Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Luboš Tuček 2017

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Stomatologie

Pooperační brachyterapie v léčbě časných karcinomů dutiny ústní

Postoperative brachytherapy in the treatment of the early oral cancer

MUDr. Luboš Tuček

Školitel: Prof. MUDr. Antonín Šimůnek, CSc.
Školitel konzultant: Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Hradec Králové, 07. 02. 2017 Obhajoba dne:

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, 07. 02. 2017 **podpis autora**

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Antonínu Šimůnkovi, CSc., a školiteli konzultantovi prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D., za vedení mého doktorandského studia.
Děkuji doc. MUDr. Radovanu Slezákovi, CSc., přednostovi Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, za jeho podporu a rady, kterými přispěl k mému odbornému rozvoji.
Děkuji svým kolegům a spolupracovníkům za jejich nezištnou všestrannou podporu při realizaci mého doktorského studia.

1 Obsah.

2 Seznam použitých zkratek 6
3 Úvod do problematiky 8
3.1 Nádory dutiny ústní, epidemiologie, etiologie, histopatologie, klasifikace 8
3.1.1 Rozdělení nádorů dutiny ústní 8
3.1.2 Epidemiologie nádorů dutiny ústní 8
3.1.3 Etiologie 10
3.1.4 Histopatologie 11
3.1.5 Způsob šíření a spádové lymfatické oblasti 11
3.1.6 Klinická stádia onemocnění 12
3.2 Diagnostika 12
3.3 Léčba nádorů dutiny ústní 13
3.3.1 Obecné zásady léčebné strategie 13
3.3.2 Chirurgická léčba 15
3.3.3 Radioterapie 15
3.3.4 Brachyterapie 18
3.3.5 Chemoterapie nádorů dutiny ústní 24
3.3.6 Cílená biologická léčba v kurativní terapii nádorů hlavy a krku 25
3.3.7 Paliativní léčba nádorů dutiny ústní 26
3.3.8 Hypertermie 26
3.3.9 Léčebné postupy podle klinického stádia a primární lokalizace 27
4 Východiska a cíle disertační práce 32
5 Soubor nemocných a metody 34
5.1 Strategie léčby 34
5.2 Technika brachyterapie 35
5.3 Určování exprese VEGF 41
5.4 Sledování 43
5.5 Statistická analýza 43
6 Výsledky 44
7 Diskuse 51
8 Závěry 57
9 Literatura 58

2 Použité zkratky.

AFL	afterloading
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CI	Confidence Interval
COX	Cyklooxygenáza
CRT	Konformní radioterapie
CT	Počítačová/výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem
DFS	Přežití bez známek onemocnění
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DVH	Dávkově objemové histogramy
EBV	Virus Epsteina - Barrové
EBRT	Zevní radioterapie
EGFR	Epidermální růstový faktor
HDR	High dose rate (vysoký dávkový příkon)
HER	Human epidermal growth factor receptor
HI	Homogeneity Index
HIF	Hypoxia induced factor
HPV	Human papilloma virus
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
LC	Lokální kontrola
LDR	Low dose rate (nízký dávkový příkon)
LQ	Lineárně kvadratický
LQED2	Dávka ekvivalentní frakcionaci á 2 Gy dle lineráně kvadratického modelu
MCD	Minimal Central Dose
MTD	Minimal Target Dose
NFκB	Nukleární faktor κB
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
NC	Kontrola uzlinového postižení
NMR	Nukleární magnetická resonance
OS	Celkové přežití
P16	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

PET	Pozitronová emisní tomografie
RR	Risk ratio, relativní riziko
UV	Ultrafialové
UZ	Ultrazvuk
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
V150	Objem ozářený 150% MTD
VEGF	Vascular Endothelial Grow Factor
WHO	World Health Organisation
FN	Fakultní nemocnice Hradec Králové

3 ÚVOD DO PROBLEMATIKY.

