pearsonův test – chí kvadrát test**. Pro spojité proměnné byla využita **analýza rozptylu (Analysis of variance – ANOVA)** – toto testování je možné v případě, kdy jsou sledované náhodné veličiny nezávislé s normálním rozdělením a stejným rozptylem (Kořínek T., 2024). Zpracování dávkové distribuce z DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine – technický standard pro digitální uchování a přenos medicínských snímků a souvisejících informací) dávkových souborů a souborů struktur (Structure Sets) bylo provedeno v Python 3 pro získání základních i odvozených dávkových veličin pro jednotlivé definované struktury.

Všechna data byla zpracována jednak analyticky, kdy jsou hledány možné parametry pro predikci pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání (Normal Tissue Complication Probability – NTCP) u OaR na podkladě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD), a jednak statisticky, kdy byly hledány prediktivní faktory, které přispívají k rozvoji konkrétních projevů akutní i pozdní toxicity. Pro výpočet NTCP dle modelu Lyman-Kuthcer-Burman jsou důležité parametry: m – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, n – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu $n=1$ a pro sériové orgány je blízký nule, a TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozáření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou (Kořínek T., 2024).

Podrobnější popis použitých metod AI a radiobiologického modelování lze nalézt v dizertační práci a publikacích Ing. Tomáše Kořínka.

8. VÝSLEDKY

8.1 Analýza souboru pacientů

V uvedeném období během let 2009-2018 byla v ÚRO FNB provedena definitivní (chemo)radioterapie s kurativním záměrem u 189 pacientů s karcinomem laryngu ve věku 37-82 let (medián 63 let), mužů bylo 160, žen 29. Stádia 0is-II byla diagnostikována u 88 pacientů, stádia III-IVB u 101 pacientů. Nikotinismus a abúzus alkoholu mělo v anamnéze 172 (91,0 %), resp. 155 (82,0 %) pacientů.

Konkomitanti chemoterapie (cisplatina 1x týdně) byla přidána u 47 (24,9 %) pacientů. Léčbu dokončilo 179 (94,7 %) pacientů.

Charakteristiky souboru pacientů jsou uvedeny v Tab. 2.

Tabulka 2. Charakteristiky souboru pacientů. U spojitych proměnných je uveden medián (rozsah), u kategorických proměnných počet (procenta). Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023).

Variable	Group	Number of patients (%) / Median (range)
Gender	Female	29 (15.3 %)
	Male	160 (84.7 %)
Mean age (years)		64 (37-82)
Histology grading	G1/G2	127 (67.2 %)
	G3/G4	61 (32.3 %)
	0	1 (0.5 %)
Clinical stage (Union for International Cancer Control /UICC/, 7 th edition)	0is	1 (0.5 %)
	I	47 (24.9 %)
	II	40 (21.1 %)
	III	44 (23.3 %)
	IV	57 (30.2 %)
Primary tumour site	Supraglottis	30 (15.9 %)
	Glottis-supraglottis	8 (4.2 %)
	Glottis	91 (48.2 %)
	Glottis-subglottis	11 (5.8 %)
	Subglottis	1 (0.5 %)
	Transglottic	48 (25.4 %)
Neoadjuvant chemotherapy	Yes	0
	No	100 %
Concurrent chemo/bio/radiotherapy	Cisplatin tri-weekly	0
	Cisplatin weekly	47 (24.9 %) 2 (1.0 %)

	Cetuximab RT alone	140 (74.1 %)
PEG	Yes	84 (44.4 %)
	No	105 (55.6 %)
TRST	Yes	90 (47.6 %)
	No	99 (52.4 %)
Smoking history	Yes	172 (91.0 %)
	No	17 (9.0 %)
Alcohol abuse history	Yes	151 (79.9 %)
	No	38 (20.1 %)
Performance status	0,1	161 (85.2 %)
	2,3	28 (14.8 %)
Weight loss	Weight loss <1 kg	146 (77.2 %)
	Weight loss <10 kg	31 (16.4 %)
	Weight loss ≥10 kg	12 (6.4 %)
Charlson Comorbidity Index (CCI)	0-3	116 (61.4 %)
	4-10	73 (38.6 %)
ACE-27 comorbidity score	0,1	108 (57.1 %)
	2,3	81 (42.9 %)
ASA score	0, I, II	145 (76.7 %)
	III, IV	44 (23.3 %)
Haemoglobin level (g/dl)	Normal or elevated	120 (63.5 %)
	Reduced	69 (36.5 %)
Second primary tumour	Yes	23 (12.2 %)
	No	166 (87.8 %)
Marital status	Single	37 (19.6 %)
	Married	101 (53.5 %)
	Divorced	39 (20.6 %)
	Widowed	12 (6.3 %)
Education	Primary school	146 (77.2 %)
	Middle school	33 (17.5 %)
	University	10 (5.3 %)
Waiting time (days)		64 (18-315)
Radiotherapy treatment time (days)		51 (37-72)

T stage Primary Tumour according to UICC 7th edition; N stage Regional Lymph Nodes according to UICC 7th edition; G tumour grading; RT radiotherapy; ASA – American Society of Anesthesiologists; ACE-27 - Adult Comorbidity Evaluation 27, PEG – percutaneous endoscopic gastrostomy tube; TRST – tracheostomy

8.2 Parametry přežití

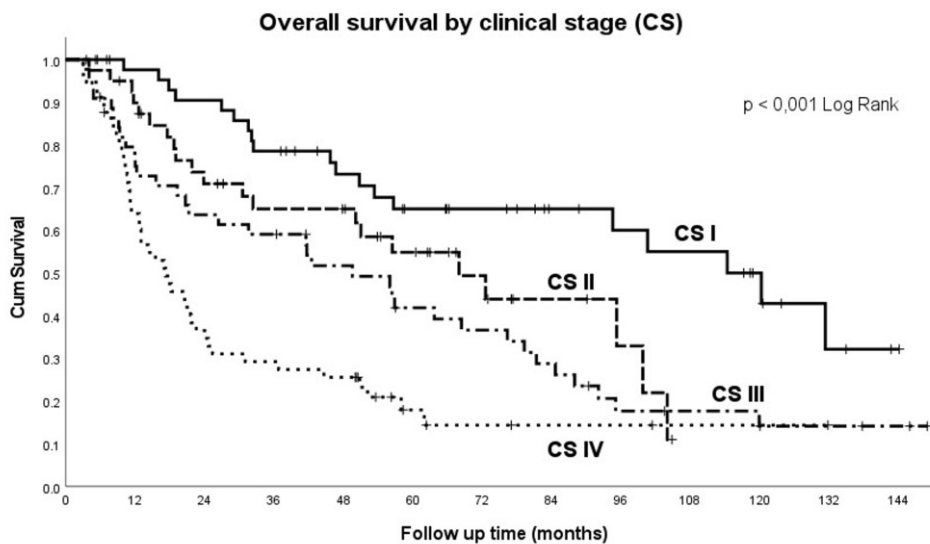
Medián celkového přežití (OS – Overall Survival) činil 50,8 měsíce, průměr doby do progresu (PFS – Progression Free Survival) byl 96,5 měsíce (mediánu nebylo dosaženo), průměrná doba trvání lokální kontroly (LC – local control) činila 101,4 měsíce (mediánu nebylo dosaženo) a medián celkové doby sledování dosáhl 38,1 měsíce (2,9-148,5 měsíce). Perzistence nebo recidiva byla zaznamenány u 59 (31,2 %) pacientů, nádorová duplicita se

objevila ve 23 (12,2 %) případech. Z celkového počtu 59 relapsů onemocnění byla potvrzena lokální recidiva nebo perzistence onemocnění u 39 (20,6 %) pacientů, v 11 (5,8 %) případech došlo k synchronnímu rozvoji lokální i vzdálené recidivy. Dlouhodobá LC byla potvrzena u 133 (70,4 %) pacientů.

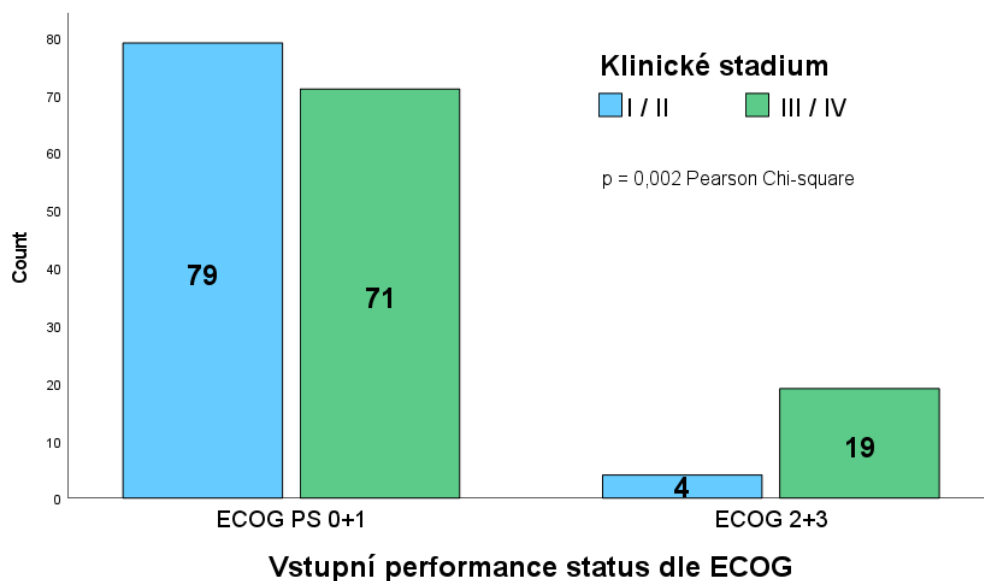
Během doby sledování zemřelo 120 (63,5 %) pacientů; příčinou úmrtí byla progresse karcinomu laryngu ve 47 (39,2 %) případech, nádorová duplicita u 15 (12,5 %) pacientů a jiná nebo neznámá byla příčina úmrtí v 58 (48,3 %) případech (Pechačová Z. et al., 2023).

8.3 Faktory ovlivňující přežití

Celkové přežití dle klinických stádií podle UICC (Union for International Cancer Control) zobrazují Kaplan-Meierovy křivky na Obr. 12. Bylo potvrzeno statisticky signifikantně vyšší zastoupení pokročilejších klinických stádií u pacientů vstupně v celkově horším stavu – PS (performance status dle Eastern Cooperative Oncology Group /ECOG/) 2-3: 86,2 % oproti 47,3 % v podskupině pacientů s iniciálním PS 0-1 ($p=0,002$) - Obr. 13.

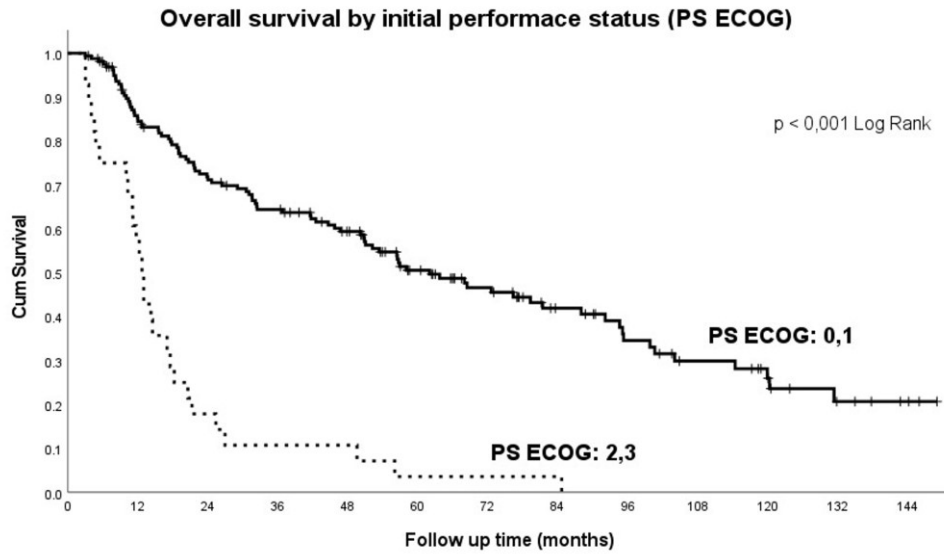


Obr. 12. Celkové přežití podle klinického stádia. CS – klinické stádium podle UICC (Union for International Cancer Control), 7. vydání. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023).

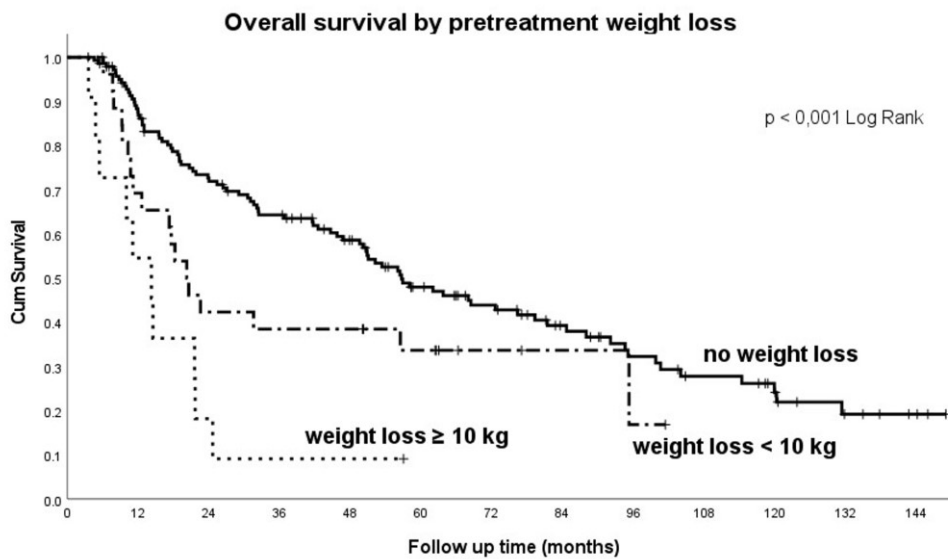


Obr. 13. Zastoupení klinických stádií dle vstupního celkového stavu pacienta. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2022).

