

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta**

**Radiobiologické aspekty toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku**

MUDr. Zdeňka Pechačová

Praha 2024

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Lékařská biofyzika

Předseda oborové rady: prof. RNDr. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Školící pracoviště: Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice  
Bulovka

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

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

1.	Úvod.....	6
2.	Cíle práce .....	7
3.	Materiál a metodika .....	7
4.	Výsledky .....	9
a.	Analýza souboru pacientů.....	9
b.	Parametry přežití.....	9
c.	Faktory ovlivňující přežití .....	10
d.	Toxicita léčby .....	11
e.	Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity .....	11
5.	Diskuse.....	13
6.	Závěr .....	13
7.	Použitá literatura .....	14

## Abstrakt

Radioterapie představuje jednu ze základních modalit onkologické léčby, kdy je aplikováno ionizující záření za účelem léčby nádorového onemocnění. Při plánování radioterapie je nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby a k zachování dobré kvality života pacientů.

Přestože existuje poměrně solidní zázemí literárních podkladů na témata poradiační toxicity, 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.

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 v letech 2009-2018. Dále byla provedena analýza podkladů pro léčbu zářením pomocí statistických výpočtů a metod radiobiologického modelování s využitím nástrojů umělé inteligence za účelem výzkumu vlivu charakteristik na straně pacienta, faktorů na straně tumoru a parametrů ozařovacích plánů na rozvoj toxicity léčby.

V popsáném souboru pacientů 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 zaměřena na identifikaci prediktivních faktorů toxicity léčby. Byl potvrzen signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj různých typů akutní a pozdní toxicity (chemo)radioterapie. Konkrétně byl popsán vliv TNM statusu, klinického stádia, komorbidit, klinických parametrů a faktorů životního stylu na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. Dále byla zaznamenána signifikantní souvislost dávkového zatížení rizikových struktur vyjádřeného ve formě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD) na rozvoj celkové 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.

## Abstract

Radiotherapy is one of the main modalities of cancer treatment where ionizing radiation is applied to treat cancer. When planning radiotherapy, it is essential to spare surrounding healthy tissue as much as possible to ensure an acceptable risk of acute and late side effects and to maintain a good quality of life for patients.

Although there is a relatively robust literature base on the topic of advisory toxicity, there are relatively few data available mapping the effects of patient-side factors on the development of radiation treatment toxicity. Therefore, the primary focus of this paper is on interdisciplinary research on factors influencing the development of treatment toxicity.

A retrospective evaluation of the influence of comorbidities and some lifestyle factors on treatment outcomes in a cohort of patients irradiated for laryngeal cancer at the Institute of Radiation Oncology, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Bulovka University Hospital between 2009 and 2018 was performed. In addition, the analysis of the radiation treatment plans was performed using statistical calculations and radiobiological modelling methods using artificial intelligence tools to investigate the influence of patient-side characteristics, tumour-side factors and radiation plan parameters on the development of treatment toxicity.

In the described patient cohort, a good treatment effect was achieved with an acceptable treatment side effect profile. Our results confirmed a statistically significant effect of comorbidities, history of alcohol abuse and marital status on overall survival, and the prognostic potential of baseline general status, hemoglobin level and weight loss was further confirmed.

The main part of the research was focused on identifying predictive factors of treatment toxicity. A significant influence of patient-side characteristics, tumour disease and radiation plan parameters on the development of different types of acute and late toxicity of (chemo)radiotherapy was proved.

Specifically, the influence of TNM status, clinical stage, comorbidities, clinical parameters and lifestyle factors on the grade of acute and late toxicity was confirmed. Furthermore, a significant association of dose burden of organs at risk expressed as generalized equivalent uniform dose (gEUD) on the development of overall toxicity and some specific manifestations of adverse effects was observed.

This analysis provides a unique insight into the factors influencing the development of radiation treatment toxicity despite the limitations due to the small sample size and retrospective data acquisition.

