

**Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



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

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

Michaela Jirkovská

Praha (2021)

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu *Lékařská biofyzika* na Univerzitě Karlově a Akademii věd České republiky

Školitel: *MUDr. Radka Lohynská, Ph.D., Onkologická klinika I.LF UK a FTN*

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady
dne v od
hod.

Předsedou komise pro
obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. RNDr. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Děkan fakulty: *Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.*

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

| | | |
|----|--|----|
| 1 | ÚVOD | 6 |
| 2 | HYPOTÉZA..... | 8 |
| 3 | CÍLE PRÁCE | 8 |
| 4 | PACIENTI A METODY..... | 9 |
| 5 | STATISTICKÁ ANALÝZA..... | 11 |
| 6 | VÝSLEDKY..... | 11 |
| | • Celkové přežití (OS) | 11 |
| | • Lokoregionální kontrola (LRC) | 11 |
| | • Přežití bez nemoci (DFS)..... | 14 |
| | • Přežití bez vzdálené diseminace (MFS)..... | 14 |
| | • Akutní toxicita | 14 |
| | • Pozdní toxicita | 14 |
| | • Prognostické faktory | 15 |
| 7 | DISKUSE | 16 |
| 8 | ZÁVĚR..... | 20 |
| 9 | LITERATURA | 21 |
| 10 | SEZNAM PUBLIKACÍ | 24 |

ABSTRAKT

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

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

ABSTRACT

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

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

1 ÚVOD

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

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

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

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

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

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

Pokročilá forma vysoce precizní konformní techniky-radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT; intensity modulated radiotherapy) společně s inverzními plánovacími systémy umožnila nejen vyšší konformitu radioterapie, ale i možnost simultánního dodání nehomogenní dávky v kratším čase. Využitím více polí z různých směrů s modulovanou intenzitou svazku je možné dosáhnout preciznějšího tvarování dávky v cílovém objemu a strmějšího dávkového gradientu mezi cílovým objemem a okolím. IMRT díky tomu umožňuje oproti 3 D-CRT lepší šetření zdravých tkání. Na druhé straně zvýšená konformita

přináší riziko minutí cílového objemu tzv. geographical miss. IMRT tím klade daleko větší nároky na správnou definici a reprodukovatelnost cílového objemu. Podmínkou jsou přesné zobrazovací metody, adekvátní imobilizace pacienta během RT a pečlivá verifikace sledující případné nepřesnosti v nastavení a anatomické změny během terapie.

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

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

2 HYPOTÉZA

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

3 CÍLE PRÁCE

Cílem práce bylo porovnání dvou technik radioterapie – 3 D-CRT a IMRT-SIB v radikální léčbě lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. Primárním záměrem bylo prokázat, že možnost navýšení dávky pomocí IMRT-SIB vede ke zlepšení celkového přežití a lokoregionální kontroly. Sekundárním cílem bylo prokázání, že vysoce konformní technika

radioterapie IMRT-SIB zmenšuje riziko akutní i pozdní toxicity. V obou skupinách pacientů byly sledovány i další faktory ovlivňující prognózu pacientů.

4 PACIENTI A METODY

Do retrospektivního klinického hodnocení byli zařazeni pacienti léčeni radikálními radioterapiemi v letech 1998-2016 na Onkologické klinice 2. LF UK a FN v Motole pro lokálně pokročilý karcinom hlavy a krku. Srovnávala dvě techniky radioterapie 3 D-CRT a IMRT-SIB. Vhodní pacienti museli mít nově diagnostikovaný, histologicky potvrzený dlaždicobuněčný karcinom nasofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu či dutiny ústní stadia III a IV. Dále byli zařazeni pacienti se spinocelulárním karcinomem lymfatických uzlin krku neznámé primární lokality. Vyloučeni byli naopak pacienti s nádory jiné histologie a nádory slinných žláz. Dalším vylučovacím kritériem byla předchozí operace, kromě blokované krční disekce, předcházející radioterapie a vzdálená diseminace. Před zahájením terapie podepsali všichni pacienti informovaný souhlas. Vyšetření před léčbou obligátně zahrnovalo kompletní anamnézu – včetně abúzu alkoholu a kouření, fyzikální vyšetření a laboratorní testy. Pacienti byli indikováni k stomatologickému vyšetření k vyloučení infekčního fokusu. Byl zhodnocen jejich nutriční stav. Pacientům s vyšším nutričním rizikem bylo doporučeno profylaktické zavedení výživové sondy, nejlépe perkutánní endoskopické gastrostomie. Klinický staging obsahoval ORL vyšetření včetně panendoskopie s biopsií, CT nebo MR hlavy a krku. Pacienti byli dále vyšetřeni k vyloučení vzdálené diseminace (RTG plic, UZ břicha nebo CT plic a břicha). Od roku 2010 bylo do stagingových vyšetření zařazeno i FDG PET-CT. Klinické stadium onemocnění bylo stanoveno dle UICC TNM klasifikace 7.vydání (Sobin L.H. et al., 2009).