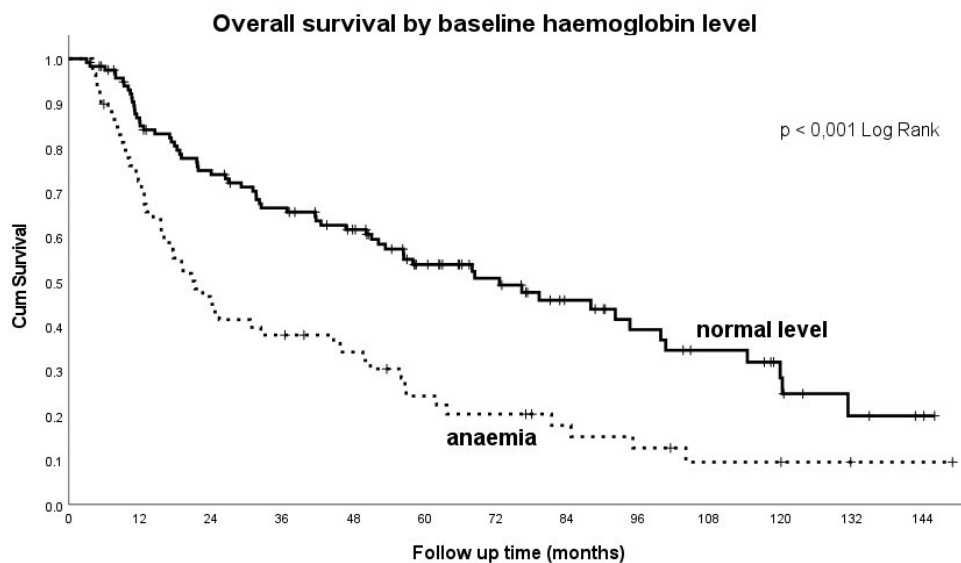
Kromě vlivu běžně hodnocených faktorů (klinické stádium, histopatologický grading, konkomitantní chemoterapie a založení tracheostomie před léčbou) byl v našem souboru prokázán i velmi významný vliv komorbidit a faktorů životního stylu na léčebné výsledky. Nejzásadnější vliv má vstupní PS ECOG, váhový úbytek a vstupní hodnoty hemoglobinu: pacienti vstupně v dobrém stavu, bez významného váhového úbytku nebo bez anémie vykazovali signifikantně delší přežití ve srovnání s pacienty ve zhoršeném stavu, s velkým váhových úbytkem nebo s anémií – Obr. 14, Obr. 15, Obr. 16.



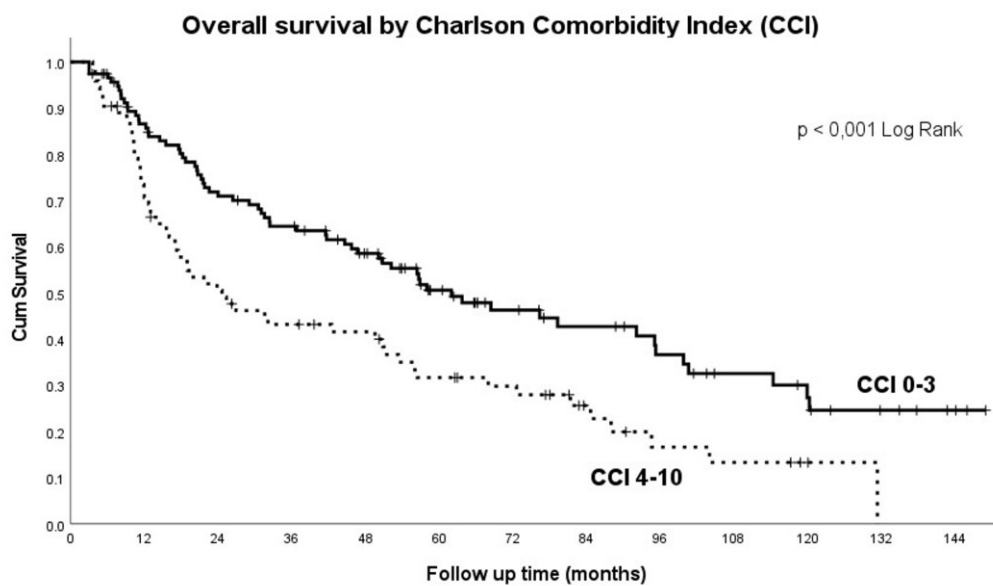
Obr. 14. Celkové přežití podle vstupního celkového stavu pacienta (PS ECOG). PS – performance status, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)



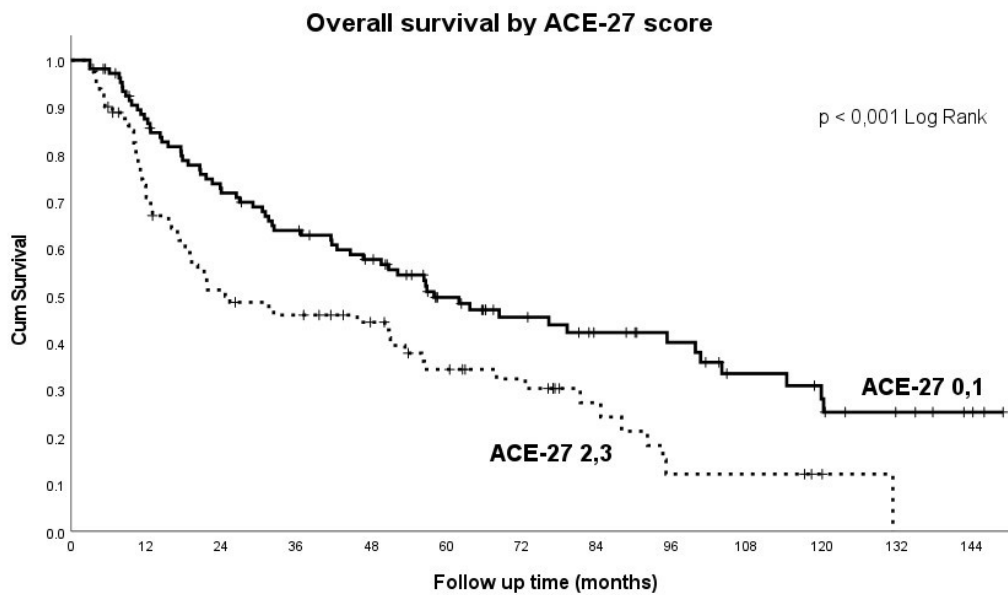
Obr. 15. Celkové přežití podle váhového úbytku před léčbou. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)



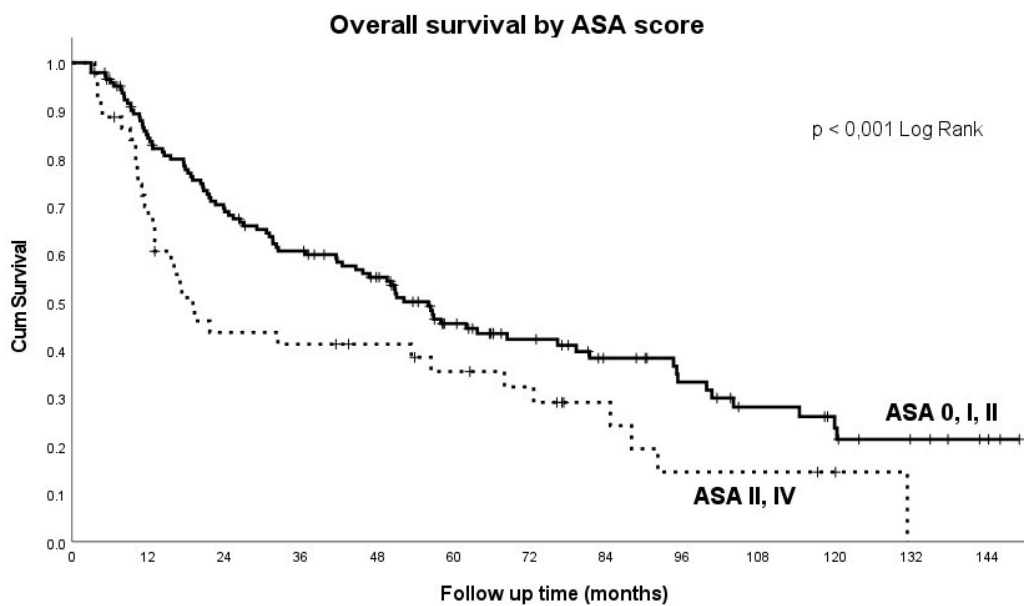
Obr. 16. Celkové přežití podle vstupní hladiny hemoglobinu. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)



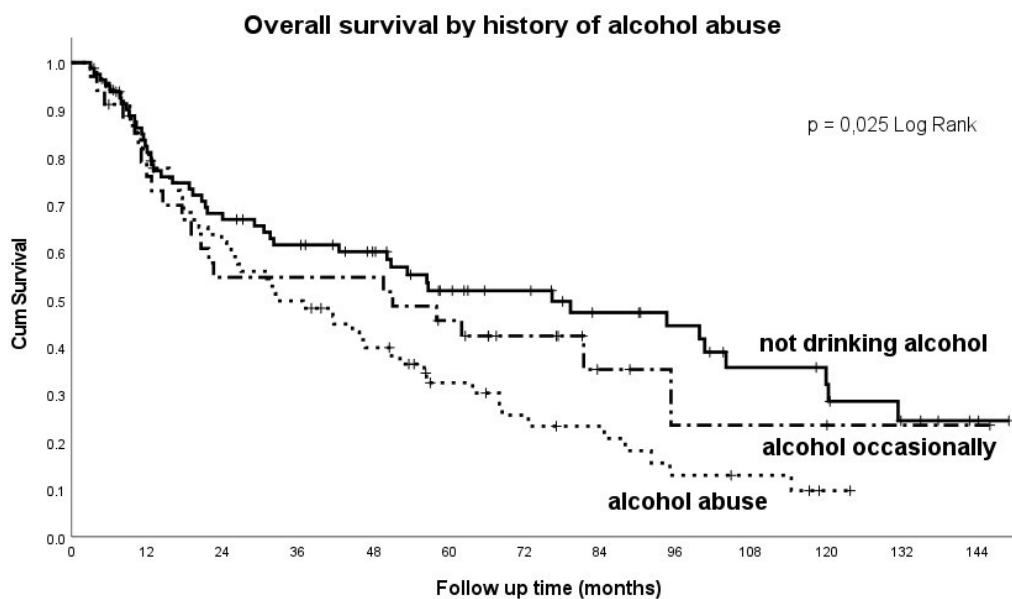
Obr. 17. Celkové přežití ve vztahu ke komorbiditám podle Charlson Comorbidity Index (CCI). Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)



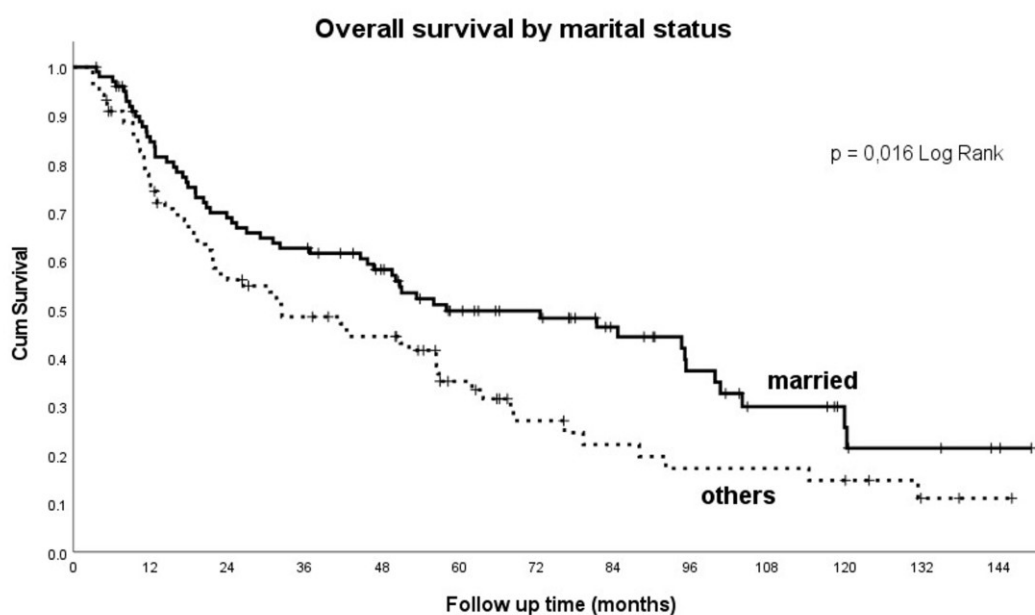
Obr. 18. Celkové přežití ve vztahu ke komorbiditám podle skóre ACE-27. Převezato z (Pechačová Z. et al., 2023)



Obr. 19. Celkové přežití ve vztahu ke komorbiditám podle skóre ASA. Převezato z (Pechačová Z. et al., 2023)



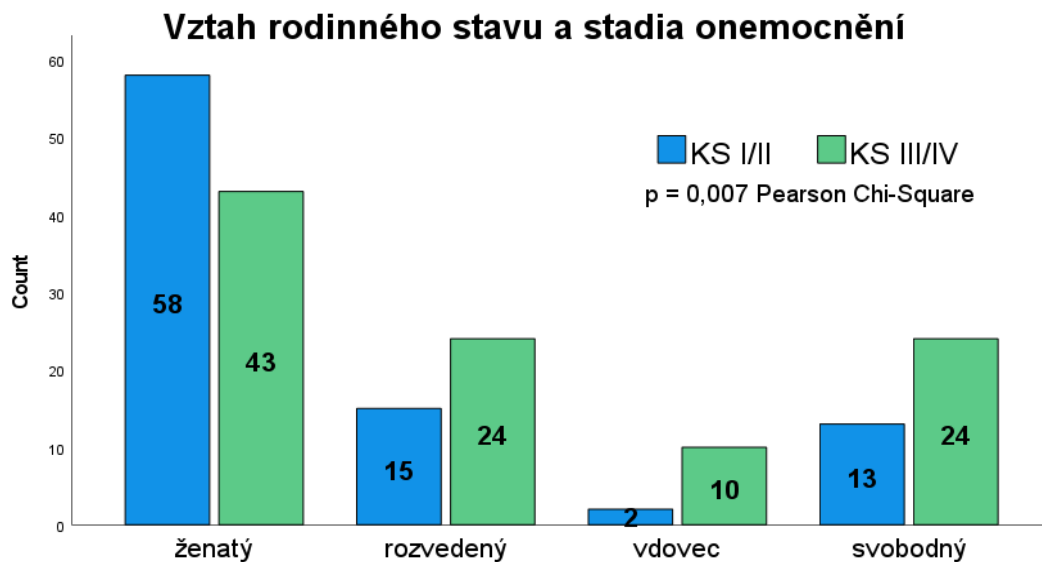
Obr. 20. Celkové přežití podle anamnézy ethylismu. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)



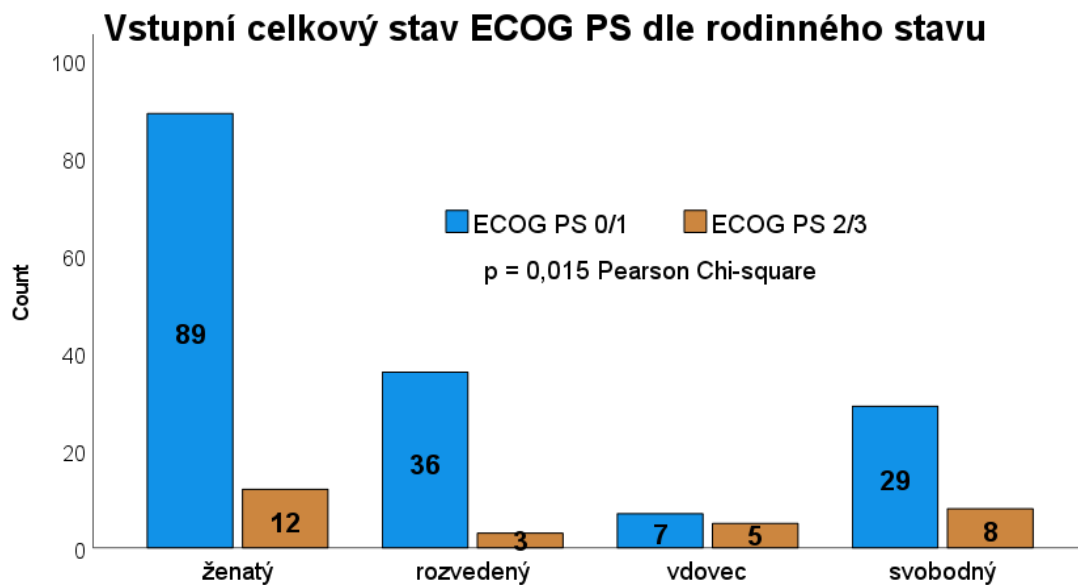
Obr. 21. Celkové přežití podle rodinného stavu. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)