3.1 Nádory dutiny ústní, epidemiologie, etiologie, histopatologie, klasifikace.

3.1.1 Rozdělení nádorů dutiny ústní.

Mezi nádory dutiny ústní řadíme nádory horního a dolního rtu, bukální sliznice, předních dvou třetin jazyka, spodiny dutiny ústní, dásní, tvrdého patra, alveolárních výběžků, bukoalveolárních sulků, retromolárové oblasti a slinných žláz. Nádory dutiny ústní mají podle své lokalizace, stadia a histologického typu rozdílné chování, a proto k jejich léčení používáme různé léčebné postupy.

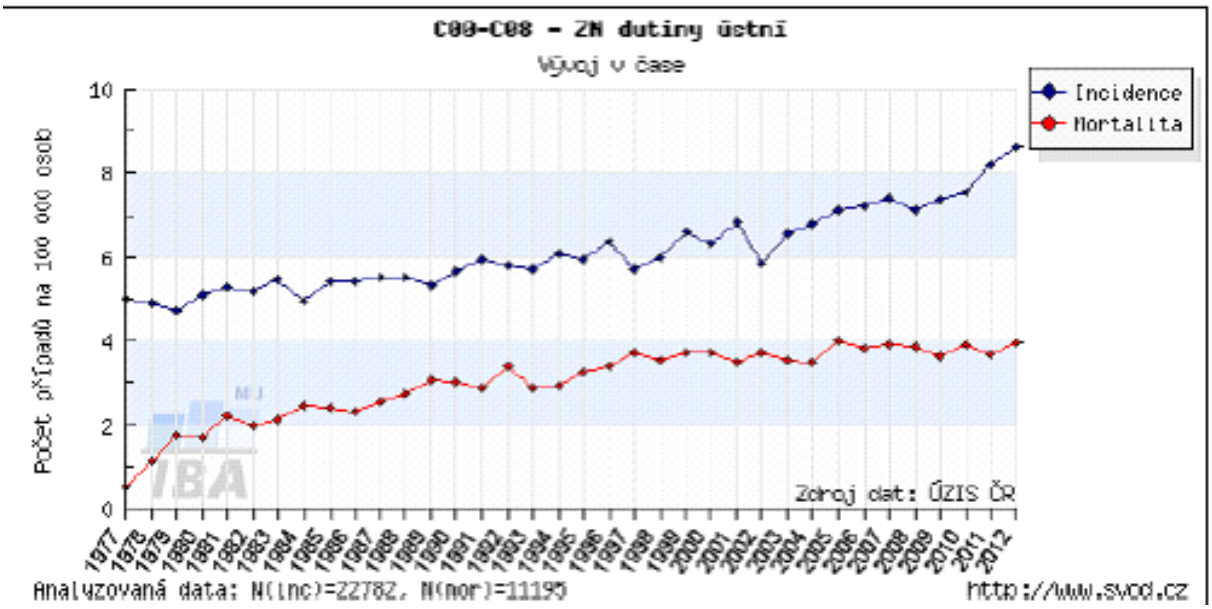
3.1.2 Epidemiologie nádorů hlavy a krku.

Nádory dutiny ústní představují v České republice asi 0,17 % všech zhoubných nádorů. V roce 2012 bylo zachyceno 906 nových případů. Vyskytují se 2 – 8x častěji u mužů než u žen (1).