## 1. Úvod

Radioterapie představuje jednu z neúčinnějších modalit léčby nádorových onemocnění a u karcinomů hlavy a krku představuje jednu z klíčových léčebných metod. 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 tkáň k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby a k zachování dobré kvality života pacientů.

Záměrem této práce byla identifikace prediktivních faktorů výsledků a toxicity léčby u nemocných s karcinomem laryngu na základě retrospektivní analýzy souboru pacientů, kteří podstoupili 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. Cíle práce

Na podkladě poskytnutého přehledu aktuálních poznatků stran souvislosti 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 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.

## 3. Materiál a metodika

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. Dále byla provedena analýza podkladů pro léčbu zářením a vlivu parametrů ozařovacích plánů na rozvoj toxicity léčby.

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.

### ***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 progresse) a LC (Local Control – lokální kontrola).

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.

### ***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).

Tyto struktury byly zakresleny dle uvedených konturovacích atlasů 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.

Analýzy byly prováděny v programovacím jazyce Python 3 (Van Rossum G., 1995, Kořínek T., 2024).

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.

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

## 4. Výsledky

### *a. Analýza souboru pacientů*

V uvedeném období během let 2009-2018 byla v ÚRO FNB provedena kurativní radioterapie pro karcinom laryngu u 189 pacientů 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.

### *b. 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.

### *c. Faktory ovlivňující přežití*

Celkové přežití dle klinických stádií podle UICC (Union for International Cancer Control) zobrazují Kaplan-Meierovy křivky. 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 ( $p=0,002$ ).

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.

Prognostický význam má hodnocení komorbidit dle CCI, dle systému ACE-27, a podle skóre ASA. Abúzus většího množství alkoholu měl signifikantní vliv na horší výsledky, 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. V podskupině pacientů žijících v manželství bylo v našem souboru signifikantně vyšší zastoupení časnějších klinických stádií, lepšího vstupního celkového stavu popsaného pomocí PS i nižší incidence nutnosti založení PEG.

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

#### *d. 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.

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.

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.

#### *e. Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity*

Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv některých dávkově objemových veličin i dalších parametrů na rozvoj nežádoucích účinků léčby.

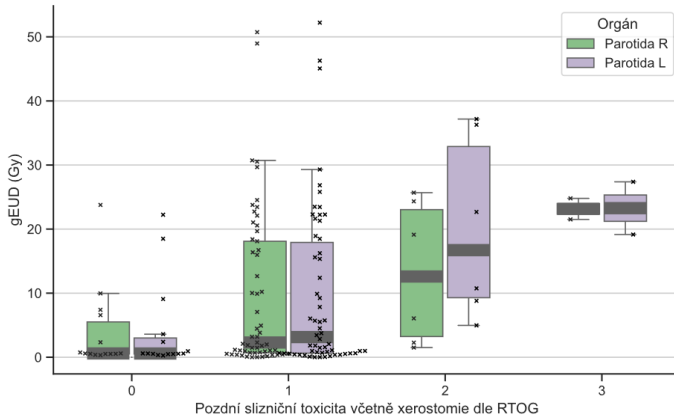
Objem GTV potvrdil signifikantní vliv na pozdní toxicitu, ale neměl vliv na stupeň akutní toxicity.

Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv dávkového zatížení průšních žláz při analýze gEUD na tento orgán a rozvoje pozdní xerostomie a slizniční toxicity (Obr. 1).

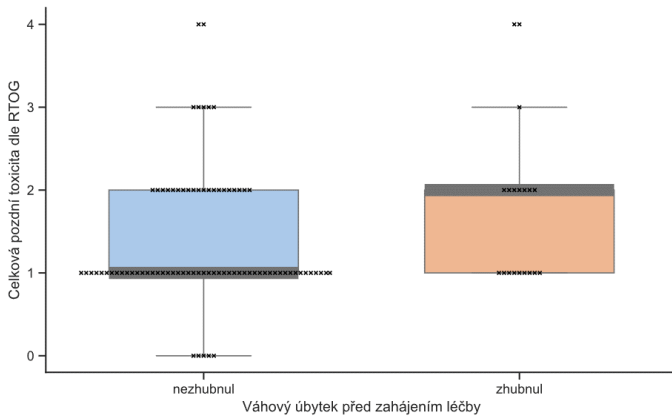
Dávkové zatížení bukální sliznice a orální porce jazyka (oral tongue) vyjádřené v gEUD mělo v našem souboru pacientů signifikantní vliv na rozvoj pozdní dysfagie.