Prognostický význam má hodnocení komorbidit dle CCI (Obr. 17), dle systému ACE-27 (Obr. 18), a podle skóre ASA (Obr. 19). Abúzus většího množství alkoholu měl signifikantní vliv na horší výsledky (Obr. 20), nikotinismus v našem souboru neměl signifikantní vliv – důvodem je pravděpodobně anamnéza kuřáctví u naprosté většiny (91 %) pacientů i malý rozsah souboru. Rodinný stav měl v našem souboru vliv na léčebné výsledky – ženatí pacienti

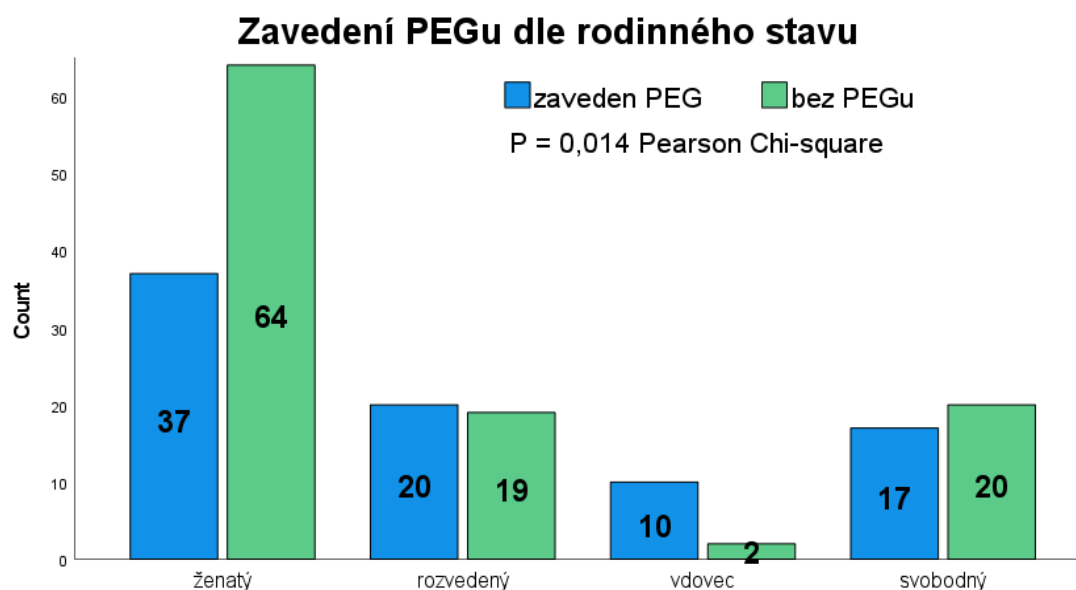
nebo vdané pacientky dosáhli signifikantně delšího celkového přežití ve srovnání se svobodnými nebo rozvedenými. (Tab. 3, Obr. 21). V podskupině pacientů žijících v manželství bylo v našem souboru signifikantně vyšší zastoupení časnějších klinických stádií (Obr. 22), lepšího vstupního celkového stavu popsaného pomocí PS (Obr. 23) i nižší incidence nutnosti založení PEG (Obr. 24).



Obr. 22. Vztah rodinného stavu a klinického stádia onemocnění.



Obr. 23. Vstupní celkový stav ECOG PS dle rodinného stavu.



Obr. 24. Založení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) dle rodinného stavu.

V multivariační analýze dat bylo potvrzeno, že OS, PFS a LC byly signifikantně ovlivněny klinickým stádiem a vstupním celkovým stavem dle PS ECOG (Tab. 4) (Pechačová Z. et al., 2023).

Tabulka 3. Univariační Coxova regrese proporcionálních rizik pro celkové přežití (OS), lokoregionální kontrolu (LC), přežití bez nemoci (PFS). Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023).

Prognostic factors	OS univariate analysis	PFS univariate analysis	LC univariate analysis
	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value
Gender (F vs M)	0.627 (0.357-1.100), p=0.104	1.022 (0.717-1.457), p=0.905	1.025 (0.687-1.531), p=0.903
Age (years)	1.022 (1.003-1.041), p=0.024	0.986 (0.960-1.012), p=0.278	0.974 (0.946-1.003), p=0.079
Overall radiotherapy treatment time TT (days)	0.978 (0.946-1.011), p=0.185	1.007 (0.963-1.052), p=0.768	1.005 (0.958-1.055), p=0.834
Clinical stage (UICC 7 th edition)	1.635 (1.379-1.937), p<0.001	1.568 (1.233-1.994), p<0.001	1.497 (1.150-1.948), p=0.003
Histology grading G1/G2 vs G3/G4	1.034 (1.011-1.057), p=0.003	1.024 (0.993-1.056), p=0.133	1.015 (0.980-1.051), p=0.407
ASA	1.771 (1.287-2.438), p<0.001	1.192 (0.717-1.982), p=0.499	1.376 (0.789-2.399), p=0.260
Charlson comorbidity index (CCI)	1.149 (1.064-1.241), p<0.001	0.989 (0.872-1.122), p=0.867	0.980 (0.851-1.127), p=0.775

ACE-27	1.439 (1.177-1.759), p<0.001	1.185 (0.884-1.589), p=0.255	1.286 (0.931-1.776), p=0.128
PS ECOG (0 a 1 vs 2 a 3)	2.761 (1.897-4.019), p<0.001	1.104 (1.054-1.157), p<0.001	1.090 (1.032-1.150), p=0.002
Haemoglobin concentration (g/dl) (anaemia vs normal level)	0.975 (0.965-0.986), p<0.001	0.640 (0.372-1.100), p=0.106	0.846 (0.450-1.592), p=0.604
RT dose to the tumour (Gy)	0.941 (0.920-0.963), p<0.001	0.964 (0.922-1.007), p=0.102	0.961 (0.921-1.002), p=0.063
PEG no/yes	1.279 (1.068-1.530), p=0.007	1.340 (1.036-1.733), p=0.026	1.345 (1.011-1.790), p=0.042
TRST no/yes	2.513 (1.737-3.635), p<0.001	2.239 (1.324-3.784), p=0.003	2.193 (1.227-3.917), p=0.008
Larynx subsite tumour location (glottis, subglottis, supraglottic)	1.007 (1.003-1.010), p<0.001	1.385 (1.134-1.692), p=0.001	1.391 (1.113-1.737), p=0.004
Concurrent chemo/bio/radiotherapy: RT alone vs Cisplatin weekly Cetuximab	1.197 (0.803-1.783), p=0.377 2.404 (0.589-9.811), p=0.221	1.126 (0.701-2.143), p=0.475 5.776 (1.387-24.049), p=0.016	0.745 (0.352-1.578), p=0.442 2.014 (0.535-7.582), p=0.300
Smoking history (no/yes)	1.128 (0.589-2.157), p=0.717	1.316 (0.477-3.635), p=0.596	1.490 (0.463-4.801), p=0.504
Alcohol abuse history (no/yes)	1.611 (0.945-2.747), p=0.080	0.695 (0.381-1.269), p=0.236	0.914 (0.442-1.891), p=0.809
Weight loss before RT: <1 kg vs 1-10 kg <1 kg vs >10 kg	1.668 (0.999-2.785), p=0.050 4.174 (2.130-8.181), p<0.001	1.881 (0.987-3.586), p=0.550 3,332 (1.406-7.899), p=0.006	2.323 (1.168-4.621), p=0.016 3.820 (1.478-9.872), p=0.006
Weight loss during RT: <1 kg vs 1-10 kg <1 kg vs >10 kg	1.077 (0.735-1.577), p=0.704 0.859 (0.422-1.752), p=0.677	0.830 (0.483-1.426), p=0.500 1.207 (0.501-2.909), p=0.675	0.884 (0.482-1.620), p=0.690 1.554 (0.630-3.835), p=0.339
Second primary tumour	0.898 (0.536-1.503), p=0.682	0.281 (0.088-0.897), p=0.032	0.343 (0.107-1.106), p=0.073
Marital status: married vs divorced married vs widowed married vs single (never married)	1,220 (0.762-1.954), p=0.407 1.813 (0.896-3.667), p=0.098 1.938 (1.232-3.049), p=0.004	1.239 (0.639-2.401), p=0.526 1.597 (0.557-4.578), p=0.384 2,221 (1.177-4.190), p=0.014	1.291 (0.626-2.633), p=0.489 1.430 (0.427-4.792), p=0.562 2.194 (1.081-4.450), p=0.029
Education: primary school vs middle school primary school vs university	1.161 (0.743-1.814), p=0.512 1.151 (0.532-2.491), p=0.721	1.827 (1.013-3.296), p=0.045 0.765 (0.185-3.160), p=0.711	1.766 (0.914-3.412), p=0.090 0.884 (0.212-3.680), p=0.866

Gender-F-females, M-men; RT-radiotherapy; Gy (Gray); HR hazard ratio; CI confidence interval; UICC – The Union for International Cancer Control; G – grade; PS – performance status; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; ASA - American Society of Anesthesiologists; ACE-27 - Adult Comorbidity Evaluation 27, PEG – percutaneous endoscopic gastrostomy tube; TRST – tracheostomy

Tabulka 4. Multivariační analýzy pro celkové přežití (OS), lokoregionální kontrolu (LC), přežití bez nemoci (PFS), pouze faktory významné v univariační analýze. Převzato z (Pechačová Z. et al., 2023)

Prognostic factors	OS	PFS	LC
	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value
Gender (F vs M)	ND	ND	ND
Age (years)	NS	ND	ND
Overall radiotherapy treatment time TT (days)	ND	ND	ND
Clinical stage (UICC 8 th edition)	1.738 (1.384-2.182), p<0.001	1.500 (1.169-1.924), p=0.001	1.426 (1.088-1.869), p=0.010
Histology grading G1/G2 vs G3/G4	NS	ND	ND
ASA	NS	ND	ND
Charlson comorbidity index (CCI)	1.157 (1.037-1.291), p=0.009	ND	ND
ACE-27	NS	ND	ND
PS ECOG (01 vs 23)	1.073 (1.025-1.123), p=0.002	2.851 (1.528-5.319), p<0.001	1.072 (1.014-1.133), p=0.015
Hemoglobin concentration (g/dl) (anemia vs normal level)	NS	ND	ND
RT treatment dose to the tumour (Gy)	NS	ND	ND
PEG yes/no	NS	NS	NS
TRST yes/no	NS	NS	NS
Larynx subsite tumour location (glottis, subglottis, supraglottic)	NS	NS	NS
Concurrent chemo/bio/radiotherapy	ND	NS	ND
Smoking history (no/yes)	ND	ND	ND
Alcohol abuse history (no/yes)	ND	ND	ND
Weight loss before RT	NS	NS	NS
Weight loss during RT	ND	ND	ND
Second primary tumour	ND	NS	ND
Marital status	1.241 (1.043-1.475), p=0.015	NS	NS
Education: primary school vs middle school	ND	1.992 (1.102-3.600), p=0.023	ND
primary school vs university		0.688 (0.166-2.852), p=0.607	

Gender-F-females, M-men; RT-radiotherapy; NS – not significant; ND – not done; HR hazard ratio; CI confidence interval; UICC – The Union for International Cancer Control; G – grade; PS – performance status; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; ASA - American Society of Anesthesiologists; ACE-27 - Adult Comorbidity Evaluation 27, PEG – percutaneous endoscopic gastrostomy tube; TRST – tracheostomy

8.4 Dotazníky kvality života

Dotazníky kvality života QLQ-C30 a QLQ-H&N35 v české verzi byly odeslány 51 žijícím pacientům ze souboru, u nichž jsou v dokumentaci dostatečné podklady pro hodnocení pozdní toxicity. Bylo vráceno 24 dotazníků (47,1 %). Odstup od léčby v době vyplňování dotazníku činil 35,6-138,9 měsíce, medián 77,8 měsíce.

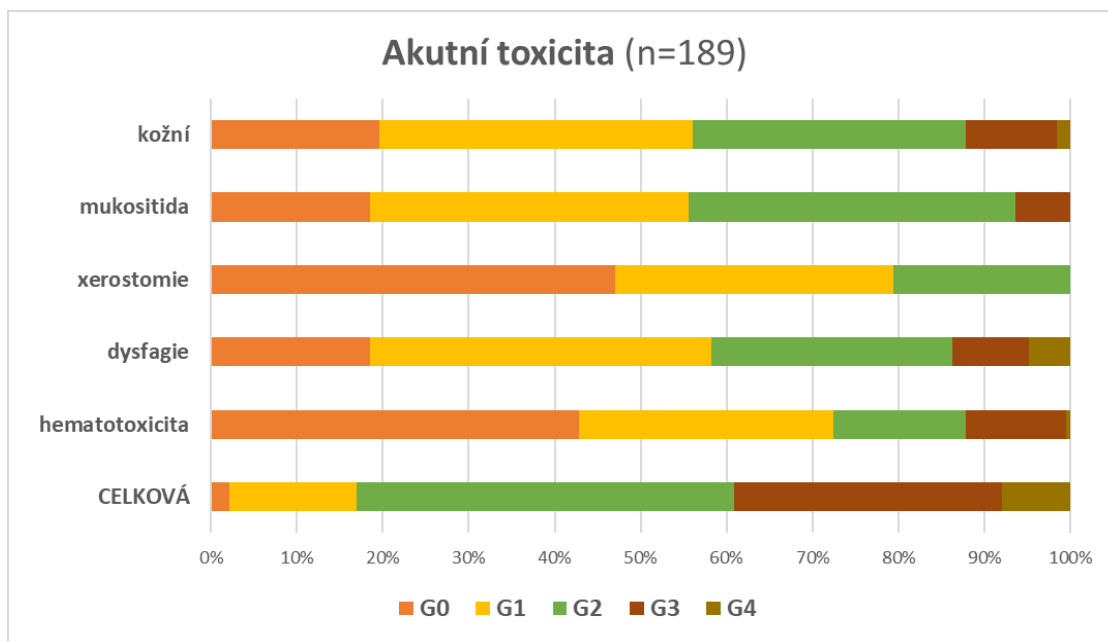
Hodnocení v dotazníku QLQ-C30 dosáhlo průměru a mediánu funkčního skóre 81,0, resp. 87,8 (37,8-100,0), symptomatického skóre 19,0, resp. 12,8 (0,0-61,5) a globálního zdraví 62,5, resp. 58,3 (33,3-100,0). V dotazníku QLQ-H&N35 byl zaznamenán průměr a medián celkového symptomatického skóre 17,9, resp. 17,1 (0,0-44,8)

Informace uvedené pacienty v dotaznících poskytly cennou zpětnou vazbu stran pozdní toxicity a osobních dojmů pacientů. Nebyly nalezeny statisticky signifikantní souvislosti s parametry léčby nebo se stupněm toxicity léčby zřejmě z důvodu jednorázového vyplňování dotazníku s velmi dlouhým odstupem několika let po léčbě.