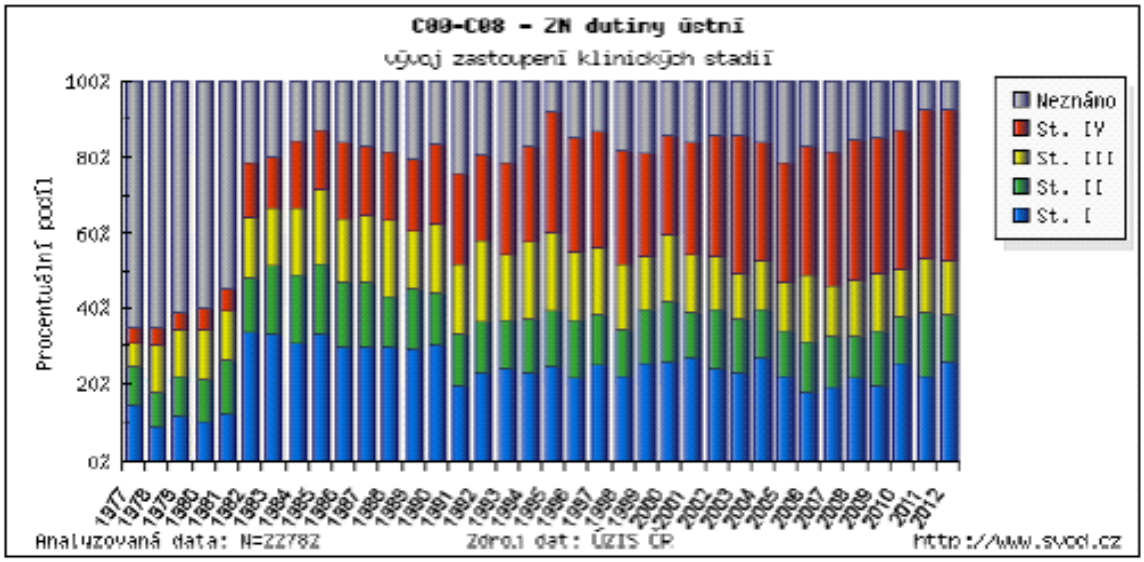
Riziko vzniku tohoto onemocnění stoupá s věkem. Nejčastěji jsou postiženy osoby mezi 50 – 80 lety věku.

V České republice incidence nádorů dutiny ústní v posledních 20 letech mírně roste, ale mortalita se nezvyšuje (Obr. 1). V roce 2012 zemřelo na nádor dutiny ústní celkem 418 pacientů. Jen 36 % pacientů mělo v období diagnózy I. – II. stadium onemocnění, 14 % lokálně pokročilé stadium III, 40 % stadium IV a asi u 10 % nádorů nebylo stadium určeno podle údajů ÚZIS (2).

Obr. 1 Incidence a mortalita karcinomu dutiny ústní v ČR v letech 1977 – 2012.



Zastoupení klinických stádií karcinomu dutiny ústní v letech 1977 – 2012



3.1.3 Etiologie.

Nejzávažnějším etiologickým faktorem, který se podílí na vzniku nádorů hlavy a krku, je kouření. Patogeneticky se jedná o chemickou kancerogenezi vyvolanou kancerogenními produkty tabákového kouře. Na vzniku maligních změn se mohou podílet i chronické tepelné dráždění, změna pH sliznic, chronické dráždění částicemi tabáku, vasokonstrikce způsobená nikotinem apod. (3). Dále se etiologicky na vzniku nádorů hlavy a krku podílí i další formy konzumace tabáku, tj. žvýkání, šňupání (4). To, že se nevyskytne nádorové postižení u většiny velmi silných kuřáků, je vysvětlováno zvýšenou senzitivitou k mutagenům u postižených nádorem, patrně v souvislosti s poruchami reparace DNA. V současné době je studován význam mutací některých onkogenů (p53, Rb, rodina Ras a dalších) (5).

Druhým etiologickým činitelem je alkohol. Mechanismus působení alkoholu na vznik nádorových změn není zcela jasný. Dráždění sliznic není zřejmě rozhodující, protože rizikovost konzumace alkoholu nezávisí na koncentraci, ale na celkovém množství požitého etanolu (3). Vliv alkoholu se navíc projevuje i na místech, kde alkohol nepřichází do styku se sliznicí, například v laryngu. Roli zřejmě hraje vliv konzumace alkoholu na celkový stav pacienta, především na jaterní funkce (detoxikační funkce). Prokázané synergické působení alkoholu a kouření lze vysvětlit tím, že alkohol funguje jako rozpouštědlo kancerogenů obsažených v cigaretovém kouři (6). Podíl abúzu tabáku a/nebo alkoholu na vznik karcinomů v oblasti horních dýchacích a polykacích cest se odhaduje na 90 % (7).