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

Cílové objemy a OAR byly konturovány v souladu s ICRU 50, 83 a publikovanými doporučeními pro konturaci (Gregoire V. et al., 2003, 2006, 2000, 2013, Brouwer C.H.L. et al., 2015). GTV zaujímal primární tumor a metastatické krční lymfatické uzliny a byl definován pomocí fyzikálního vyšetření a zobrazovacích metod. Klinický cílový objem zahrnoval GTV s lemem 5-10 mm k pokrytí mikroskopického šíření a elektivně léčené

lymfatické uzliny. Z CTV byly vyjmuty struktury bez rizika subklinického šíření – kosti, vzduch. Plánovací cílový objem a plánovací objem pro OAR, které zohledňují nepřesnosti v nastavení, byly vytvořeny izotropním přidáním bezpečnostního lemu 5 mm kolem CTV a OAR.

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

3D-CRT využívala techniku 3 polí (2 protilehlá laterální pole zaujímající primární tumor a lymfatické uzliny na obou stranách krku a 1 přední pole ozařující supraklavikulární oblast). Po dosažení dávky 40-42 Gy byla laterální pole zmenšena, aby byla dále chráněna mícha a oblast zadní části krku ozařována laterálními elektronovými poli. Po zavedení vícelistového kolimátoru byla tato technika nahrazena 7pólovou isocentrickou technikou. Předepsaná dávka na oblast primárního tumoru a metastatických lymfatických uzlin byla 70 Gy v 35 frakcích za 7 týdnů, elektivní oblasti byly ozařovány dávkou 50 Gy.

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

Pro preskripci dávky, specifikaci a reportování byla použita doporučení ICRU 50, 62 and 83. Při kalkulaci a optimalizaci ozařovaného plánu byly zohledňovány dávkově-objemové parametry pomocí DVH (dose volume histogram) pro PTV a OAR. Nejdůležitějšími limity u obou technik bylo pokrytí PTV (min. 95 % objemu obdrží 100 % předepsané dávky) a splnění dávkových limitů pro OAR: mícha $D_{\max} \leq 45$ Gy, mozkový kmen $D_{\max} \leq 54$ Gy, kontralaterální příušní žláza $D_{\text{mean}} \leq 26$ Gy. Primární snahou bylo dokončení radioterapie v požadovaném čase, případná přerušování byla kompenzována 6 frakcemi/týdně. Pacienti s celkovým stavem ECOG 0 a 1 (Eastern Cooperative Oncology Group) a normálními hematologickými a renálními parametry byli indikováni ke konkomitantní chemoterapii s cisplatinou v týdenním režimu (40 mg/m²) nebo třítýdenním režimu (100 mg/m²). Méně často byla podána neoadjuvantní terapie na bázi platinového derivátu.

Akutní toxicita byla monitorována týdně během radioterapie a následně až do kompletního odeznění. Po ukončení terapie byli pacienti sledováni každé 3 měsíce po dobu 2 let a následně v 6měsíčních intervalech. Kontrolní zobrazovací metoda byla indikována za 2-3 měsíce po ukončení terapie. Součástí pravidelných kontrol bylo klinické vyšetření včetně ORL a hodnocení pozdní toxicity. Akutní a pozdní toxicita byla hodnocena dle skórovacího systému

RTOG/EORTC (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (Denis F. et al., 2003, Cox D.J. et al., 1995).

5 STATISTICKÁ ANALÝZA

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

6 VÝSLEDKY

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

- **Celkové přežití (OS)** - Celkové přežití (graf 1) v 1, 3 a 5 letech ve skupině pacientů léčených technikou 3D-CRT a IMRT-SIB bylo 64 %, 42.2 %, 33.6 % respektive 68.7 %, 43.3 %, 29.8 %. Mezi oběma skupinami nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl.
- **Lokoregionální kontrola (LRC)** - Lokoregionální kontrola (graf 2) byla v 1, 3 a 5 letech 68.2 %, 62.4 %, 59.5 % u 3D-CRT, 66.7 %, 61.1 % a 59.1 % u IMRT-SIB

skupiny pacientů. U žádné skupiny nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v lokoregionální kontrole.