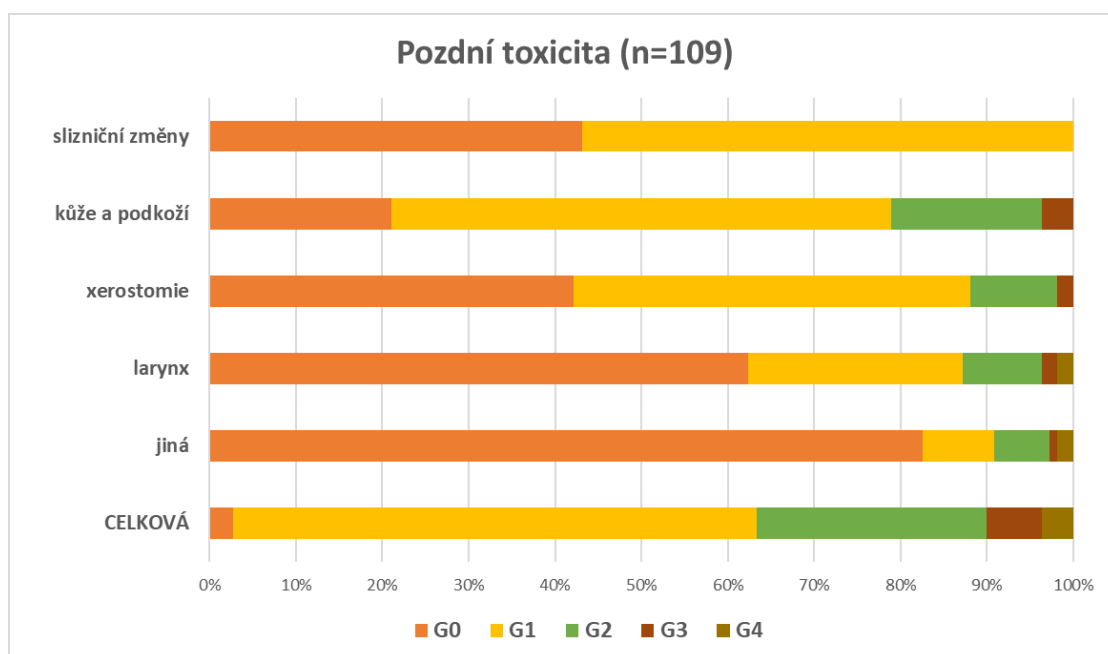
8.5 Toxicita léčby

Akutní toxicita léčby hodnocená dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) stupně 0-2 byla zjištěna u 115 (60,8 %) pacientů. Akutní nežádoucí účinky vážnější intenzity hodnocené stupni 3-4 byly zaznamenány u 74 (39,2 %) pacientů – dysfagie ve 26 (13,8 %) případech, hematologická toxicita u 23 (12,2 %) pacientů, kožní reakce u 23 (12,2 %) pacientů a mukositida ve 12 (6,4 %) případech (Obr. 25).

Pozdní toxicita byla vyhodnocena u podskupiny 109 (57,7 %) pacientů s délkou sledování alespoň jeden rok a s dostatečnými podklady v dokumentaci. Pozdní toxicita vážnějšího stupně G3-4 dle RTOG kritérií se zde vyskytla u 11 (10,1 %) pacientů: dysfagie ve 4 (3,7 %) případech, dysfunkce hrtanu ve 4 (3,7 %) případech, xerostomie u 3 (2,8 %) pacientů, změny kůže nebo podkoží u 2 (1,8 %) pacientů, osteonekróza čelisti byla zjištěna v 1 (0,9 %) případě (Obr. 26).



Obr. 25. Profil typů a závažnosti projevů akutní toxicity dle kritérií RTOG.



Obr. 26. Profil typů a závažnosti projevů pozdní toxicity dle kritérií RTOG.

Nižší incidence vážnějších nežádoucích účinků byla pozorována v podskupině pacientů s časnějším stádiem onemocnění a menším ozařovaným objemem v porovnání s podskupinou pacientů s pokročilým onemocněním, u nichž bylo nutné ozáření větších cílových objemů. Akutní toxicita G3-4 byla zaznamenána u 15,9 % pacientů s klinickým stádiem (KS) I-II oproti 59,4 % pacientů s KS III-IV. Pozdní toxicita G3-4 se rozvinula u 5,5 % pacientů vstupně s KS I-II a u 14,8 % pacientů v podskupině s KS III-IV (Pechačová Z. et al., 2023).

8.6 Radiobiologický model pro výpočet NTCP

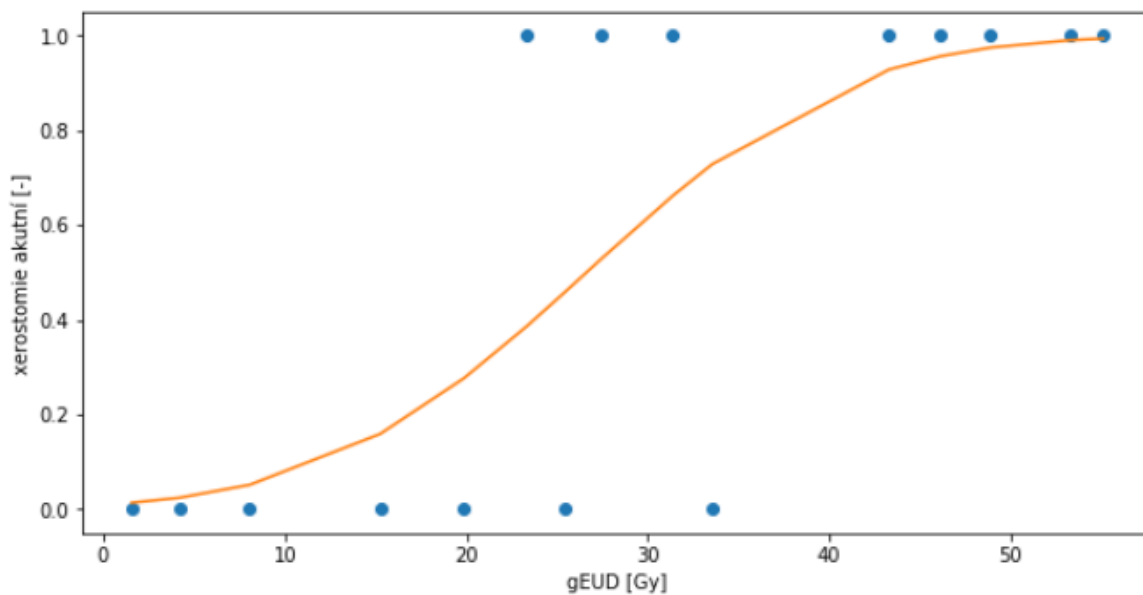
Radiobiologickými analýzami dat byly hledány vstupní parametry m , n a TD_{50} (vysvětlení v kapitole 7.2) pro modelování pravděpodobnosti toxicity léčby na podkladě modelu Lyman-Kutcher-Burman. Bylo nalezeno více dvojic rizikového orgánu a typu toxicity, u nichž byl potvrzen vztah mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností vzniku nežádoucího účinku (Kořínek T., 2024) – Tab. 5. V této tabulce jsou uvedeny trojice parametrů m , n a TD_{50} , které lze společně s hodnotou gEUD využít v LKB modelu pro predikci rizika vzniku typu toxicity.

Tabulka 5. Trojice parametrů m , n , TD_{50} pro analytickou predikci prjevu zdravotní komplikace v závislosti na kritické struktuře. Převzato z (Kořínek T., 2024) se svolením autora.

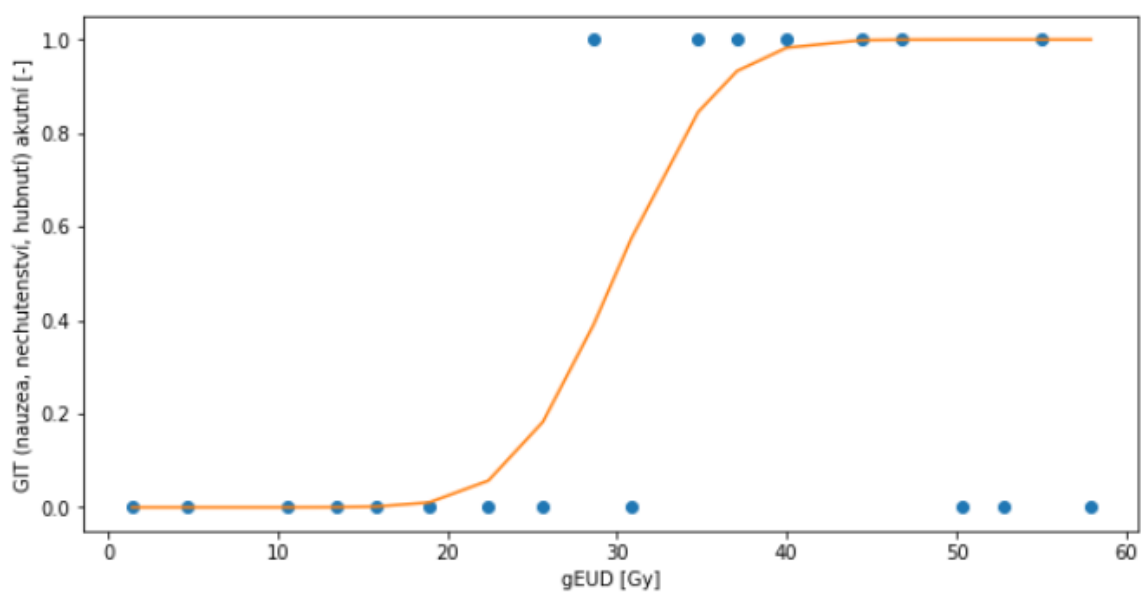
Rizikový orgán	Projev toxicity	n	m	TD_{50} (Gy)
Submandibulární žláza	Dysfagie – akutní	1,0	$0,16 \pm 0,07$	$49,8 \pm 4,6$
Submandibulární žláza	Toxicita GIT – akutní	1,0	$0,16 \pm 0,04$	$49,8 \pm 3,6$
Constrictor pharyngis superior	Xerostomie – akutní	0,5	$0,56 \pm 0,20$	$38,7 \pm 6,0$
Constrictor pharyngis superior	Toxicita GIT – akutní	0,5	$0,49 \pm 0,30$	$49,8 \pm 6,0$
Bukální sliznice	Dysfagie – akutní	1,0	$0,40 \pm 0,25$	$39,8 \pm 8,0$
Spodina dutiny ústní	Toxicita GIT – akutní	0,5	$0,15 \pm 0,10$	$29,9 \pm 3,1$
Glandula parotis bilat.	Celková akutní toxicita	1,0	$0,50 \pm 0,15$	$28,95 \pm 4,30$

m – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, n – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu $n=1$ a pro sériové orgány $n=0$, TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozáření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou

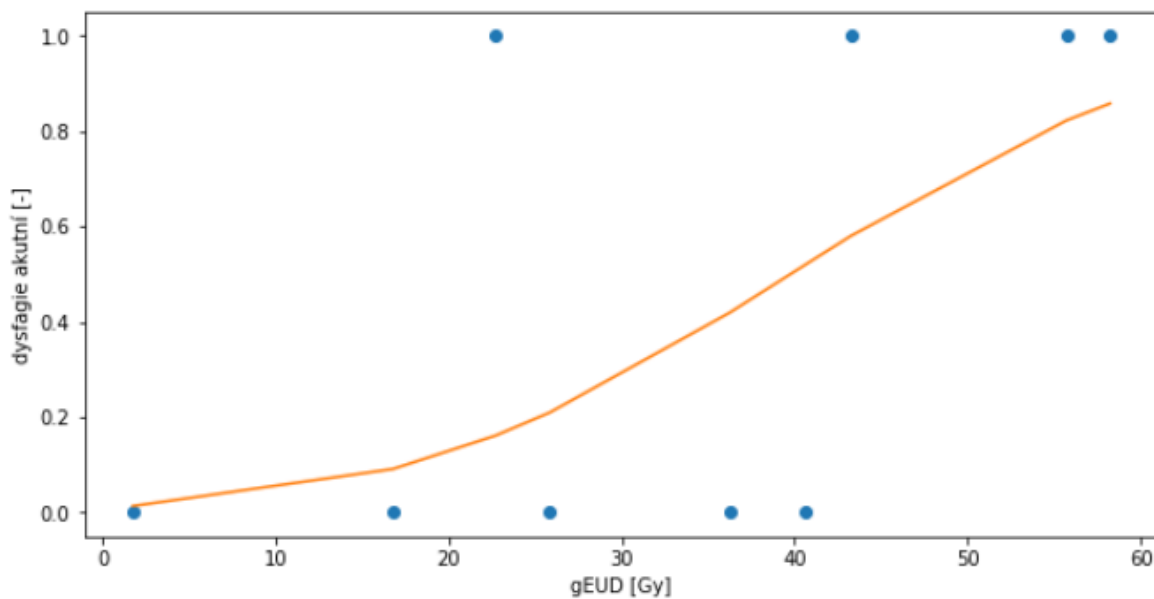
Pomocí radiobiologických analýz s uplatněním metod AI byl proveden výpočet gEUD pro jednotlivé rizikové orgány a generovány křivky NTCP vyjadřující pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku na gEUD rizikového orgánu (Kořínek T., 2024) (Obr. 27-30). Souvislost některých typů toxicity a dávkového zatížení orgánu se jeví být spíše nepřímá (Obr. 27) a podrobnější mapování vlivů dávkové zátěže na rozvoj toxicity bude předmětem další analýzy shromážděných dat.