Mezi další etiologické faktory patří např. UV záření (karcinom rtu), ionizující záření (karcinomy slinných žláz, zejména mukopeidermoidní karcinom), dopravní a průmyslové exhaláty (riziko v dřevozpracujícím či kožedělném průmyslu). Na vzniku nádoru se obecně přiznává spolupodíl systémové a nutriční vyčerpanosti, imunodeficienci (imunosuprese, HIV, narušená slizniční imunita), onkogenním virům (papilomaviry – HPV 2, 11, 16, EBV), hypovitaminózám zejména z kategorie antioxidantů (A, C, E) a nepochybně i primárním genetickým alteracím. Karcinomy v oblasti dutiny ústní se dávají do souvislosti i s chronickou mechanickou iritací či špatnou ústní hygienou (1).

Vyšší výskyt nádorů hlavy a krku byl popsán u některých genetických syndromů - Fanconiho syndrom, ataxia teleangiectasia a xeroderma pigmentosum, u kterých je obecně vyšší výskyt nádorových onemocnění v souvislosti s postižením příslušných genů (1).

V poslední době je aktuální výzkum role lidským papilomavirů při vzniku nádorů sliznic dutiny ústní obecně. (8).

3.1.4 Histopatologie.

V 90 % nádorů hlavy a krku se jedná o dlaždicobuněčný (epidermoidní) karcinom, vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest. Histologický stupeň dediferenciace je určován na základě hodnocení keratinizace. Málo diferencované karcinomy mají větší sklon k šíření lymfatickou cestou, ovšem obecně histologický grading není považován za samostatný prognostický či prediktivní faktor. Naopak, za rizikové faktory agresivního chování se z histologického hlediska pokládají angio/lymfangioinvaze, perineurální šíření a extrakapsulární uzlinové šíření nádoru.

Nejčastější morfologickou formou spinocelulárního karcinomu je ulcerativní typ. Infiltrativní typ je charakterizován hlubokým infiltrativním šířením do okolních tkání. V infiltrativní formu mohou progredovat také ulcerativní léze. Exofytický typ karcinomu roste více povrchově a metastazuje později než jiné typy. Verukózní karcinom je nejméně častou variantou, objevuje se u starších lidí se špatnou ústní hygienou a metastazuje vzácně.

Z drobných podslizničních slinných žláz a hlavně z velkých slinných žláz může pocházet velké množství histologických typů nádorů (WHO klasifikace, tab. 1). Nejčastěji je popisován adenoidně cystický karcinom, mukoepidermoidní karcinom, adenokarcinom, karcinom z acinárních buněk a smíšený maligní tumor (1).

3.1.5 Způsob šíření a spádové lymfatické oblasti.

Nádory hlavy a krku jsou charakteristické především lokálním růstem a metastazováním lymfatickou cestou. Hematogenní šíření je málo časté, obvykle se objevuje až v pozdních fázích nemoci. Riziko postižení spádových lymfatických uzlin souvisí především s lokalizací primárního nádoru, přesněji s hustotou lymfatické kapilární sítě této oblasti. Správné určení spádové lymfatické oblasti a odhad rizika subklinického postižení uzlin patří k základním momentům plánování léčby nádorů hlavy a krku. Pro rozdělení krčních uzlin má zásadní význam Robbinsova klasifikace dělící krční uzliny do šesti základních skupin na základě peroperačně viditelných struktur (jednotlivé svaly, kosti a cévy) (9).