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

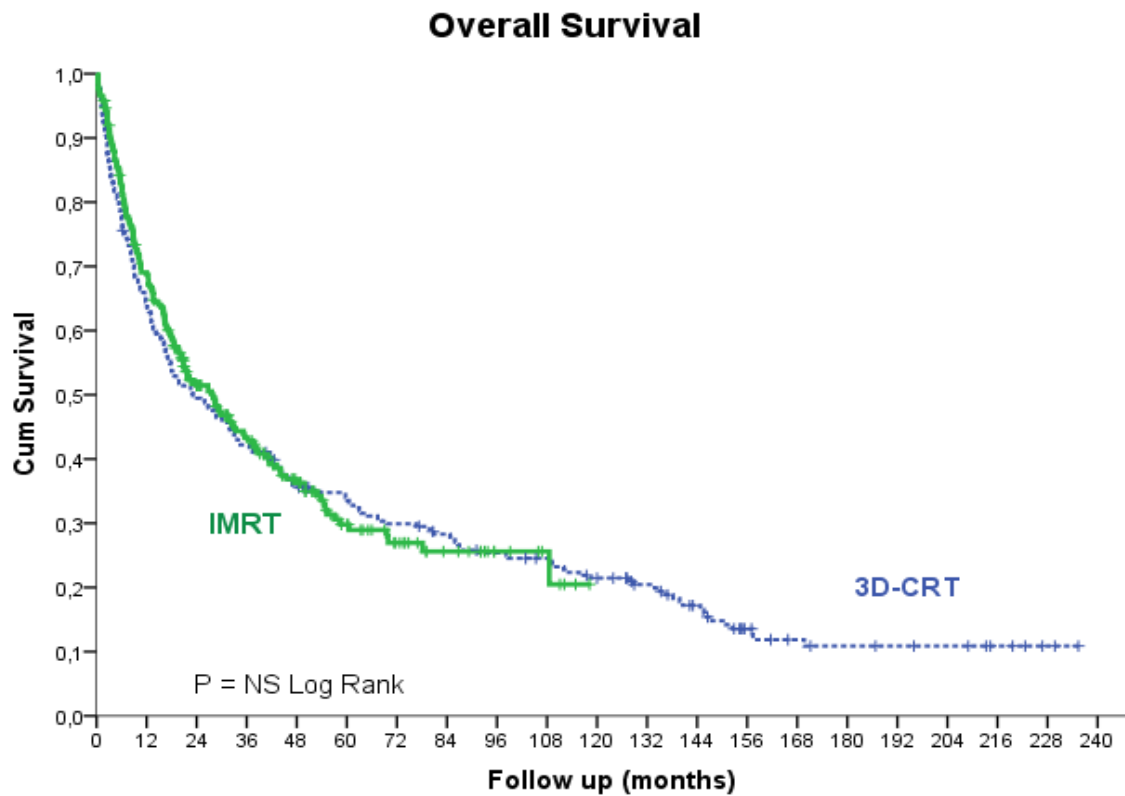
| Proměnná | Skupina | 3D-CRT | IMRT-SIB | p-value |
|---|---------------|--------------|--------------|---------|
| Věk (roky) | | 58,3 (14-91) | 61,8 (33-94) | 0,080 |
| Pohlaví | Ženy | 45 (17%) | 48 (18%) | 0,819 |
| | Muži | 217 (83%) | 215 (82%) | |
| Histologický grading | G1/2 | 78 (30%) | 145 (55%) | <0,001 |
| | G3/4 | 184 (70%) | 118 (45%) | |
| Klinické stadium | III | 96 (37%) | 64 (24%) | 0,002 |
| | IV | 166 (63%) | 199 (76%) | |
| T stadium | T3 | 59 (25%) | 55 (25%) | 1,000 |
| | T4 | 174(75%) | 165 (75%) | |
| N stadium | N0 | 50 (20%) | 34 (15%) | 0,033 |
| | N1/N2/N3 | 205 (80%) | 234 (85%) | |
| Primární lokalita tumoru | CUP | 27 (10%) | 42 (16%) | < 0.001 |
| | Hypofarynx | 26 (10%) | 45 (17%) | |
| | Larynx | 40 (15%) | 38 (14%) | |
| | Nasofarynx | 46 (18%) | 14 (5%) | < 0.001 |
| | Dutina ústní | 25 (10%) | 28 (11%) | |
| | Orofarynx | 98 (37%) | 96 (37%) | |
| Neoadjuvantní chemoterapie | Ano | 99 (38%) | 29 (11%) | <0,001 |
| | Ne | 163 (62%) | 234 (89%) | |
| Konkomitantní chemo/bio/radioterapie | Cisplatina | 91 (35%) | 172 (66%) | <0,001 |
| | Cetuximab | 2 (1%) | 17 (6%) | |
| | Samostatná RT | 169 (64%) | 74 (28%) | |
| Konkomitantní režim cisplatina | 1xtýdně | 34 (37%) | 74 (43%) | 0,430 |
| | 1xza 3 týdny | 57 (63%) | 98 ((57%) | |
| Nikotinismus | Ano | 135 (72%) | 193 (74%) | 0,667 |
| | Ne | 53 (28%) | 68 (26%) | |
| Alkohol v anamnéze | Ano | 94 (50%) | 147 (57%) | 0,211 |
| | Ne | 93 (50%) | 113 (43%) | |
| Imunohistochemie p16 | Pozitivní | 0 | 15 (65%) | 1,000 |
| | Negativní | 0 | 8 (35%) | |