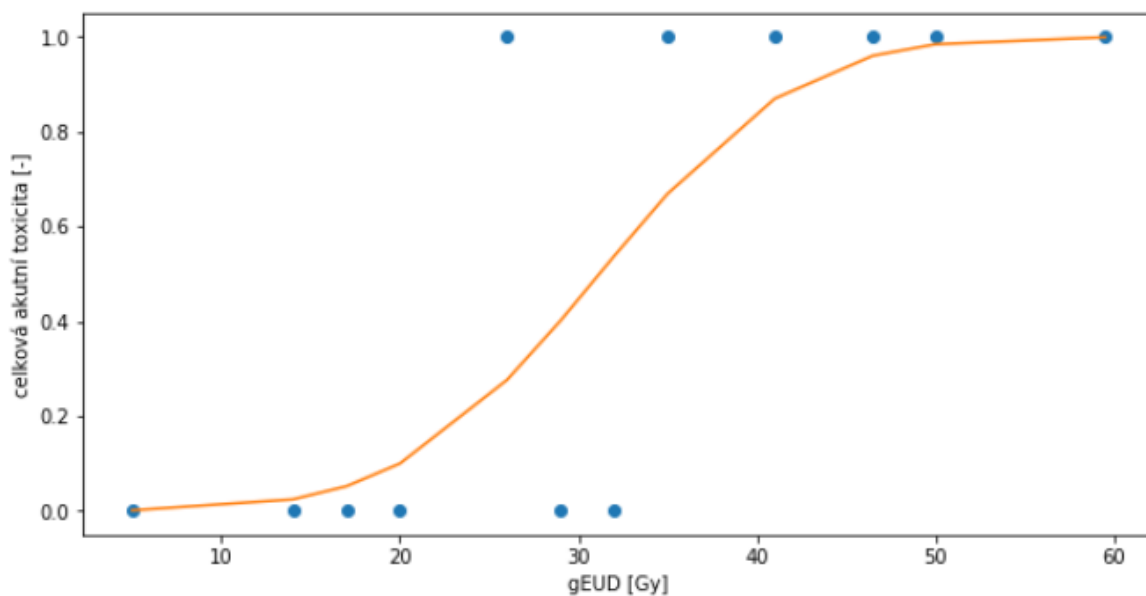
Obr. 27. Křivka NTCP – pravděpodobnost akutní xerostomie v závislosti na gEUD pro constrictor pharyngis superior. Převzato z (Kořínek T., 2024) se svolením autora.



Obr. 28. Křivka NTCP – pravděpodobnost akutní toxicity v oblasti horního GIT v závislosti na gEUD pro spodinu dutiny ústní. Převzato z (Kořínek T., 2024) se svolením autora.



Obr. 29. Křivka NTCP – pravděpodobnost akutní dysfagie v závislosti na gEUD pro bukalní sliznici. Převzato z (Kořínek T., 2024) se svolením autora.

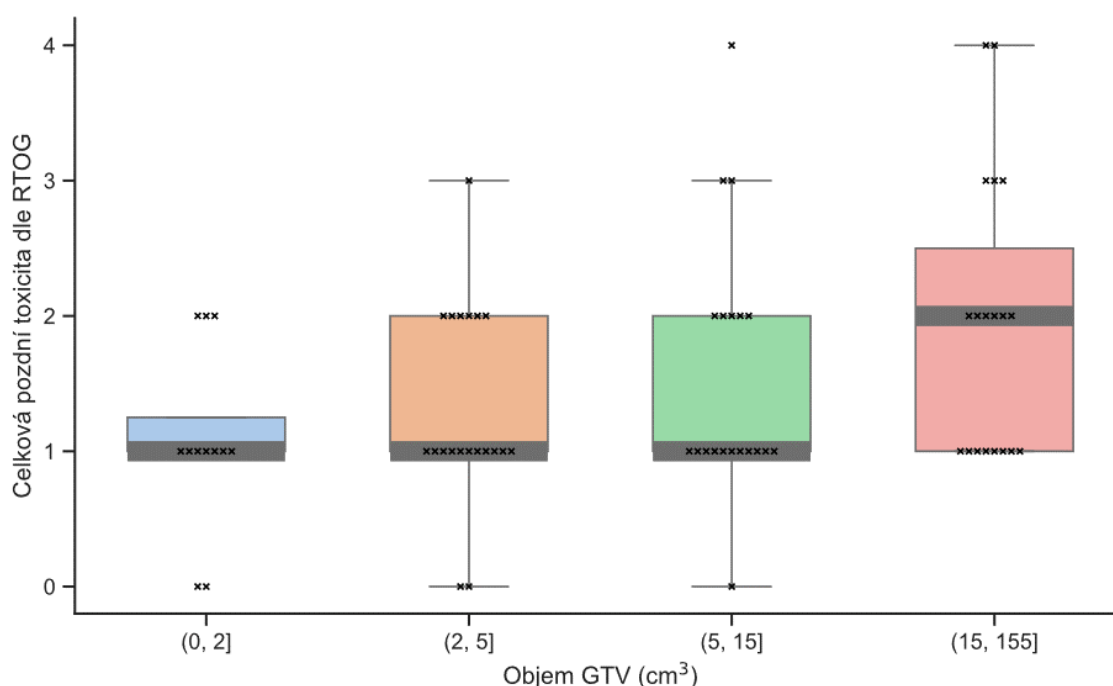


Obr. 30. Křivka NTCP – pravděpodobnost celkové akutní toxicity v závislosti na gEUD pro příušní žlázy. Převzato z (Kořínek T., 2024) se svolením autora.

8.7 Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity léčby

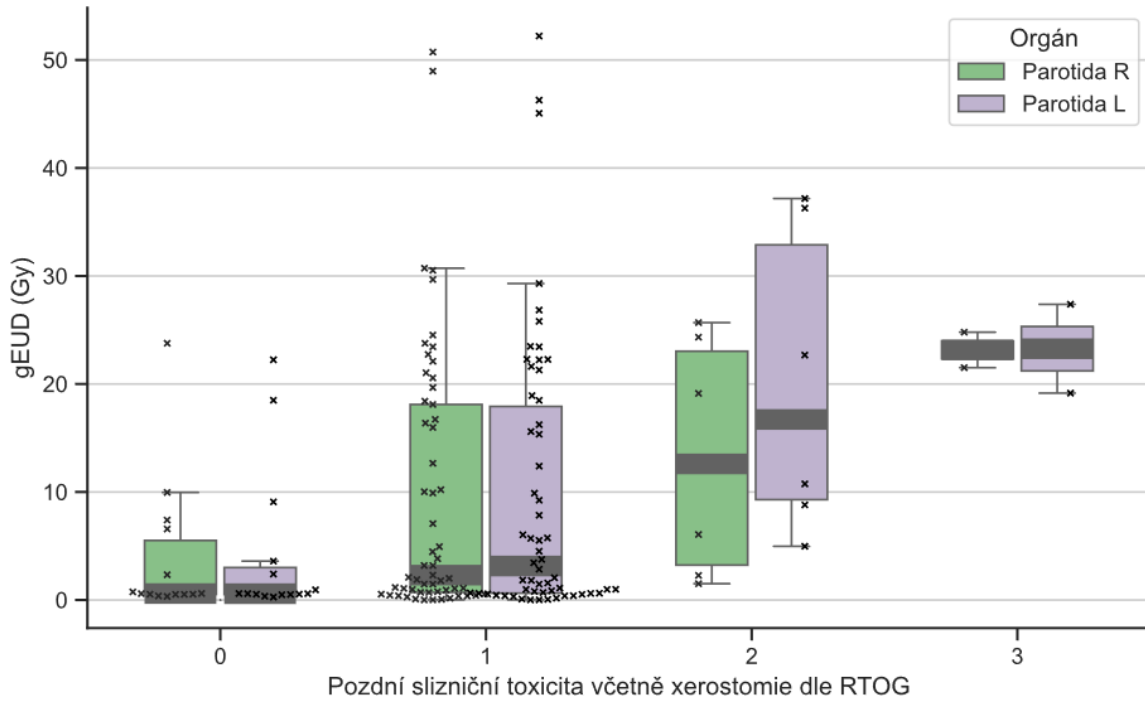
Byla provedena statistická analýza vlivu faktorů na straně pacienta, pokročilosti nádorového postižení a parametrů ozařovacích plánů na pravděpodobnost rozvoje toxicity léčby. Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv některých dávkově objemových veličin i dalších parametrů na rozvoj nežádoucích účinků léčby.

Objem GTV (cm^3) potvrdil signifikantní vliv na pozdní toxicitu – Obr. 31, ale neměl vliv na stupeň akutní toxicity.

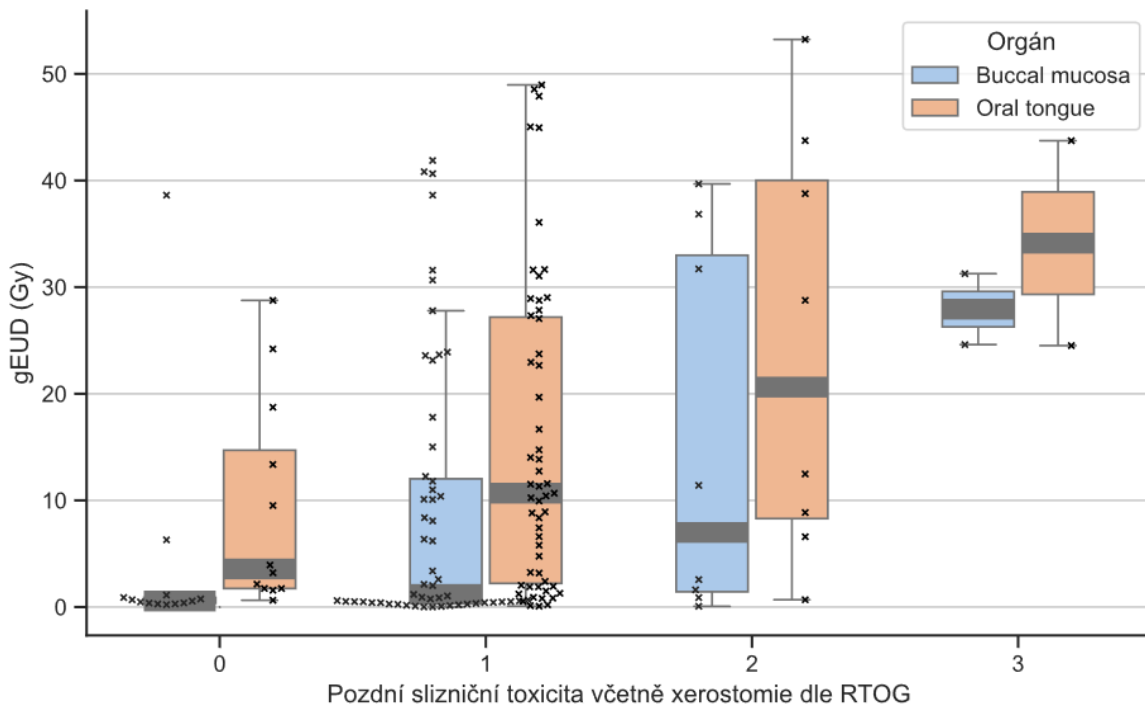


Obr. 31. Vliv objemu GTV v cm^3 (objem GTV v rozmezích: menší než 2 cm^3 , 2-5 cm^3 , 5-15 cm^3 , větší než 15 cm^3) na rozvoj celkové pozdní toxicity dle kritérií RTOG. Statistický test ANOVA, $p=0,039$.

Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv dávkového zatížení průšních žláz při analýze gEUD na tento orgán a rozvoje pozdní xerostomie a slizniční toxicity (Obr. 32). Vzhledem k retrospektivnímu hodnocení souboru a spojitosti mezi slizniční toxicitou a xerostomií a z toho plynoucích možných zkreslení údajů byly pro účely tohoto vyhodnocení použity informace o slizniční toxicitě a xerostomii dohromady (z každého údaje vyšší grade toxicity). Dávkové zatížení bukální sliznice a orální porce jazyka (oral tongue) vyjádřené v gEUD mělo v našem souboru pacientů signifikantní vliv na rozvoj pozdní dysfagie (Obr. 33).



Obr. 32. Vliv dávkového zatížení příušních žláz (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Parotida R: $p=0,086$, Parotida L: $p=0,018$.



Obr. 33. Vliv dávkového zatížení bukové sliznice (Buccal mucosa) a orální porce jazyka (Oral tongue) (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Buccal mucosa $p=0,043$, Oral tongue $p=0,001$.

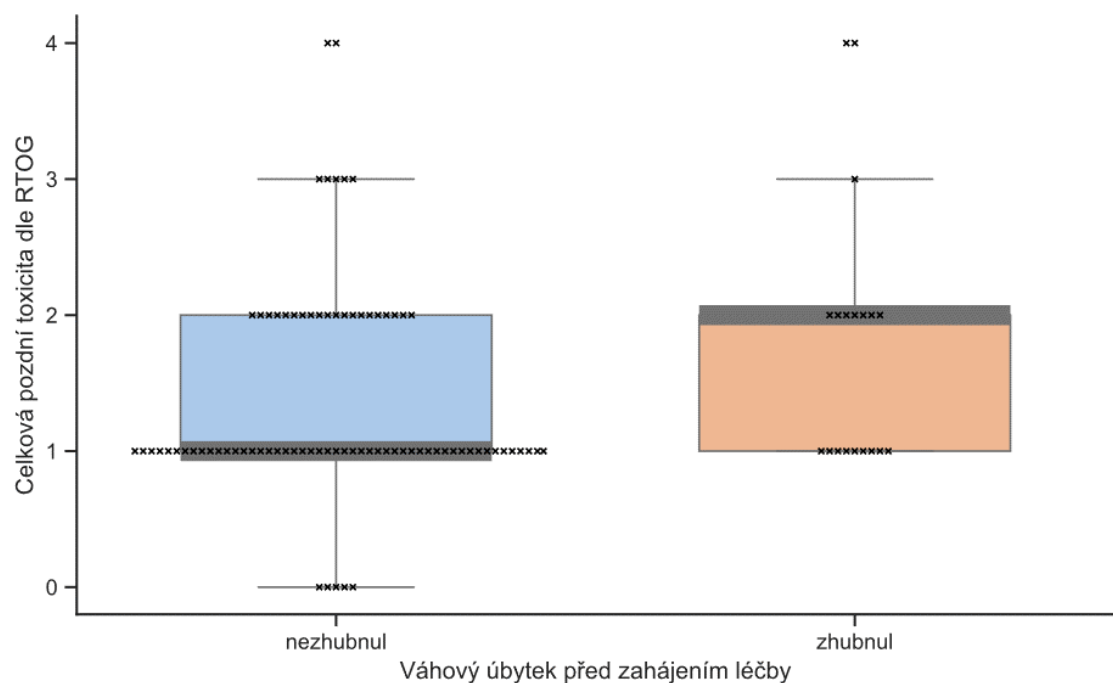
Analýza gEUD u řady dalších orgánů ukázala významný trend v ovlivnění toxicity, který byl na hraně statistické významnosti nebo statisticky nesignifikantní. Vzhledem k rozsahu cílového objemu ozařovaného dávkou 70 Gy na oblast laryngu u všech pacientů nelze v našem souboru validně analyzovat vliv gEUD na struktury laryngu a přilehlých orgánů na rozvoj toxicity.

Ukazatele na straně pacienta potvrdily statisticky signifikantní vliv na rozvoj různých typů pozdní toxicity. Výběr faktorů, jež dle Pearsonova testu dobré shody prokázaly statisticky signifikantní vliv na rozvoj toxicity, ukazuje Tab. 6. Jako příklad je vybrán vliv váhového úbytku na rozvoj celkové pozdní toxicity – Obr. 34.

Tabulka 6. Vybrané signifikantní faktory ve vztahu ke zkoumaným projevům toxicity. Podle (Kořínek T., 2024). Pearsonův test – chí kvadrát.