Analýza gEUD u řady dalších orgánů ukázala významný trend v ovlivnění toxicity, který byl na hraně statistické významnosti nebo statisticky nesignifikantní.

Ukazatele na straně pacienta potvrdily statisticky signifikantní vliv na rozvoj různých typů pozdní toxicity (Obr. 2).



**Obr. 1.** Vliv dávkového zatížení průšních žláz (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Parotida R:  $p=0,086$ , Parotida L:  $p=0,018$ .



**Obr. 2.** 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,  $p=0,04$ .

## 5. Diskuse

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 rozsáhleším souboru pacientů, u nichž by bylo maximum dat získáváno prospektivně, a to včetně objektivních vyšetřovacích metod a hodnocení vlivu projevů toxicity na kvalitu života.

## 6. 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 popsaném souboru pacientů s karcinomem laryngu léčených (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 souvislosti 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.

## 7. Použitá 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, Steenbakkens 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., Vitek 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, Youssoufian 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, Steenbakkens 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, Hegji-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, Münster M, Lenarz T, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O, Rudack C, Eich HT, Foerg T, Preyer S, Westhofen M, Welkoborsky HJ, Esser D, Thurnher D, Rimmert S, Sudhoff H, Görner M, Bünzl 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, Pečačová 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 dosimics 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/anticancer.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, Pachtet C, Mathieu MC, Marsiglia H, Bourcier 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, Petruzelka 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, Aebersold 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, Facchetti 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.
- 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.
- 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 and 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.
- Vermorken 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, Desauvais 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, Kložar 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.
- Willemsen ACH, Kok A, van Kuijk SMJ, Baijens LWJ, de Bree R, Devriese LA, Hoebbers 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. 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.
- Zackrisson B. Radiobiological Cell Survival Models; A methodological overview. *Acta Oncologica* 1992;31:4,433-441, DOI: 10.3109/02841869209088286.

## **Publikace**

### **1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace**

#### **a) s IF**

- 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. **IF (2022) = 3,1**
- 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. **IF (2022) = 0,9**

#### **b) bez IF**

- Pechačová Z, Lohynská R: Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série. Klin Onkol 2021; 34(6):455-462.
- 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.
- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, Drbohlavová: Vliv komorbidit a faktorů životního stylu na výsledky léčby u pacientů s karcinomem laryngu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. Onkologie 2022;16(4):166-172.
- Pechačová Z, Lohynská R, Kořínek T, Drbohlavová T, Pála M. Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování. Onkologie 2024, in press.

#### **Příspěvky na konferencích:**

- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, Kořínek T. Chemoradioterapie pro karcinom laryngu – vliv komorbidit a životního stylu na výsledky léčby. 9. Česko-Slovenský kongres otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Brno, 8.-10.6.2022
- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, Kořínek T. Chemoradioterapie pro karcinom laryngu – vliv komorbidit a životního stylu na výsledky léčby. 17. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky (SROBF), Olomouc, 16.-17.června 2022

#### **Poster:**

- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M: Vliv komorbidit a životního stylu na výsledky léčby u pacientů s karcinomem laryngu – vlastní zkušenost. 13. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueOnco, Prague Onco 2022

### **2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace**

#### **a) s IF**

- Pala M, Novakova P, Pechacova Z, Vesela L, Vrana a, Sukova J, Holeczkova P, Drbohlavova T, Podlesak T, Petruzelka 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.* 2023 Feb;199(2):149-159.