T stadium - primární nádor podle klasifikace UICC 7th vydání

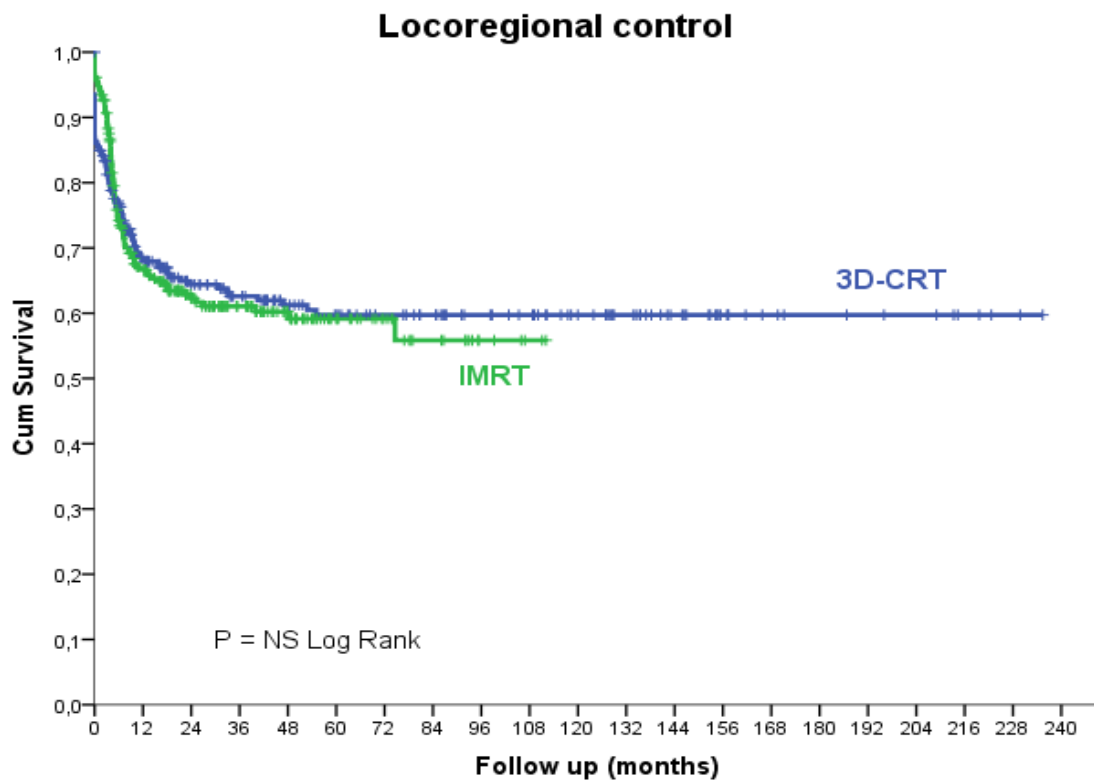
N stadium - regionální uzlinové postižení podle klasifikace UICC 7th vydání