Faktor	Projev toxicity	p hodnota
TNM stádium	Xerostomie – akutní	0,011
	Dysfagie – akutní	0,006
	PS (performance status) po léčbě	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	<0,001
	Podkožní tkáň – pozdní	0,04
KS – klinické stádium	Xerostomie – akutní	<0,001
	Dysfagie – akutní	0,01
	Celková akutní toxicita	0,009
	PS (performance status) po léčbě	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	<0,001
	Podkožní tkáň – pozdní	<0,001
	Kožní toxicita – pozdní	<0,001
	Celková pozdní toxicita	0,05
Počet cyklů konkomitantní chemoterapie	Hematologická toxicita – akutní	<0,001
	Dysfagie – akutní	0,001
	Celková akutní toxicita	0,02
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Podkožní tkáň – pozdní	<0,001
	Celková pozdní toxicita	<0,001
Vstupní hladina hemoglobinu	Hematologická toxicita – akutní	0,02
	PS (performance status) po léčbě	0,007
	Xerostomie – pozdní	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Kožní toxicita – pozdní	0,02

	Larynx – pozdní	<0,001
	Celková pozdní toxicita	0,02
Ethylismus v anamnéze	Hematologická toxicita – akutní	0,05
Váhový úbytek před léčbou	Celková akutní toxicita	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Celková pozdní toxicita	0,04
Diabetes mellitus	Xerostomie – pozdní	<0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,01
CCI – skóre komorbidit dle Charlsonové	Xerostomie – pozdní	0,04
	Celková pozdní toxicita	0,005
ASA – skóre komorbidit	Hematologická toxicita – akutní	<0,001
	Kožní toxicita – pozdní	<0,001
	Larynx – pozdní	<0,001
Vstupní PS (performance status)	PS (performance status) po léčbě	<0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,009
	Kožní toxicita – pozdní	0,05
Nikotinismus v anamnéze	Celková pozdní toxicita	0,009
Kouření v době po léčbě	Slizniční toxicita – pozdní	0,03



Obr. 34. Vliv váhového úbytku před léčbou (nezhubnul – váhový úbytek pod 2 % hmotnosti, zhubnul – váhový úbytek vyšší než 2 % původní hmotnosti) na rozvoj celkové pozdní toxicity. Pearsonův test – chí kvadrát, $p=0,04$.

Vývoj radiobiologického modelu pro predikci rizika rozvoje toxicity léčby na podkladě zmíněných faktorů a parametrů probíhá v rámci doktorského projektu Ing. Tomáše Kořínka a je detailně popsán v dizertační práci a publikacích autora (Kořínek T., 2024).

9. DISKUSE

Kurativní (chemo)radioterapie nádorů laryngu je spojena s poměrně vysokou mírou časně toxicity v průběhu léčby i po následujících několik měsíců. Značný podíl na rozvoji obtíží pacienta má již samotná přítomnost nádorového postižení narušujícího funkčnost struktur krku, dále komorbidity i častý nikotinismus a abúzus alkoholu, přičemž zhoršení těchto příznaků v důsledku léčby zářením a přidružení vlastních projevů toxicity (chemo)radioterapie vede u podstatné části pacientů k výrazné symptomové zátěži a alteraci celkového stavu. U významného podílu pacientů dochází dále k rozvoji pozdní toxicity v podobě xerostomie, laryngeální dysfunkce nebo závažné poruchy polykání způsobující plnou nebo částečnou závislost na výživové gastrostomii. Tato léčba má proto být prováděna ve specializovaných centrech s dobrým zázemím otorhinolaryngologické chirurgie, klinické onkologie i radioterapie a navazujících oborů (gastroenterologie, nutriční poradenství, klinická farmacie, dermatologie, pneumologie, psychosociální podpora). Ke zvládnutí komplikací a zajištění dobré kvality života je nezbytná pečlivá edukace pacienta, jeho dobrá spolupráce a poskytování komplexní péče během sledování.

Léčebný postup je vstupně stanoven mezioborovým týmem s účastí klinického a radiačního onkologa, otorhinolaryngologa, radiodiagnostika a patologa. Možnosti léčby jsou diskutovány s pacientem a při rozvaze o léčbě jsou brány v úvahu jeho preference. Během (chemo)radioterapie je pacient v péči týmu lékařů poskytujících vlastní onkologickou terapii i komplexní podpůrnou péči k prevenci a léčbě akutních nežádoucích účinků. Při neschůdnosti ambulantní péče z různých důvodů (výraznější akutní toxicita, vzdálenost bydliště aj.) probíhá léčba za hospitalizace. Sledování po léčbě je realizováno též mezioborově v dispenzární ambulanci ÚRO FNB za účasti klinického a radiačního onkologa a otorhinolaryngologa.

V uvedeném období byli pacienti ozařováni technikou 3D-CRT (3D konformní radioterapie) v případech cíleného ozáření pouze na oblast laryngu nebo IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy – radioterapie s modulovanou intenzitou záření) na oblast laryngu a spádových lymfatických uzlin ve dvou fázích normofrakcionovaně. S rozvojem nových technologií v radiační onkologii a jejich implementací do praxe je možné ozáření lépe cílit, přizpůsobovat dávku v jednotlivých oblastech cílového objemu dle rizikovosti a lépe šetřit okolní zdravé tkáň. V současné době jsou již pacienti s nádory hlavy a krku na našem pracovišti většinou ozařováni technikou VMAT-SIB (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy – radioterapie s objemově modulovanou intenzitou, SIB – technika simultánního integrovaného

boostu) (Obr. 2) s možností denní kontroly ozařovací polohy pomocí CBCT (Cone Beam Computed Tomography) – technika IGRT (Image Guided Radiation Therapy – radioterapie naváděná obrazem). Moderní technologie a techniky záření umožňují přesnější a šetrnější léčbu s nižší mírou akutních nežádoucích účinků a do budoucna očekáváme i nižší míru pozdní toxicity léčby.

Přidružené komorbidity v období diagnózy karcinomu laryngu představují spolu s velmi častou anamnézou nikotinu a abúzu alkoholu významnou zátěž ve formě vyššího rizika kardiovaskulárních nebo respiračních komplikací. Komorbidity sehrávají významnou roli v léčbě nádorových onemocnění zejména u starších pacientů, protože ovlivňují volbu léčebné modalit, léčebnou odpověď a míru komplikací včetně léčebných výsledků (Mulcahy C.F. et al., 2018). Silný prognostický vliv komorbidit byl prokázán ve více analýzách souborů pacientů s karcinomy laryngu (Mulcahy C.F. et al., 2018, Paleri V. et al., 2003) i u dalších karcinomů hlavy a krku (Pala M. et al. 2022, Piccirillo C.F., 2000). Výsledky našeho souboru pacientů v souladu s literárními údaji potvrdily prognostický vliv komorbidit hodnocených dle CCI (významná role věku pacienta), skóre ACE-27 (možnost bodování dle závažnosti přidružených onemocnění) i systému ASA (systém vyvinutý pro anesteziology, s odlišným způsobem hodnocení komorbidit a nikotinu, menší možnost stratifikace závažnosti komorbidit ve srovnání s CCI a ACE-27).

V hodnocení 600 pacientů s karcinomy hlavy a krku byl stanoven CCI a PS dle ECOG (Wang J.R. et al., 2016). V tomto hodnocení nebyla nalezena korelace mezi CCI a PS, hodnoty CCI korelovaly s celkovým přežitím. Stupeň PS neprokázal asociaci s celkovým přežitím, ale dle zjištění autorů se zdá, že PS působí jako modifikátor účinku ve vztahu mezi komorbiditami a celkovým přežitím (Wang J.R. et al., 2016).

Index komorbidit dle Charlsonové (Charlson M.E. et al., 1987, mdcalc.com), kde je významná role přiřazena věku pacienta, prokázal v analýze dat 548 pacientů s karcinomy laryngu silnou roli v predikci celkového přežití a přežití bez specificky nádorové příčiny úmrtí (NCCSS – non-cancer cause specific survival), ale nebyl spojen s nádorově specifickým přežitím (DSS – disease specific survival) (Mulcahy C.F. et al., 2018). V tomto souboru pacientů bylo zaznamenáno 5-leté přežití 60 % u pacientů s CCI >3 a 41 % u pacientů s CCI 0-3; v našem souboru bylo dosaženo 5-letého přežití 54 %, resp. 32 % u srovnatelných podskupin pacientů (Obr. 17).

V souboru 180 pacientů s karcinomy laryngu (Paleri V. et al., 2003), kam byli zařazeni i pacienti indikovaní k chirurgické léčbě, bylo dosaženo celkového 5-letého přežití 65 % a při rozdělení dle klinického stádia (KS) bylo zaznamenáno 5-leté přežití: KS I 69 %, KS II 81 %, KS III 54 %, KS IV 21 %.

KS III 53 %, KS IV 25 %. Podle skóre komorbidit ACE-27 bylo v tomto souboru dosaženo 5-letého přežití: u pacientů bez komorbidit 82 %, s mírnými komorbiditami 37 %, s vážnými komorbiditami 18 %. V našem souboru pacientů bylo v analogických podskupinách dosaženo 5-letého přežití: celkově 43 %, KS I 65 %, KS II 53 %, KS III 41 %, KS IVA 21%, KS IVB 0% (Obr. 12), dále podle ACE-27 skóre: stupeň 0-1 (žádné nebo mírné komorbidity) 50 %, stupeň 2-3 (střední a vážné komorbidity) 33 % (Obr. 18).

Celkové 2-leté přežití bylo v našem souboru 62 % a v souboru Studijní skupiny pro rakovinu hrtanu (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) (Wolf G.T. et al., 1991) bylo potvrzeno 2-leté přežití 68 %. Rozdíly mezi literárními daty a našimi výsledky mohou být způsobeny odlišným spektrem pacientů, vyšší prevalencí komorbidit, horším vstupním celkovým stavem pacientů a dalšími faktory. Vyšší zastoupení komorbidit může být dáno regionálními specifiky populace nebo rozsahem vyšetření pacientů před zahájením onkologické léčby. Horší celková kondice pacientů je důvodem pro méně častou indikaci podání konkomitantní chemoterapie – 74 % pacientů v našem souboru podstoupilo samostatnou radioterapii bez přidání chemoterapie.

Význam hladiny hemoglobinu před ozařováním a v průběhu léčby byl zkoumán stran prediktivního vlivu na léčebné výsledky (Mucha-Mařecká A. et al., 2019, Rutkowski T. et al., 2007, Wagner W. et al., 2000). Snížená hladina hemoglobinu před zahájením léčby měla negativní vliv na lokální kontrolu i přežití bez nemoci v souboru starších pacientů s časným karcinomem glottis (Mucha-Mařecká A. et al., 2019). Vývoj hodnot hemoglobinu v průběhu (chemo)radioterapie (Rutkowski T. et al., 2007) nebo hladina na konci ozařování (Wagner W. et al., 2000) se jeví jako přesnější prediktor než vstupní hladina.

V našem souboru pacientů s karcinomem laryngu léčených (chemo)radioterapií bylo potvrzeno, že vliv vstupního PS, významného váhového úbytku a vstupní hladiny hemoglobinu na celkové přežití je stejně významný jako vliv vstupního klinického stádia. Vývoj hladin hemoglobinu během (chemo)radioterapie a jeho vliv na celkové přežití nebyl analyzován.

Prognostický vliv velikosti nádorového cílového objemu (gross tumour volume – GTV) a celkové doby trvání radioterapie byl potvrzen analýzami souborů pacientů (Lohynská R. et al., 2021, Lohynská R. et al., 2022), dále i vliv čekací doby mezi odběrem bioptického vzorku a datem zahájení radioterapie (Mucha-Mařecká A. et al., 2019). V našem souboru pacientů interval čekání na zahájení léčby nebo celková doba trvání ozařování neovlivnily léčebné výsledky. Vliv velikosti GTV na léčebné výsledky nebyl analyzován, nicméně velikost GTV signifikantně ovlivňovala stupeň celkové pozdní toxicity léčby (Obr. 31).

V našem souboru pacientů potvrdily hodnoty gEUD na některé rizikové orgány statisticky signifikantní vliv na rozvoj určitých typů toxicit – Tab. 5, Obr. 32 a Obr. 33 a pro řadu dalších OaR byl potvrzen významný trend vlivu gEUD na rozvoj toxicity, který byl však na hraně statistické významnosti nebo statisticky nesignifikantní. V rámci tohoto projektu byla analyzována data o pozdní toxicitě v souboru přibližně 100 pacientů, údaje o toxicitě byly sbírány retrospektivně. Tyto skutečnosti mohou být příčinou některých ne zcela jednoznačných statistických výsledků. Citovaný projekt CITOR (Van den Bosch L. et al., 2021), v němž byl robustně potvrzen vliv dávkového zatížení OaR a dalších parametrů na straně pacienta a tumoru na stupeň různých typů toxicit, byl odvozen z rozsáhlého prospektivního sledování velkého množství standardizovaných parametrů u více než tisíce pacientů.

Faktory na straně pacienta a nádorového onemocnění potvrdily v našem souboru signifikantní vliv na některé typy toxicit (Tab. 6). Ve zmiňovaném projektu CITOR (Van den Bosch L. et al., 2021) byly posuzovány jiné parametry (Obr. 4), proto je nemůžeme s našimi daty dobře porovnávat.

V souboru 90 pacientů léčených radioterapií pro nádor hlavy a krku byly retrospektivně vyhodnoceny faktory ovlivňující rozvoj poradiační fibrózy v ozařované oblasti (Pratson C.L. et al., 2021). Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv nikotinu během radioterapie, abúzu alkoholu nebo věku pod 60 let na incidenci i závažnost poradiační fibrózy. V našem souboru byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stádia a počtu cyklů chemoterapie na stupeň pozdní fibrózy po radioterapii (Tab. 6).

Metaanalýza patnácti retrospektivních studií, které se zabývaly vlivem faktorů na závislost na výživové gastrostomii v období po léčbě, potvrdila vliv parametrů DVH (zejména dávky na larynx, konstrikory pharyngu, ústní dutinu, průšňí a submandibulární žlázy) na rozvoj této komplikace, dále byl zaznamenán signifikantní vliv pokročilého klinického stádia, váhového úbytku před léčbou, podání konkomitantní chemoterapie, profylaktického zavádění gastrostomie před zahájením léčby, navíc bylo důležité užívání hypnotik před léčbou a údaj, že žil pacient v domácnosti sám (Wopken K. et al., 2018). Byl vyvinut interně validovaný model pro predikci rizika polykacích obtíží jako nástroj pro rozhodování o nutnosti zavedení gastrostomie před zahájením radioterapie (Willemsen A.C.H. et al., 2020). Byla vyhodnocena data 450 pacientů léčených během čtyř let. Parametry pro predikci jsou: body mass index, změna diety, váhový úbytek, celkový stav (PS), lokalizace tumoru, TNM status, konkomitantní chemoterapie/bioterapie, Dmean na kontralaterální submandibulární a průšňí žlázu (Willemsen A.C.H. et al., 2020). V našem souboru pacientů byla zaznamenána

signifikantně nižší četnost zavedení gastrostomie u pacientů žijících v manželství (Obr. 24), což může souviset s vyšším zastoupením časnějších klinických stádií (Obr. 22) a lepším vstupním celkovým stavem (Obr. 23) u této podskupiny pacientů. Dále byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stádia a podání konkomitantní chemoterapie na rozvoj akutní dysfagie a vliv více faktorů na rozvoj pozdní dysfagie, pozdní sliniční toxicity a celkové pozdní toxicity (Tab. 6), ale signifikantní působení konkrétních faktorů na vznik dlouhodobé závislosti na gastrostomii jsme nezaznamenali.