**IF (2022) = 3,1**

- Pala M, Novakova P, Drbohlavova T, Vrana A, Pechacova Z, Votavova K, Subrt A, Krejci D, Holecckova P, Tesarova P. Negative Prognostic Impact of Smoking on Long-term Survival in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Curative (Chemo)radiotherapy. *In Vivo.* 2023 Jul-Aug;37(4):1775-1785.

**IF (2022) = 2,3**

#### **b) bez IF**

- Pechačová Z., Liščák R., Vladyka V., Vojtěch Z.: Implantation of electrodes for Invasive Monitoring of EEG – Experience at Na Homolce Hospital. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2001, roč. 64/97, č. 4, ISSN 1210-7859
- Pechačová Z., Zemanová M., Haruštiak T., Vítek P., Fencí P.: Peri-operative Chemotherapy in Patients with Oesophageal and Gastroesophageal Junction Cancer – Three Years of Experience. *Prague Medical Report.* 2013, Vol 114 (2013) No. 2, ISSN 1214-6994
- Pechačová Z., Zemanová M.: Rozhodovací mechanismy ve 2. linii léčby karcinomu prostaty. *Farmakologie, Supplementum 1/2015, ročník 11, ISSN 1801-1209*
- Pechačová Z., Zemanová M., Končecová J.: Efekt a toxicita radioterapie ve vybraných paliativních indikacích. *Klin Onkol* 2018;31(6):439-447
- Pechačová Z., Kmoníčková E., Křepelková I., Maczvalda Adamová K., Tomancová V., Třebický F., Weitoschová Z., Zikán M.: Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Klin Onkol* 2020;33(2):123-131
- Pechačová Z., Končecová J., Lohynská R., Pála M., Třebický F., Weitoschová Z.: Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění. *Onkologie* 2020; 14(6): 271–277.
- Pechačová Z., Lohynská R., Pála M et al. Postavení radioterapie v léčbě bolesti u onkologických pacientů. *Bolest* 2021;1:9-15.
- Pechačová Z., Drbohlavová T., Lohynská R. Praktické strategie sdělování závažných zpráv v Onkologii. *Onkologie* 2022; 16(1):50-52.
- Pechačová Z., Lohynská R., Weitoschová Z., Zikán M., Dubová O., Tomancová V., Kmoníčková E., Pála M., Drbohlavová T. Kombinovaná chemoradioterapie karcinomu hrdla děložního – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Klin Onkol* 2022;35(2): 139-149.
- Pechačová Z., Vrána A, Drbohlavová T. Remineralizace kosti po paliativní radioterapii. *Klin Onkol* 2022;35(3):240-242.
- Pechačová Z., Lohynská R., Drbohlavová T. Specifika onkologické péče u LGBTQI+ pacientů. *Onkologie* 2022;16(4):189-194.
- 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.
- Pechačová Z., Suková J, Lohynská R, Štelcíková L, Šebelová Z, Vosyková M, Nováková P, Drbohlavová T. Interní klinický audit na radioterapeutickém pracovišti – vlastní zkušenost. *Onkologie* 2022;16(4):173-176.

- Pechačová Zdeňka, Lohynská Radka, Drbohlavová Tereza: Specifika onkologické péče u LGBTQI+ pacientů. Psychiatr. praxi. 2023;24(2):104-108 [Onkologie. 2022;16(4):189-194]
- Pechačová Z, Drbohlavová T, Pála M. Paliativní radioterapie pokročilého karcinomu kůže ušního boltce. Klin Onkol 2023; 36(6): 477-480.

#### **Spoluautorství – publikace:**

- Zemanova M, Pechacova Z, Harustiak T, Fencel P, Vitek P, Petruzelka L. Perioperative management of patients with distal esophagus and gastroesophageal junction tumors: Three years of results.. Journal of Clinical Oncology 2012;30. e14631-e14631. 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.e14631.
- Lohynská R, Pechačová Z. Kapecitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu. Klin Onkol 2022; 35(1):38-43.
- Lohynská R, Pechačová Z. Novinky v paliativní systémové terapii análního spinocelulárního karcinomu. Klin Onkol 2022; 35(3): 190-194.
- 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.
- Vokurka S, Pokorná A, Stryja J et al. Onkologické rány – doporučení péče vycházející z multioborové spolupráce. Klin Onkol 2022; 35(5): 408-420.