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

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



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



- **Přežití bez nemoci (DFS)** - přežití bez nemoci bylo v 1,3,5 letech 61.2 %, 52.4 %, 48.4 % u skupiny pacientů s 3 D-CRT a 59.2 %, 47.7 %, 41 % u skupiny IMRT-SIB. Tyto rozdíly nebyly taktéž statisticky signifikantní.
- **Přežití bez vzdálené diseminace (MFS)** - přežití bez vzdálené diseminace bylo v 1,3,5 letech 91.8 %, 84.5 %, 81.2 % u 3 D-CRT a 82 %, 71.3 %, 62,9 % u IMRT-SIB. Ve skupině pacientů léčených pomocí techniky IMRT-SIB bylo prokázáno statisticky signifikantní snížení přežití bez vzdálené diseminace ($p=0,001$ log-rank) bez ovlivnění celkového přežití a při stejné lokální kontrole. Důvodem je vyšší záchyt generalizace onemocnění při zavedení standardu léčby a vyšetření při dispenzarizaci v novější části souboru IMRT ve srovnání s 3 D CRT.
- **Akutní toxicita-akutní toxicita (slizniční a kožní) (Tabulka 2)** byla hodnocena u 222 pacientů ze skupiny léčených technikou 3 D-CRT a 258 pacientů IMRT-SIB skupiny. U pacientů, kteří podstoupili 3 D-CRT byla zjištěna signifikantně zhoršená akutní toxicita ve srovnání s pacienty léčených pomocí IMRT-SIB. (slizniční toxicita: $p=0.0001$, kožní toxicita: $p=0.009$).

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

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

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

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

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

- Prognostické faktory**-k dalším statisticky signifikantním faktorům pozitivně ovlivňující OS, LRC a DFS u skupin léčených 3 D-CRT i IMRT-SIB byly v univariační a multivariační analýze primární lokalita tumoru v oblasti nasofaryngu, laryngu a při neznámé primární lokalitě tumoru ($p < 0,001$ log rank), nižší klinické stadium III ($p < 0,001$ log rank), nekuřácký status ($p < 0,001$ log rank), abstinence nebo nepravidelná konzumace alkoholu ($p < 0,001$ log rank) a konkomitantní chemoterapie. ($p < 0,001$ log rank) (Tabulka 4). U skupiny pacientů léčených IMRT-SIB technikou se v univariační analýze potvrdil významný vliv dodržení celkové doby RT na LC. Pacienti stadia IV, u kterých byl dodržen celkový čas RT ≤ 49 dnů (RTT; radiotherapy treatment time), měli lepší lokální kontrolu oproti pacientům léčených delší dobu (Graf 9,10). RTT ≤ 49 dnů byla důležitá pro LC nádorů dutiny ústní a orofaryngu a pro pacienty s pozitivními lymfatickými uzlinami. RTT a velikost GTV taktéž korelovala s LC a OS. Pacienti léčení technikou IMRT-SIB s RTT ≤ 48 dní a GTV ≤ 55 cm³ vykazovali signifikantní zlepšení LC i OS.

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

| | OS - univariační analýza | OS - multivariač- ní analýza | LCR - univariační analýza | LCR - multivariač- ní analýza | DFS - univariační analýza | DFS - multivariač- ní analýza |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Pohlaví (Ž vs M) | NS | ND | NS | ND | NS | ND |
| Stádium (III vs IV) | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,027 | < 0,001 | < 0,001 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|---------|------------|---------|---------|---------|---------|
| Primární lokalita | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| Grading (1/2 vs 3/4) | NS | ND | NS | ND | NS | ND |
| Nikotinismus (kuřáci vs. nekuřáci) | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| Nikotinismus (p/y >20< vs nekuřáci) | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,002 | < 0,001 | < 0,001 |
| Konzumace alkoholu | < 0,001 | NS | 0,019 | NS | < 0,002 | NS |
| Konkomitativní CHT | 0,002 | < 0,001 | 0,009 | 0,003 | 0,001 | < 0,001 |
| Konkomitativní CHT(cisplatin 3w vs w) | NS | ND | NS | ND | NS | ND |
| NAC | NS | ND | NS | ND | NS | ND |
| Imunohistochemie p16 | 0,006 | NS (0,051) | NS | ND | 0,008 | 0,021 |

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

7 DISKUSE

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

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

resp. 62.2 % pro T4 u 2D-RT ($p = 0.05$). 5leté OS u IMRT, respektive u 2D-RT bylo 79.6 % a 67.1 % ($p=0,001$). Poléčebná toxicita byla menší v IMRT rameni.

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

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

Gupta et al. (Gupta T. et al., 2012) zařadili do svého trialu 60 pacientů s orofaryngeálním karcinomem. 28 pacientů bylo ozařováno pomocí 3D-CRT a 32 pomocí IMRT. Výsledky studie byly publikovány v roce 2012. Medián follow-up byl 40 měsíců. LRC ve 3 letech pro 3D-CRT a IMRT skupinu byla 88.2 % respektive 80.5 % ($p = 0.45$), 3letý OS 70.6 % respektive 68 % ($p = 0.81$). Statisticky signifikantní rozdíl nebyl prokázán.