Tab. 1 WHO klasifikace nádorů slinných žláz.

Karcinom z acinárních buněk
Mukoepidermoidní karcinom
Adenoidně cystický karcinom
Polymorfní low-grade adenokarcinom
Epiteliální-myoepiteliální karcinom
Sebaceózní karcinom
Papilární cystadenokarcinom
Mucinózní adenokarcinom
Onkocytární karcinom
Adenokarcinom
Myoepiteliální karcinom
Karcinom v pleomorfním adenomu
Spinocelulární karcinom
Malobuněčný karcinom
Ostatní karcinomy

V oblasti dutiny ústní se lze dále setkat s maligními lymfomy, mezenchymálními tumory, maligními melanomy, extramedulárními plasmocytomy, případně i dalšími malignitami (3).

3.1.6 Klinická stadia onemocnění.

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (10). Tato klasifikace se používá pouze pro karcinomy.

3.2 Diagnostika.

Obligatorní stagingová vyšetření zahrnují anamnézu, fyzikální vyšetření, včetně otorinolaryngologického s odběrem histologického vzorku, krevní obraz, základní biochemické vyšetření, UZ a CT vyšetření oblasti krku a primárního nádoru, skiagram plic, nebo CT hrudníku a UZ vyšetření jater. Pacienti indikovaní k radioterapii podstupují stomatologické vyšetření.

Fakultativní stagingová vyšetření jsou magnetická rezonance (NMR, detailní informace o lokalizaci a morfologii primárního nádoru, zobrazení infiltrace kostní dřeně horní a dolní čelisti, detekce intrakraniálního šíření), pozitronová emisní tomografie (PET/CT), která jsou indikovány při pátrání po primárním ložisku u pacienta s metastázami v krčních uzlinách, při sledování onkologických pacientů k odlišení viabilní nádorové tkáně (11) a nověji k hodnocení metabolické aktivity nádoru jako prognostického faktoru (12).

3.3 Léčba.

Na léčbě nádorových onemocnění se vždy podílí více specialistů z různých medicínských oborů. To proto, že je nutno obvykle kombinovat několik léčebných postupů (chirurgickou terapii, radioterapii, chemoterapii, biologickou léčbu, genovou terapii).

3.3.1 Obecné zásady léčebné strategie.

Léčba zhoubných nádorů oblasti hlavy a krku má být komplexní a týmová. Řídí se lokalizací primárního nádoru, výsledkem histologického vyšetření odebrané tkáně, rozsahem onemocnění, komorbiditami, celkovým biologickým stavem pacienta a jeho preferencemi v případě, pokud se nabízí několik léčebných alternativ. Hlavními léčebnými modalitami jsou chirurgie a radioterapie. U časných stadií jsou chirurgický zákrok či radioterapie indikovány jako samostatné léčebné modality. Pokročilá stadia obvykle vyžadují léčbu kombinovanou (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, event. biologická léčba).

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutná těsná spolupráce maxilofaciálního chirurga a onkologa, případně dalších specialistů (histopatolog, radiolog, nutricionista, gastroenterolog, stomatolog, plastický chirurg atd.).

Léčba časných stadií

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde lze od chirurgického výkonu očekávat větší mutilaci. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace chirurgickým výkonem minimální a naopak kvalitu života může zhoršit radioterapie a v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu (13).

Léčba pokročilých operabilních stadií

U lokálně a regionálně pokročilých stadií je léčebnou možností chirurgický výkon s následnou pooperační radioterapií, případně radiochemoterapií. Další možností je radikální radioterapie či radiochemoterapie s ponecháním chirurgického výkonu jako záchranného postupu. Individuálně se zvažuje aplikace neoadjuvantní chemoterapie (1).