Vliv radiační zátěže na rizikové orgány nezbytné pro zachování polykání byl vícekrát prokázán (Rancati T., Fiorino C., 2019 a další). V souboru 82 pacientů ozařovaných pro pokročilý karcinom laryngu, oropharyngu nebo hypopharyngu bylo prokázáno, že snížení dávky na pharyngo-laryngeální střední čáru pod jazykou mimo PTV vede ke snížení závažnosti poradiační dysfagie při zachování lokální kontroly onemocnění (Peponi E. et al., 2011). V randomizované klinické studii fáze III Dysphagia/Aspiration at risk structures (DARS) (Petkar I. et al., 2016, Nutting Ch. et al., 2023) byly srovnávány léčebné výsledky pacientů, kteří podstoupili radioterapii pro karcinom oropharyngu nebo hypopharyngu technikou IMRT standardně nebo se šetřením konstriktorů pharyngu (Dmean <50 Gy) mimo vysoce rizikový cílový objem. V každém rameni bylo léčeno 56 pacientů. Byly potvrzeny lepší výsledky stran zachování polykacích funkcí v rameni se šetřením konstriktorů pharyngu. Jsou k dispozici i práce, které souvislost dávkového zatížení konstriktorů pharyngu a rozvoje dysfagie neprokázaly – například v souboru 37 pacientů byly hodnoceny údaje o obtížích retrospektivně a při srovnání podskupin podle střední dávky na konstriktory pod a nad 60 Gy nebyl prokázán statisticky signifikantní vliv na dysfagii (Bhide S.A. et al., 2010). V našem souboru pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu byla poměrně vysoká radiační zátěž polykacích struktur včetně konstriktorů pharyngu (středního a dolního) u většiny nemocných z důvodu lokalizace tumoru, a proto nebylo možné posoudit vliv rozdílné zátěže na tyto OaR na rozvoj dysfagie.

V souladu s výsledky řady výzkumů (Bentzen S.M. et al. 2010, Marks L.B. et al., 2010, van Luik P. et al., 2015, Rancati T., Fiorino C., 2019, Wu V.W.C., Leung K.Y., 2019 a další) byl v našem souboru potvrzen vliv dávkového zatížení příušních žláz na akutní i pozdní poradiační toxicitu (Tab. 5, Obr. 30, 32). Zaznamenali jsme také signifikantní vliv dávky na podčelistní žlázu na určité typy toxicit (Tab. 5). V prospektivním hodnocení údajů 63 pacientů ozařovaných pro karcinom hlavy a krku byl zkoumán prediktivní vliv dávkové zátěže na příušní a podčelistní žlázu samostatně a též vliv střední dávky na obě žlázy uvažované jako jeden celý orgán (Strigari L. et al., 2010). Právě tento ukazatel (Dmean na

příušní a podčelistní žlázu jako celek) prokázal nejsilnější korelaci s vlivem na rozvoj xerostomie (Strigari L. et al., 2010), nicméně případné užití tohoto parametru jako šířeji užívaný dose constraints pro redukci xerostomie by vyžadovalo další validaci.

Zpracovávání široké škály informací o faktorech na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrech provedené léčby zářením jsou předpokladem pro rozvoj spolehlivých NTCP modelů s využitím statistických analýz a nástrojů umělé inteligence. Vývoj modelů tohoto typu je již více let předmětem výzkumu v radiobiologii a souvisejících oborech (Langendijk JA, 2008, Sheikh K. et al., 2019, Rancati T., Fiorino C., 2019, Carbonara R. et al., 2021, Van den Bosch L. et al., 2021, Iancu R.I. et al., 2021, Bang C et al., 2023). V našem souboru pacientů bylo statistickými metodami a nástroji umělé inteligence analyzováno poměrně velké množství údajů o pacientovi, tumoru i provedené léčbě, a tak i přes určitou limitaci z důvodu menší velikosti souboru přináší tato analýza unikátní informace o faktorech s potenciálním vlivem na rozvoj toxicity.

Pro potvrzení zjištěných skutečností by bylo třeba provést zpracování v řádově rozsáhlejším souboru pacientů, u nichž by bylo maximum dat získáváno prospektivně, a to včetně objektivních vyšetřovacích metod a hodnocení vlivu projevů toxicity na kvalitu života.

10. ZÁVĚR

Na základě prezentovaných výsledků lze konstatovat, že vytyčené cíle práce byly splněny – byla provedena retrospektivní analýza souboru pacientů s karcinomem laryngu a popsány prediktivní faktory výsledků a toxicity léčby na podkladě statistických analýz a radiobiologického modelování. Výsledky byly publikovány v impaktovaných periodících, v českých recenzovaných časopisech a prezentovány na tuzemských odborných konferencích s mezinárodní účastí.

Bylo potvrzeno, že v popsáném souboru pacientů s karcinomem laryngu léčených definitivní (chemo)radioterapií bylo dosaženo dobrého léčebného efektu při akceptovatelném profilu nežádoucích účinků léčby. Naše výsledky potvrdily statisticky signifikantní vliv komorbidit, anamnézy abúzu alkoholu a rodinného stavu na celkové přežití pacientů, dále byl potvrzen prognostický potenciál vstupního celkového stavu, hladiny hemoglobinu a váhového úbytku.

Hlavní část výzkumu byla následně v souladu se stanovenými cíli zaměřena na identifikaci prediktivních faktorů toxicity léčby. Statistické analýzy a radiobiologické výpočty s využitím nástrojů umělé inteligence potvrdily v našem souboru signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj různých typů akutní a pozdní toxicity (chemo)radioterapie. Konkrétně byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stádia, komorbidit, klinických parametrů (hladina hemoglobinu, váhový úbytek) a faktorů životního stylu (nikotinismus, ethylismus) na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. Dále byla zaznamenána statisticky signifikantní souvislost dávkového zatížení rizikových struktur vyjádřeného ve formě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD) na rozvoj celkové akutní a pozdní poradiační toxicity i některých konkrétních projevů nežádoucích účinků.

Tato analýza přináší unikátní sdělení o faktorech ovlivňujících rozvoj toxicity léčby zářením i přes limitace dané menší velikostí souboru a retrospektivním získáním dat.

Radiobiologické modelování přispívá k hlubšímu pochopení souvislostí vstupních charakteristik a parametrů léčby s nástupem léčebné odpovědi a rozvojem různých typů toxicity léčby zářením. Do budoucna mohou tyto modely přispět k individualizaci léčebného přístupu v onkologii k dosažení maximálního léčebného přínosu za současné minimalizace toxicity a zajištění dobré kvality života pacientů.

11. SEZNAM ZKRATEK

2R	radiosenzitivita a ozařovaný objem (radiated volume) – biologické faktory ovlivňující odpověď tkáně na ozařování
3D	trojrozměrný
3D-CRT	3D konformní radioterapie
4R	reparace, regenerace, redistribuce, reoxygenace – biologické faktory ovlivňující odpověď tkáně na ozařování
α – alfa	lineární komponenta, parametr radiosenzitivity tkání
β – beta	kvadratická komponenta, parametr radiosenzitivity tkání
α/β poměr	parametr citlivosti tkáně ke změně frakcionálního režimu
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27/skóre hodnocení komorbidit
AI	Artificial Intelligence/umělá inteligence
ANNs	Artificial Neural Networks/neuronové sítě
ANOVA	Analysis of variance/analýza rozptylu
ATM	ataxia teleangiectasia mutated protein – regulátor buněčné odpovědi na poškození DNA
ASA	American Society of Anesthesiologists/Americká společnost anesteziologů
ASCO	American Society of Clinical Oncology/Americká společnost pro klinickou onkologii
BAX	proapoptotický protein
BCL-2	protiapoptotický protein
BED	biologický ekvivalent dávky
BER	base excision repair/excize poškozené baze
BRT	brachyterapie
CBCT	Cone Beam Computed Tomography/ počítačová tomografie s kuželovým svazkem
CCI	Charlson Comorbidity Index/Index komorbidit dle Charlsonové
CI	confidence interval/interval spolehlivosti
CITOR	Comprehensive Individual Toxicity Risk – nástroj pro predikci toxicity
CT	počítačová tomografie
CNS	centrální nervový systém
CS	Clinical Stage/klinické stádium
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse events/Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky
CTV	Clinical Target Volume – lem zahrnující oblast mikroskopického šíření nádoru
Dmax	maximální dávka
Dmean	střední dávka
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DSB	double-strand break/dvouvláknový zlom

DSBR	double strand break repair/oprava dvouvláknových zlomů
DSS	disease specific survival/nádorově specifické přežití
DVH	dose-volume histogram/dávkově objemový histogram
EBRT	External Beam Radiation Therapy/zevní radioterapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group/kooperativní onkologická společnost
EORTC	European Organisation for research and treatment of cancer/Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorů
EQD ₂	ekvivalentní dávka vztažená k normofrakcionaci
EUD	ekvivalentní uniformní dávka
FEES	Fibreoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing – endoskopické vyšetření polykacího aktu
G	grade/stupeň
gEUD	generalizovaná ekvivalentní uniformní dávka
GTV	Gross Tumor Volume – objem nádoru
Gy	Gray
HIF	hypoxií indukované faktory
HPV	Human Papilloma Virus
HR	hazard ratio/poměr rizik
Hz	Hertz
IAP	protiapoptotický protein
ICR	interstrand cross link repair/oprava mezivláknových
IGRT	Image Guided Radiation Therapy/obrazem naváděná radioterapie
IL	interleukin
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy/radioterapie s modulovanou intenzitou
KS	klinické stádium
L	levostranný
LC	Local Control/lokální kontrola
LEDFS	Laryngo-Esofageal Dysfunction-free Survival/přežití bez laryngoesofageální dysfunkce
LENT/SOMA	Late Effects of Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic/systém pro hodnocení pozdních nežádoucích účinků
LKB model	Lyman-Kutcher-Burman model
LQ model	lineárně kvadratický model
M	stádium dle vzdálených metastáz
<i>m</i>	maximální dávkový gradient v odezvě
MBS	Modified Barium Swallow – vyšetření polykacího aktu s modifikovaným bariem
ML	Machine Learning/strojové učení
MLC	multileaf collimator/mnoholistový kolimátor
MMR	mismatch repair/oprava záměny párů bází
MRI	magnetická rezonance
N	stádium dle postižení lymfatických uzlin
n	počet pacientů

<i>n</i>	parametr objemového účinku
NCCN	National Comprehensive Cancer Network/Národní komplexní síť proti rakovině
NCCSS	non-cancer cause specific survival/ přežití bez specificky nádorové příčiny úmrtí
NCI	National Cancer Institute
NER	nucleotid excision repair/excize nukleotidů
NRS	Národní radiologické standardy
NTCP	Normal Tissue Complication Probability/pravděpodobnost komplikací zdravých tkání
OaR	Organ at Risk – rizikový orgán
OER	oxygen enhancement ratio – faktor uvádějící relativní účinnost ionizujícího záření dle hladiny kyslíku
OS	Overall Survival/celkové přežití
<i>p</i>	hladina pravděpodobnosti
p53	proapoptotický protein
PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
PET	pozitronová emisní tomografie
PFS	Progression Free Survival/přežití bez progresu
PS	performance status/výkonnostní stav
PTV	Planning Target Volume – lem na nepřesnosti nastavení
PUMA	proapoptotický protein
QLQ	Quality of Life Questionnaire/dotazník kvality života
QoL	Quality of Life/kvalita života
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic – analýza efektu na zdravé tkáni
R	pravostranný
ROS	reactive oxygen species/reaktivní formy kyslíku
RT	radioterapie
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group/Skupina pro radiační terapii a onkologii
SI	International System of Units/Mezinárodní soustava jednotek
SIB	simultánní integrovaný boost
SPSS	statistický software
SSB	single-strand break/jednovláknový zlom
SSBR	single strand break repair/oprava jednovláknových zlomů
T	stádium dle primárního tumoru
TCP	Tumor Control Probability/pravděpodobnost kontroly nádoru
TD	toleranční dávka
TNF	tumor necrosis factor
TRST	tracheostomie
UICC	Union for International Cancer Control
ÚRO FNB	Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka
UZ	ultrazvuk
V	objem

VMAT Volumetric Modulated Arc Therapy/radioterapie s objemově modulovanou intenzitou
WHO World Health Organisation/Světová zdravotnická organizace

12. PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli **prim. MUDr. Miloslavu Pálovi, Ph.D., MBA** za vedení doktorského projektu a všestrannou podporu, za pomoc se sběrem dat, odborné konzultace stran léčby nádorů hlavy a krku a spolupráci na publikacích.

Děkuji své konzultantce **doc. MUDr. Radce Lohynské, Ph.D.** za všestrannou podporu při zpracovávání doktorského projektu, za statistické zpracování dat, odborné konzultace stran diagnostiky a léčby nádorů hlavy a krku, radiobiologických principů a statistiky, dále za spolupráci na publikacích a pomoc při zpracování dizertační práce.

Děkuji radiologickému fyzikovi **Ing. Tomáši Kořínkovi** za vstřícnou spolupráci při přípravě podkladů a provádění radiobiologických analýz a za odborné konzultace v radiologické fyzice.

Děkuji své přímé nadřízené **MUDr. Tereze Drbohlavové** za vstřícnou podporu práce na doktorském projektu, za odborné konzultace a spolupráci na publikacích.

Děkuji radiologické fyzičce **Ing. Ireně Koniarové, Ph.D.** za konzultace radiobiologických analýz.

Děkuji předsedovi Oborové rady Lékařská biofyzika **prof. RNDr. MUDr. Jiřímu Benešovi, CSc.** za vstřícnost a podporu při organizaci náležitostí spojených s postgraduálním studiem.

13. LITERATURA

- Modrá kniha České onkologické společnosti, 29. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2023.
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016, Praha 2016.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Head and Neck Cancers, Version 2.2023, May 15, 2023. Available online at <https://www.nccn.org>.
- Royal College of Radiologist: The timely delivery of radical radiotherapy guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, 4th edition, January 2019.
- Anderson G, Ebadi M, Vo K et al. An Updated Review on Head and Neck Cancer Treatment with Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 30;13(19):4912. doi: 10.3390/cancers13194912. PMID: 34638398; PMCID: PMC8508236.
- Bang C, Bernard G, Le WT, Lalonde A, Kadoury S, Bahig H. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023 Jan 31;39:100590. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100590. PMID: 36935854; PMCID: PMC10014342.
- Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, Leemans CR, de Bock GH, Christianen ME, van der Laan BF, Vissink A, Steenbakkers RJ, Langendijk JA. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):86-93. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.010. Epub 2011 May 31. PMID: 21632133.
- Beneš J., Jiráček D., Vítek F. *Základy lékařské biofyziky*. Praha, Univerzita Karlova 2022.
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S3-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040. PMID: 20171515; PMCID: PMC3431964.