#### **Spoluautorství monografií:**

- Krška Z., Hoskovec D., Petruželka L. Chirurgická onkologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4284-7. Publikace oceněná Cenou Jaroslava Jirsy – Vědecká rada Univerzity Karlovy 10.12.2015
- Tesařová P., Vokurka S.: Onkologie v kostce. 1. vyd. Praha: Current Media, 2018. ISBN 978-80-88129-37-0.
- Štětkářová I et al.: Moderní farmakoterapie v neurologii. 3. vydání, Praha: Maxdorf 2021
- Lohynská R et al. Anální spinocelulární karcinom, Praha Maxdorf 2022
- Zikán M et al. Onkogynekologie, Praha Maxdorf 2024, In press.

#### **Příspěvky na konferencích – první autor:**

- Pechačová Z., Liščák R., Vladyka V., Vojtěch Z.: Implantace elektrod pro invazivní snímání EEG – zkušenosti v Nemocnici Na Homolce, Neuro-Ski 2000, Harrachov 23.-26. března 2000
- Pechačová Z., Zemanová M., Harušiak T.: Perioperační chemoterapie u karcinomu jícnu podle protokolu MAGIC – vlastní zkušenosti, XVIII. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 13.-15.10.2011
- Pechačová Z.: Neuroendokrinní nádor léčený radionuklidy – kazuistika, 3. místo v soutěži kazuistik MUDr. Oldřicha Louthana, Jarní škola Neuroendokrinních nádorů, Praha 23.5.2014
- Pechačová Z., Končecová J., Zemanová M., Tomancová V., Honová H., Kohlová T.: Tomoterapie – zkušenosti prvního roku klinického provozu ve Všeobecné fakultní



nemocnici v Praze, 12. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, Hradec Králové 23.-25.6.2016

- Pechačová Z., Kmoníčková E., Křepelková I., Maczvalda Adamová K., Tomancová V., Třebický F., Weitoschová Z.: Léčba karcinomu hrdla děložního s postižením paraaortálních uzlin – vlastní zkušenosti, XXVI. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 17.-19. 10. 2019
- Pechačová Z., Lohynská R., Drbohlavová T., Weitoschová Z., Pála M., Končecová J. Postavení radioterapie v léčbě symptomů pokročilého onkologického onemocnění. 13. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueOnco, Praha 26.-28.1.2022
- Pechačová Z., Lohynská R., Drbohlavová T., Pála M. Možnosti paliativní léčby nádorů mozku a míchy. 15. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueOnco, Praha 24.-26.1.2024

#### **Příspěvky na konferencích – spoluautor:**

- Zemanová M, Harušíak T, Fencel P, Hornofová L, Pazdro A, Šnajdauf M, Pechačová Z. Úloha FDG-PET/CT v předpovědi histopatologické regrese po neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomů jícnu a gastroezofageální junctce. Brněnské onkologické dny, Brno 27.-29.4.2016
- Končecová J, Jelénková K, Pejchal O, Štika J, Pechačová Z, Honová H, Bohmann J: Fyzikální a technické aspekty tomoterapeutického ozařovače a systém zajištění jakosti, 12. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, Hradec Králové 23.-25.6.2016
- Zemanová M., Harušíak T., Fencel P., Hornofová L., Pazdro A., Pechačová Z., Šnajdauf M.: Význam FDG – PET/CT v průběhu neoadjuvantní chemoterapie u adenokarcinomů gastroezofageální junctce. XXV. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 11.-13.10.2018
- Lohynská R, Jirkovská M, Malinová B, Pechačová Z, Krátká Z: Vliv velikosti nádorového objemu a prodloužení radioterapie u pacientů s lokálně pokročilými nádory hlavy a krku. XLV. Brněnské onkologické dny, Brno 13.-15.10.2021
- Drbohlavová T, Pechačová Z, Lohynská R. Radioterapie v léčbě bolesti. XII. Konference paliativní medicíny, Plzeň 17.-18.9.2021