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

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

radiodiagnostické metody jako PET/CT. Jiným vysvětlením by mohlo být vyšší zastoupení pacientů se stadiem IV v rameni s IMRT-SIB.

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

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

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

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

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

Dalším zkoumaným typem toxicity v našem souboru byla kožní toxicita. Stupeň akutní toxicity v radioterapii obecně nekoresponduje s mírou toxicity pozdní (Fetl D., Cvek J., 2008). Naopak u radioterapie nádorů hlavy a krku byla podle studie Nevens et al. (Nevens D. et al., 2017) tato souvislost u kožní toxicity prokázána. Radiodermatitida grade 3 a horší na konci radioterapie vedla po 6 měsících k fibróze G2 a horší dle RTOG kritérií. Dalo by se předpokládat, že IMRT technika způsobí díky některým fyzikálním vlastnostem větší kožní toxicitu v porovnání s 3D-CRT, pokud není dávka na kůži řešena při optimalizaci plánu (Lee N. et al., 2002). Tato predikce nebyla potvrzena v již výše zmiňovaných studiích (Nutting C.M. et al., 2011, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar S. et al., 2016). Akutní radiodermatitida se vyskytovala ve stejném stupni ve skupinách pacientů léčených 3 D-CRT i IMRT, podkožní fibróza byla dokonce méně častá u pacientů léčených pomocí techniky

IMRT (Peng G. et al., 2012). 211 z 222 pacientů léčených 3 D-CRT a 228 z 258 pacientů ve skupině s IMRT-SIB v naší studii dosáhlo grade 2 a horší stupeň akutní dermatitidy se statisticky signifikantním rozdílem ve prospěch pacientů léčených pomocí IMRT-SIB. Tyto výsledky nebyly ale potvrzeny u pozdní toxicity. Ve výskytu podkožní fibrózy se neprokázaly rozdíly mezi oběma skupinami.

K dalším typům pozdního poškození při radioterapii nádorů hlavy a krku patří – toxicita v oblasti slinných žláz (xerostomie), v oblasti polykacích cest (dysfagie), poruchy vnímání chutí (dysgeusie) a celková únava. Xerostomie je pro pacienty velmi obtěžující nežádoucí účinek, který je způsoben hypofunkcí slinných žláz. Výsledkem je nejen orální dyskomfort, ale hlavně polykací obtíže a řečové problémy. Několik randomizovaných klinických studií (Nutting C.M. et al., 2011, Pow E.H. et al., 2006, Kam M.K. et al., 2007, Gupta T. et al., 2012, Ghosh-Laskar S. et al., 2016, Peng G. et al., 2012, Spiotto M.T. et al., 2013, Bourhis J. et al., 2017, Braam P.M. et al., 2006) srovnávalo toxicitu v oblasti slinných žláz u pacientů léčených pro nádory ORL oblastí technikou 2D-RT nebo 3D-CRT a IMRT. Všechny studie potvrdily superioritu IMRT oproti konvenčním technikám v redukci xerostomie. Redukce dávky na kontralaterální parotickou slinnou žlázu snižuje xerostomii a je nejlepší preventivní metodou (Nutting C.M. et al., 2011).

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

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

K dalším pozdním vedlejším účinkům RT HNC patří polykací obtíže, které pacienti často hodnotí jako velmi stresující a ovlivňující kvalitu jejich života. Dysfagie se může objevit až u 50 % pacientů po CHRT ORL oblastí (Roe J.W.G. et al., 2014). Nejdůležitějšími strukturami zodpovědnými za správnou funkčnost polykacích cest jsou konstriktory faryngu (PCM,

pharyngeal constrictor muscle) a supraglotická část laryngu (Xu B. et al., 2015, Eisbruch A. et al., 2004, Duprez F et al., 2013). Dysfagické obtíže vedou k nutnosti modifikace diety, nutričnímu deficitu, ale i riziku aspirace (Xu B et al., 2015). Potvrdit redukcii toxicity polykacích cest pomocí IMRT se šetřením PCM je cílem probíhající randomizované studie (Petkar I. et al., 2016).