Léčba pokročilých inoperabilních stadií

Pro inoperabilní nádory je hlavní léčebnou metodou radioterapie. Její účinek může být posílen užitím alternativních frakcionačních režimů (hyperfrakcionace, akcelerace, konkomitantní boost), většího rozšíření dosáhlo používání konkomitantní chemoradioterapie, případně kombinace radioterapie s biologickou léčbou (cetuximab). Individuálně lze zvážit použití neoadjuvantní chemoterapie. Při masivním uzlinovém postižení lze potencovat účinek záření hypertermií (1).

Léčba metastatického onemocnění

Léčba metastatického onemocnění je založena na chemoterapii, případně biologické léčbě. Paliativní radioterapie může být použita k zmírnění symptomů primárního tumoru či vzdálených metastáz (kostní metastázy) (1).

Podpůrná léčba

Podpůrná léčba je neodmyslitelnou součástí komplexní léčby nádorů dutiny ústní. Zahrnuje zajištění nutrice (sipping, perkutánní endoskopická gastrostomie, parenterální výživa), ošetření chrupu před ozářením, léčbu bolesti, léčbu postradiačních slizničních a kožních reakcí.

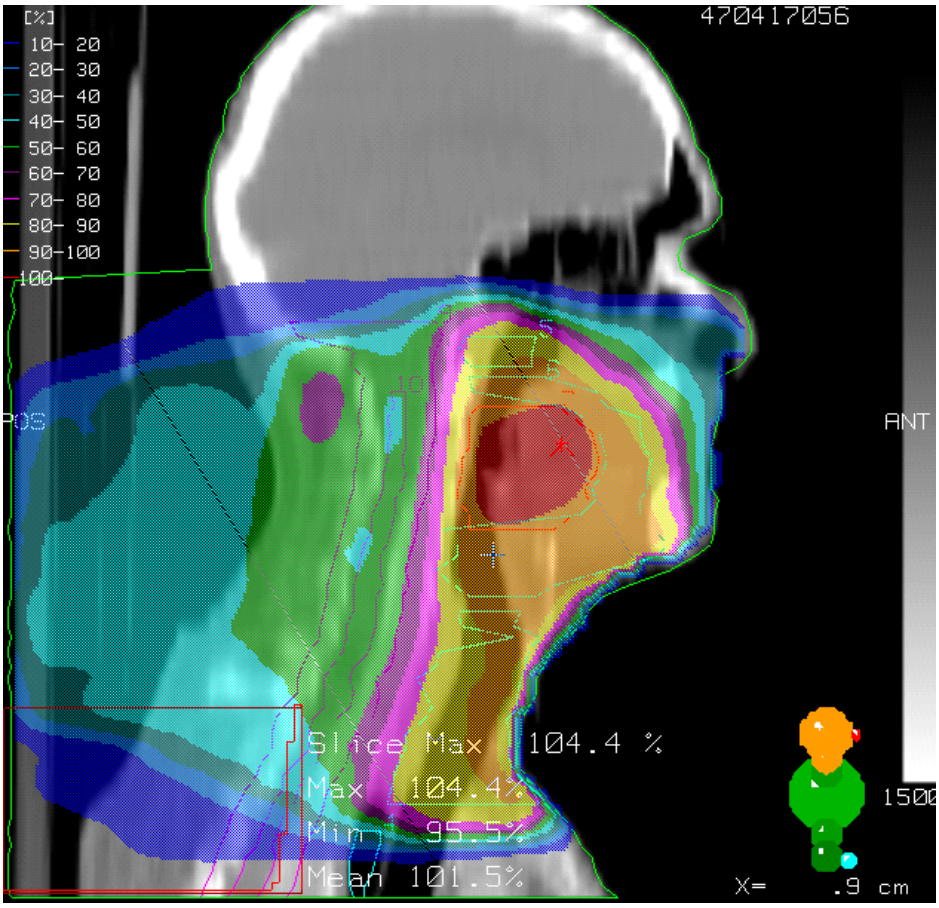
3.3.2 Chirurgická terapie.