#### **Poster – autor:**

- Pechačová Z., Zemanová M., Končecová J.: Efekt a toxicita paliativní radioterapie. 10. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueONCO, Praha 23.-25.1.2019, ocenění v soutěži o nejlepší poster – 2. místo
- Pechačová Z., Lohynská R., Weitoschová Z., Zikán M., Dubová O., Tomancová V., Kmoníčková E., Pála M., Drbohlavová T.: Chemoradioterapie karcinomu hrdla děložního – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. 14. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueOnco, Prague Onco 2023

#### **Postery – spoluautor:**

- Zemanová M, Harušíak T, Fencel P, Pechacova Z, Pazdrova G, Petruzelka L: FDG-PET/CT evaluation of early metabolic response after neoadjuvant chemotherapy in patients with esophageal and GEJ cancer – a pilot study, 35th ESMO Congress, Milan, Italy 8-12 October 2010

- Zemanová M., Pechačová Z., Pazdrová G., Honová H.: Multimodální léčba karcinomu jícnu – vlastní zkušenosti, XVI. den profesora Vladimíra Staška, Praha 8. 4. 2011
- Pazdrová G., Zemanová M., Pechačová Z., Honová H., Pazdro A., Vítek P.: Výsledky multimodální léčby dlaždicového karcinomu jícnu: 2001-2011, XVIII. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 13.-15.10.2011
- Zemanová M, Pechacova Z, Harustiak T, Fencel P, Vitek P, Petruzzelka L. Perioperative management of patients with distal esophagus and gastroesophageal junction tumors: Three years of results. ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, June 1-5, 2012
- Zemanová M, Pechacova Z, Harustiak T, Fencel P, Vitek P, Petruzzelka L: Prognostic significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 serum level before and after preoperative chemotherapy of esophagogastric junction adenocarcinoma, ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain 25 - 28 June 2014
- Drbohlavová T, Pechačová Z, Lesenský J, Lohynská R, Pála M: Patologické fraktury jako pozdní komplikace pooperační radioterapie sarkomů měkkých tkání v oblasti dolních končetin. 14. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueOnco, Prague Onco 2023

#### **Přednášky:**

- Tesařová P., Pechačová Z., Miškovičová M.: Chemoterapie – definice, mechanismus účinku, dělení cytostatik. Úvodní přednáška na kurzu pro zdravotní sestry „Příprava a podávání cytostatik“, Aeskulap Akademie a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, opakovaně 2013-2021
- Pechačová Z., Honová H. a kol.: Tomoterapie – zkušenosti prvního roku klinického provozu, Klinický seminář Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze: Tomoterapie – první rok provozu, Praha, 2016
- Pechačová Z. Radioterapie – metody a techniky dostupné na ÚRO NNB. Klinický seminář Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha 25.11.2019
- Pechačová Z, Lohynská R, Weitochová Z et al. Postavení radioterapie v léčbě symptomů pokročilého onkologického onemocnění. Klinický seminář Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha 12.4.2021.
- Pechačová Z. Základy onkologie pro dobrovolníky. Školení dobrovolníků, Amélie z.s., opakovaně 2021-2022
- Pechačová Z. Možnosti diagnostiky a terapie nádorů hrdla děložního. Symposium ke Světovému dni proti rakovině, Liga proti rakovině Praha, 29.3.2022, Lékařský dům, Praha 2

#### **Jiné:**

- Pechačová Z, Lohynská R: Onkologická prevence a léčba v LGBTQI+ komunitě. Brožura Ligy proti rakovině, Praha 2022.