K dalším nežádoucím účinkům RT patří únava, na které se může podílet i konkomitantní chemoterapie, nutriční faktory a stres. Nutting et al. (Nutting C.M. et al., 2011) překvapivě zjistili ve své studii, že pacienti léčení technikou IMRT trpěli únavou více oproti pacientům léčenými konvenčními technikami (74 % vs 41 %, $p=0.0015$). Jedním z vysvětlení může být vyšší dávka na oblast zadní jámy a mozkového kmene při ozařování pomocí techniky IMRT. Pozdní účinky RT v naší studii byly hodnoceny pomocí dotazníku EORTC/RTOG u 25 pacientů z ramene léčených 3D-CRT a 72 pacientů ze skupiny IMRT-SIB. Ke sledovaným parametrům patřila toxicita slinných žláz, sliznic, podkoží, riziko dysfagie a únavy. Většina pacientů dosáhla toxicity grade 0-1, srovnatelně v obou sledovaných skupinách. Signifikantně pozitivní výsledky ve prospěch skupiny léčených pomocí techniky IMRT-SIB ($p=0.001$) byly zjištěny u hodnocení xerostomie. Toxicita grade 2 a horší byla zjištěna u 27 % pacientů léčených IMRT-SIB a v 64 % u skupiny léčených 3 D-CRT.

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

8 ZÁVĚR

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

9 LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol*. 2017; 3:524–548.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (online). Masarykova univerzita, 2005, (cit.2018-6-14). Dostupný z [www:http:// www.svod.cz](http://www.svod.cz) Verze 7.0 2007; ISSN 1802-8861).
4. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Stirgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014; 50: 380–386.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al.* editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer-Verlag; 2017.
6. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Research* 1998;**18** (6B):4779
7. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;**21**(Suppl 5):184–6.
8. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843–854
9. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol*. 2009; 92:4–14.
10. Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(4):234-249.
11. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517:576-82
12. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12:127–136.
13. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, et al. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol*. 2013; 49:634–642.
14. World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL: measuring quality of life. Geneva: World Health Organization. 1997; <http://www.who.int/iris/handle/10665/63482>
15. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:981–91.

16. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:4873–9.
17. Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012; 104:343–8.
18. Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D, et al. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck* 2016; 38:1481–1487.
19. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104:286–93.
20. Spiotto MT, Weichselbaum Comparison of 3D Confromal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy with or without Simultaneous Integrated Boost during Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancers. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94456.
21. Bourhis J, Auperin A, Alfonsi M, et al. Dose escalation of radiotherapy (RT) for locally advanced head and neck carcinomas treated with concomitant chemotherapy (CT) and RT: results of the GORTEC 2004±01 randomized trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:15_suppl, 6015(abstr)
22. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2018 ;13(7): e0200137
23. ICRU 50 Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, report 50, 1993.
24. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, report 62, 1999.
25. ICRU 83 Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy IMRT. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), report 83, 2010
26. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT- based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227–36.
27. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006; 79:15–20.
28. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135–150.
29. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumours: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014; 110:172–181.

30. Brouwer CHL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines *Radiother Oncol* 2015;117:83-90.
31. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Blackwell 2009
32. Denis F, Garaud P, Bardte E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2003;55(1):93-98.
33. Cox DJ, Stetz J, Pajak TF, Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1995;31(5):1341-1346.
34. Feltl, D. a Cvek, J. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. 102 s. ISBN 978-80-7311-103-8
35. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. *Radiother. Oncol.* 2017; 122:212–216.
36. Lee N, Chuang C, Quivey JM, et al. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and neck carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2002;53(3):630-637.
37. Braam PM, Terhaard CHJ, Roesink JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66:975–980.
38. Ho KF, Farnell DJ, Routledge JA, et al. Comparison of patient-reported late treatment toxicity(LENT-SOMA) with quality of life(EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35) assessment after head and neck radiotherapy.*Radiother Oncol.*2010;97(2):270-275.
39. Roe JWG, Drinnan MJ, Carding PN, et al. Patient-reported outcomes following parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. How important is dysphagia? *Oral Oncol.* 2014; 50:1182–1187.
40. Xu B, Boero JJ, Hwang L, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer.* 2015;121(8):1303–11.
41. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected, and can they be spared by IMRT? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*2004; 60:1425–1439.
42. Duprez F, Madani I, De Potter B, et al. Systematic review of dose-volume correlates for structures related to late swallowing disturbances after radiotherapy for head and neck cancer. *Dysphagia.* 2013;28(3):337–49.
43. Petkar I, Rooney K, Roe JWG, et al. DARS: A phase III randomised multicentre study of dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity-modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016; 16:770–780.