Chirurgická léčba je, přes pokroky radioterapie a systémové léčby, nejdůležitější kurativní léčebnou modalitou. Moderní chirurgické metody, případně doplněné výkony z oboru plastické chirurgie, umožňují radikální odstranění i objemných nádorů se zachováním kvality života pacientů (3).

3.3.3 Radioterapie.

Radioterapie je vedle chirurgické léčby druhou základní kurativní léčebnou modalitou v léčbě nádorů dutiny ústní. U časných stádií dlaždicobuněčných karcinomů může být alternativou chirurgického výkonu. Záleží na lokalizaci nádoru a na tom, jaké dopady na vzhled a funkci by byly spojeny s radikální operací. U lokálně a regionálně pokročilých nádorů se radioterapie uplatňuje v adjuvantní indikaci nebo jako hlavní léčebná modalita
u inoperabilních nádorů, nebo tam, kde by byl radikální chirurgický výkon mutilující. Naopak u radiorezistentních nádorů, jako jsou adenokarcinomy, nebo při nádorovém postižení kostních struktur, preferujeme chirurgickou intervenci. Radioterapie je v těchto případech spojena s nedostatečnou kontrolou nádoru a vysokým rizikem osteoradionekrózy (14).
Radikální radioterapie může být potencována alternativními frakcionačními režimy nebo konkomitantní chemoterapií či biologickou léčbou (15).
Od devadesátých let došlo k obrovskému technologickému posunu a zlepšení dostupnosti moderních technologií na onkologických pracovištích, včetně center v České republice. Na tento vývoj měly vliv zejména tři faktory – rozvoj diagnostických zobrazovacích metod, nové technické možnosti na lineárních urychlovačích (mnoholistový kolimátor, on-board imaging system apod.) a rozvoj počítačové techniky jako takové (software pro plánování léčby
a sledování odpovědi tumoru, rychlost zpracování dat, kapacita úložišť atd.).
Dostupnost kvalitních zobrazovacích technologií, zejména rychlé spirální počítačové tomografie je základem pro kvalitní trojdimensionální plánování. Využití dalších zobrazovacích modalit přímo v plánovacích systémech, jako jsou NMR a PET/CT
ve vybraných nádorových lokalitách, zpřesňuje určení jednotlivých objemů pro plánování.
V rámci provedení radioterapie v oblasti hlavy a krku se za standardní považují techniky 3D-konformní radioterapie (3D-CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) (Obr. 2)
a radioterapie řízené obrazem (IGRT). V dohledné době se bude stále častěji využívat možností adaptivní radioterapie, stereotaktického ozáření, protonové terapie a dalších nových technik (1).