- Bhide SA, Gulliford S, Kazi R, El-Hariry I, Newbold K, Harrington KJ, Nutting CM. Correlation between dose to the pharyngeal constrictors and patient quality of life and late dysphagia following chemo-IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Dec;93(3):539-44. doi: 10.1016/j.radonc.2009.09.017.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78. doi: 10.1056/NEJMoa053422.
- Bouffler SD. Evidence for variation in human radiosensitivity and its potential impact on radiological protection. *Ann ICRP*. 2016 Jun;45(1 Suppl):280-9. doi: 10.1177/0146645315623158. Epub 2016 Mar 8.
- Brouwer CL, Steenbakkers RJ, 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 Oct;117(1):83-90. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.041. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26277855.
- Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic-function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:123–35.
- Buettner F, Miah AB, Gulliford SL et al. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: an analysis of data from the PARSPORT randomized phase III trial. *Radiother Oncol*, 2012; 103:82-87.
- Carbonara R, Bonomo P, Di Rito A, Didonna V, Gregucci F, Ciliberti MP, Surgo A, Bonaparte I, Fiorentino A, Sardaro A. Investigation of Radiation-Induced Toxicity in Head and Neck Cancer Patients through Radiomics and Machine Learning: A Systematic Review. *J Oncol*. 2021 Jun 9;2021:5566508. doi: 10.1155/2021/5566508. PMID: 34211551; PMCID: PMC8211491.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
- De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Feb 21;5(1):13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 4;5(1):15.

- Delaney AR, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Is accurate contouring of salivary and swallowing structures necessary to spare them in head and neck VMAT plans? *Radiother Oncol*. 2018 May;127(2):190-196. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.012. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605479.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG (1991) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;13;324(24):1685-90. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>
- Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, Kölbl O, Hautmann MG, Strutz J, Schreiber F, Bockmühl U, Schilling V, Feyer P, de Wit M, Maschmeyer G, Jungehülsing M, Schroeder U, Wollenberg B, Sittel C, Münter M, Lenarz T, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O, Rudack C, Eich HT, Foerg T, Preyer S, Westhofen M, Welkoborsky HJ, Esser D, Thurnher D, Remmert S, Sudhoff H, Görner M, Bünzel J, Budach V, Held S, Knödler M, Lordick F, Wiegand S, Vogel K, Boehm A, Flentje M, Keilholz U. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(10):2105-2114. doi: 10.1093/annonc/mdy332.
- Drbohlavová T, Pechačová Z, Lesenský J, Lohynská R: Patologické fraktury jako pozdní komplikace pooperační radioterapie sarkomů měkkých tkání v oblasti dolních končetin. *Onkologie* 2022;16(4):177-183.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupné online na adrese <http://www.svod.cz>.
- 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.
- 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.
- Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11): 1143–1169.

- Gabryś HS, Buettner F, Sterzing F, Hauswald H, Bangert M. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosiomics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. *Front Oncol*, 2018; 8:35.
- Gawryszuk A, Bijl HP, Holwerda M, Halmos GB, Wedman J, Witjes MJH, van der Vliet AM, Dorgelo B, Langendijk JA. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy. PART 1: Physiology and anatomy. *Radiother Oncol*. 2019 Jan;130:62-67. doi: 10.1016/j.radonc.2018.10.028. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30420235.
- Gawryszuk A, Bijl HP, Holwerda M, Halmos GB, Wedman J, Witjes MJH, van der Vliet AM, Dorgelo B, Langendijk JA. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy. PART 2: Advanced delineation guidelines for FSUs. *Radiother Oncol*. 2019 Jan;130:68-74. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.022. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30551889.
- Gorphe P, Matias M, Even C, Ferte C, Bidault F, Garcia G, Temam S, Nguyen F, Blanchard P, Tao Y, Janot F. Laryngo-esophageal Dysfunction-free Survival in a Preservation Protocol for T3 Laryngeal Squamous-cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2016 Dec;36(12):6625-6630. doi: 10.21873/anticancerres.11269. PMID: 27919993.
- Grégoire V, Ang K, Budach W et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):172-81. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.010. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24183870.
- Grégoire V, Evans M, Le QT et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):3-24. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.016. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29180076.
- Guyton, A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*. 11. vydání. Elsevier, 2006. 11; s. 782–784. ISBN 978-0-7216-0240-0.
- Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, Fowler JF, Wheldon TE, Jones B, Munro AJ, Slevin NJ, Robertson AG. A modelled comparison of the effects of using different

ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996;8(5):297-307. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80715-0.

- Heymann S, Delalogue S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, Pachet C, Mathieu MC, Marsiglia H, Bourgier C. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol*. 2010 Nov 8;5:104. doi: 10.1186/1748-717X-5-104.
- Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, Abouleish AE. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology*. 2017 Apr;126(4):614-622.
- Hutcheson KA, Lewin JS, Barringer DA et al. Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5793-9. doi: 10.1002/cncr.27631. Epub 2012 May 17. PMID: 23640737; PMCID: PMC4034519.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- Charlson Comorbidity Index (CCI) – kalkulátor dostupný online: <https://www.mdcalc.com>.
- Chinnery T, Arifin A, Tay KY, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2021;72(1):73-85. doi:10.1177/0846537120942134
- Choi M, Refaat T, Lester MS, Bacchus I, Rademaker AW, Mittal BB. Development of a standardized method for contouring the larynx and its substructures. *Radiat Oncol*. 2014 Dec 11;9:285. doi: 10.1186/s13014-014-0285-4. PMID: 25499048; PMCID: PMC4266916.
- Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncol*. 2008;47(5):809-24. doi: 10.1080/02841860801885969.
- Iancu RI, Zara AD, Mirestean CC, Iancu DPT. Radiomics in Head and Neck Cancers Radiotherapy. Promises and Challenges. *Maedica (Bucur)*. 2021 Sep;16(3):482-488. doi: 10.26574/maedica.2020.16.3.482.
- IBM Data and AI team. AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the difference? Dostupné na online na

<https://www.ibm.com/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks/>

- Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, Marvaso G, alterio D, Volpe S, Corrao G, Augugliaro M, Starzyńska a, Leonardi MC, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Machine Learning-Based Models for Prediction of Toxicity Outcomes in Radiotherapy. *Front Oncol* 2020;10.
- Joiner MC, van der Kogel A. *Basic clinical radiobiology*. CRC Press/Taylor & Francis Group 2019.
- Kehwar TS. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. *J Cancer Res Ther*. 2005 Jul-Sep;1(3):168-79. doi: 10.4103/0973-1482.19597. PMID: 17998649.
- King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia*. 2016 Jun;31(3):339-51. doi: 10.1007/s00455-016-9710-1. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098922; PMCID: PMC5340192.
- Kořínek T. Predikce toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku s využitím radiomiky a doziomiky. Dizertační práce v přípravě. Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze, Praha 2024.
- Kreps S, Berges O, Belin L, Zefkili S, Petras S, Giraud P, et al. Salivary gland-sparing helical tomotherapy for head and neck cancer: preserved salivary function on quantitative salivary gland scintigraphy after tomotherapy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. (2016) 133:257–62. doi: 10.1016/j.anorl.2016.05.003.
- Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation – the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:1623–30.
- Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:137–46.
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6. doi: 10.1200/JCO.2007.14.6647. PMID: 18669465.

- Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína* 2020;2:115-120.
- Lohynska R, Jirkovska M, Malinova B, Novakova-Jiresova A, Pechacova Z, Kratka Z: Tumour volume and radiotherapy prolongation in locally advanced head and neck cancer patients treated with radical IMRT. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022;166(4):405-411.
- Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Kratka Z, Malinova B. Determining priority risk groups for compensation of treatment breaks in radical radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *J BUON* 2021;26(3):792-801.
- Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E, Čejková J, Nováková A, Hornová J, Langová M: Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. *Klin Onkol* 2022;35(2):119-127.
- Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation Research Supplement.* 1985;104:S13–S9.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754. PMID: 20171502; PMCID: PMC4041542.
- Mucha-Małecka A, Chrostowska A, Urbanek K, Małecki K. Prognostic factors in patients with T1 glottic cancer treated with radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(9):792-804. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01481-2>
- Multidisciplinary Larynx Cancer Working Group, Mulcahy CF, Mohamed A, Kanwar A et al. Age-adjusted comorbidity and survival in locally advanced laryngeal cancer. *Head & neck* 2018;40(9):2060–2069. <https://doi.org/10.1002/hed.25200>
- Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997;24:103–110.
- Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys.* 1999;26:1101.
- Nomiya T. Discussions on target theory: past and present. *J Radiat Res.* 2013 Nov 1;54(6):1161-3. doi: 10.1093/jrr/rrt075. Epub 2013 Jun 3.
- Nutting C, Finneran L, Roe J, Sydenham MA, Beasley M, Bhide S, Boon C, Cook A, De Winton E, Emson M, Foran B, Frogley R, Petkar I, Pettit L, Rooney K, Roques T, Srinivasan D, Tyler J, Hall E; DARS Trialist Group. Dysphagia-optimised intensity-

modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2023 Aug;24(8):868-880. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00265-6.

- Pála M. Léčba karcinomu laryngu. *Onkologie* 2016; 10(3): 138-141.
- Pala, M., Novakova, P., Pechacova, Z., Vesela L, Vrana A, Sukova J, Holeckova P, Drbohlavova T, Podlesak T, Petruzela L. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. *Strahlenther Onkol* 2022 [Online ahead of print] <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01983-6>
- Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck* 2003; 25(12):1019-26. <https://doi.org/10.1002/hed.10333>
- Pechačová Z, Lohynská R: Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série. *Klin Onkol* 2021; 34(6):455-462.
- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, Drbohlavová T: Vliv komorbidit a faktorů životního stylu na výsledky léčby u pacientů s karcinomem laryngu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Onkologie* 2022;16(4):166-172.
- Pechacova Z, Lohynska R, Pala M, Drbohlavova T, Korinek T. Impact of comorbidity scores and lifestyle factors in curative radiotherapy in laryngeal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2023 Oct;199(10):881-890. doi: 10.1007/s00066-023-02072-y.
- Peponi E, Glanzmann C, Willi B, Huber G, Studer G. Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol.* 2011 Jan 5;6:1. doi: 10.1186/1748-717X-6-1.
- Petkar I, Rooney K, Roe JW, Patterson JM, Bernstein D, Tyler JM, Emson MA, Morden JP, Mertens K, Miles E, Beasley M, Roques T, Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, Hall E, Nutting CM. 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 Oct 6;16(1):770. doi: 10.1186/s12885-016-2813-0.
- Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(22): 3693–3704.

- Piccirillo JF, Creech CM, Zequeira R, Anderson S, Johnston AS. Inclusion of comorbidity into oncology data registries. *J Reg Manag.* 1999;26:66–70.
- Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(4):593-602. <https://doi.org/10.1097/00005537-200004000-00011>
- Pratson CL, Larkins MC, Karimian BH, Curtis CM, Lepera PA, Brodish BN, Ju AW. The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2021 Aug 13;11:707418. doi: 10.3389/fonc.2021.707418.
- Rancati T, Fiorino C. Modelling radiotherapy side effects: practical applications for planning optimisation. Boca Raton, CRC Press/Taylor & Francis Group, 2019.
- Rutkowski T, Suwinski R, Idasiak A. The prognostic value of hemoglobin concentration in postoperative radiotherapy of 835 patients with laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1018-23.
- Sheikh, K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. *Radiation Oncology.* 2019, 14(1).
- Shelan M, Anschuetz L, Schubert AD, Bojaxhiu B, Dal Pra A, Behrensmeier F, Aebbersold DM, Giger R, Elicin O. T1-2 glottic cancer treated with radiotherapy and/or surgery. *Strahlenther Onkol* 2017;193(12):995-1004. English.
- Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011 Jul;32(3):143-8.
- Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR et al. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):31-50. doi: 10.3322/caac.21386. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27898173.
- Strigari L, Benassi M, Arcangeli G, Bruzzaniti V, Giovinazzo G, Marucci L. A novel dose constraint to reduce xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):269-76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1734.
- Šlampa P et al. *Radiační onkologie.* Praha, Maxdorf 2021.
- Trott KR, Doerr W, Facoetti A, Hopewell J, Langendijk J, van Luijk P, Ottolenghi A, Smyth V. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design

of NTCP models. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):79-85. doi: 10.1016/j.radonc.2012.05.008. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22748390.

- Van den Bosch L, van der Laan HP, van der Schaaf A, Oosting SF, Halmos GB, Witjes MJH, Oldehinkel E, Meijer TWH, van den Hoek JGM, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA. Patient-Reported Toxicity and Quality-of-Life Profiles in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Definitive Radiation Therapy or Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Oct 1;111(2):456-467. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.114.
- Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, Hoebbers FJP, Wijers OB, van den Hoek JGM, Moons KGM, Reitsma JB, Steenbakkers RJHM, Schuit E, Langendijk JA. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimised treatment. *Radiother Oncol*. 2021 Apr;157:147-154. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.024.
- van der Laan HP, Van den Bosch L, Schuit E, Steenbakkers RJHM, van der Schaaf A, Langendijk JA. Impact of radiation-induced toxicities on quality of life of patients treated for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2021 Jul;160:47-53. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.011.
- Van Luick P, Pringle S, Deasy JO et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head nad neck cancer. *Sci Transl med*, 2015; 7:305ra147.
- Van Rossum G., Python tutorial, Technical Report CS-R9526, Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI), Amsterdam, May 1995.
- Vermorcken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-1704. doi: 10.1056/NEJMoa071028.
- Vošmik M, Klozar J. Totální laryngektomie nebo larynx-záchovný postup? Aktuální léčebné přístupy. *Onkologie* 2021; 15(2): 63-66.
- Wagner W, Hermann R, Hartlapp J, Esser E, Christoph B, Müller MK, Krech R, Koch O. Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(2):73-80. <https://doi.org/10.1007/pl00002331>

- Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O, et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(5):736-742.
- Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018 Dec 21;11:167-177. doi: 10.2147/CMAR.S188655.
- Willemsen ACH, Kok A, van Kuijk SMJ, Baijens LWJ, de Bree R, Devriese LA, Hoebens FJP, Lalisang RI, Schols AMWJ, Terhaard CHJ, Hoeben A. Prediction model for tube feeding dependency during chemoradiotherapy for at least four weeks in head and neck cancer patients: A tool for prophylactic gastrostomy decision making. *Clin Nutr*. 2020 Aug;39(8):2600-2608. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.033.
- Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):56-67. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.022.
- Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. *Front Oncol*. 2019 Oct 17;9:1090. doi: 10.3389/fonc.2019.01090. PMID: 31750235; PMCID: PMC6843028.
- Zackrisson B. Radiobiological Cell Survival Models; A methodological overview. *Acta Oncologica* 1992;31:4,433-441, DOI: 10.3109/02841869209088286.