10 SEZNAM PUBLIKACÍ

1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace.

a) s impakt faktorem

Jirkovska M, Novak T, Malinova B, Lohynska R, Three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in the treatment of locally advanced head and neck carcinoma. *Neoplasma*. 2019 Jun 19;66(5):830-838. doi: 10.4149/neo_2018_181209N941. Print 2019 Sep. **IF 1,721 (2019/2020)**

Lohynska Radka, Jirkovska Michaela, Novakova-Jiresova, Alena, Kratka Zuzana, Malinova Bela: Determining priority risk groups for compensation of treatment breaks in radical radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *JBUON* 2021. Anticipated publication: vol 26, no.3, 2120, 2018 issue **IF 2019 1,695**

b) bez IF

Lohynská R., Jirkovská M., Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgraduální Medicína*, 2/2020, vol 22, s.131-136, ISSN 1212-4184

Jirkovska M, Využití PET/CT u nádorů hlavy a krku, *Head and Neck News*, 2019;1, p.8-11

2. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impakt faktorem

Lohynska R, Mazana E, Novakova-Jiresova A, et al. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based radiotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Neoplasma*. 2020;191229N1350. doi:10.4149/neo_2020_191229N1350 **IF 1,721 (2019/2020)**

Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, Kindlova A, Stankusova H, Malinova B. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 Sep 21. doi: 10.5507/bp.2020.039. Epub ahead of print. PMID: 32975243. **IF 1,0 (2020)**

b) bez IF

Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T, Mazaná E, Jirkovská M, Veselský T, Malinová B, Stankušová H. Haematotoxicity in IMRT/VMAT curatively treated anal cancer. *Klin Onkol*. 2020 Summer;33(4):288-294. English. doi: 10.14735/amko2020286. PMID: 32894958.

Novák Š., Fík Z., Kalfeřt D., Jirkovská M., Grega M., Miňovská V., Szabo P., Lukeš P., Plzák J. Adenoidně cystický karcinom boltce. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 2017, vol. 66, s. 148-151. ISSN 1210-7867.

Onkologická onemocnění během těhotenství, kapitola Radioterapie, Halaška M., Rob L. et al., *Mladá fronta*, 2015

3. Přednášky a postery

Jirkovská M, Larynx preserving protocols revisited / Co zbylo dnes z larynx záchovných protokolů, International conference of the Czech Head and Neck cancer Cooperative Group, Znojmo 2020 (přednáška)

Jirkovská M, Clinical need for ADCC mechanism, Context with the treatment sequence International conference of the Czech Head and Neck cancer Cooperative Group, Znojmo 2020 (přednáška)

Jirkovská M., Současné trendy v chemoterapii a radioterapii nádorů hlavy a krku, Kurz IPVZ-Onkologie hlavy a krku, 2019, 2018, 2017 (přednáška)

Jirkovská M., Vošmik M., Význam resekčních okrajů u nádorů hlavy a krku, Konference české kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku, Tábor, 2019 (přednáška)

Jirkovská, M., Lohynská R: IMRT-SIB u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku. 15.konference SROBF, Hradec Králové 2019 (přednáška)

Lohynská, R., Jirkovská M: Prediktory úspěšnosti léčby u spinocelulárního análního karcinomu. 15.konference SROBF, Hradec Králové 2019 (přednáška)

Lohynská R., Jirkovská M, Malinová B, Novák T, Nýdlová A et al., Hodnocení úspěšnosti radikální radioterapie karcinomu prostaty (přednáška)

Lohynská R., Mazaná E., Stankušová H., Jirkovská M., Malinová B.: Zhodnocení prognostických faktorů v radikální radioterapii spinocelulárního karcinomu anu, 14.konference SROBF, Hradec Králové 2019 (přednáška)

Jirkovská M, Chovanec M., Bevacizumab v léčbě neurofibromatózy 2 – naše zkušenosti, Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 2015 (poster)

Lohynská R., Mrzena L., Malinová B., Jirkovská M., Pasztorová A., Hlaváčová A., Kasáčová G.: Prognostic factors affecting survival in nasopharyngeal cancer treated with radical chemoradiotherapy. Poster na EORLHNS Congress 2015, Praha. (poster)

Jirkovská M, Malinová B.: Radioterapie dětských nádorů CNS, Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 2015 (přednáška).

Lohynská R, Hlaváčová A, Malinová B, Pasztorová A, Jirkovská M, Kasáčová G: Zhodnocení výsledků léčby a celkového přežití pacientů se seminomem léčených radioterapií ve FN Motol 1998-2013). Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 2014. (přednáška)

Lohynská R, Pasztorová A, Jirkovská M, Kasáčová G, Hlaváčová A, Malinová B: Prognostické faktory ovlivňující přežití a lokoregionální kontrolu u nazofaryngeálního karcinomu Výroční konference SROBF, Hradec Králové 2013 (přednáška).

Malinová B., Jirkovská M., Vinakurau Š., Kindlová A.: Úskalí radioterapie karcinomu prostaty, Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 2008 (přednáška).