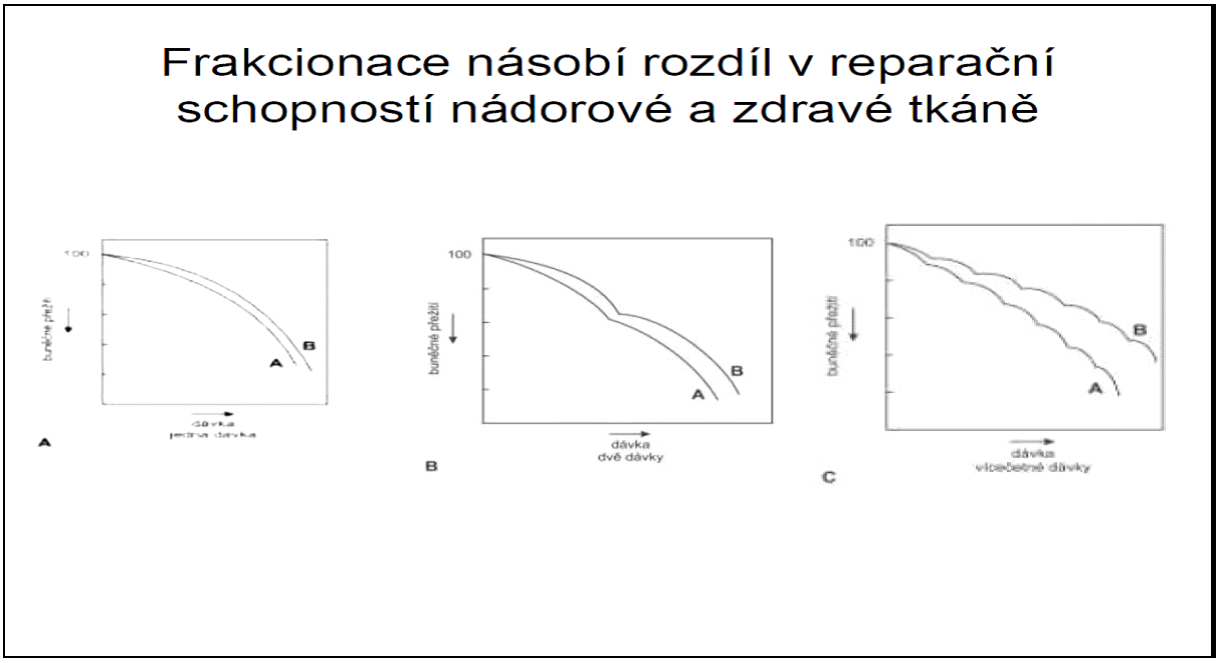
Obr. 2 Dávková distribuce s technikou IMRT.



Hlavním smyslem všech těchto moderních technik je zlepšení výsledků léčby ve smyslu snížení rizika postradiačních komplikací, a tím zlepšení poléčebné kvality života díky nižšímu poškození zdravých tkání. Lepší šetření zdravých tkání pak nabízí možnost eskalace dávky do oblasti vlastního nádoru a tím zlepšení lokální kontroly onemocnění, které by jinak, z důvodů toxicity při použití technik konvenční radioterapie, nebylo možné. Tyto nové technologie však současně musí zachovat bezpečnost pro pacienta, neboť špatné použití kvalitní technologie může naopak být vysoce rizikové (16).

Zvýšení efektu radioterapie se dá dosáhnout využitím alternativních frakcionačních režimů (17). Frakcionace v radioterapii znamená vztah mezi celkovou dávkou, dávkou na 1 frakci ozáření, počtem frakcí a časem, v jehož průběhu je ozařování aplikováno. Frakcionace násobí rozdíl ve schopnostech nádorové tkáně a zdravých tkání reparovat poškození ionizujícím zářením (Obr. 3).

Obr. 3 Efekt frakcionace radioterapie.



Standardní frakcionace vychází z jednotlivých dávek 1,8 – 2 Gy na jednu frakci jedenkrát denně. Aplikace kurativní dávky 70 Gy tak vyžaduje 7 týdnů ozařování. Celková dávka je limitována radiotolerancí zdravých tkání. Použití vyšších dávek než 2 Gy na jednu frakci je spojeno s vyšším rizikem pozdní radiační toxicity. Řešením je použití 2 – 3 nižších denních dávek záření se separací alespoň 6 hodin k umožnění reparace zdravých tkání mezi frakcemi. Výsledkem je hyperfrakcionace, která umožní navýšení celkové dávky na tumor při přijatelné toxicitě léčby. Během celkové doby ozařování však mohou proliferovat kmenové nádorové buňky nezasažené zářením, což snižuje kontrolu nádoru. Řešením je zkrácení celkového trvání ozařovací série navýšením denní dávky záření pomocí hyperfrakcionace. Takový režim nazýváme akcelerovanou hyperfrakcionací. Stereotaktická radioterapie, charakterizovaná užitím velkého množství ozařovacích polí, vysokou precizností jejich zaměření
a minimalizací objemu zdravých ozářených tkání umožňuje zkrácení celkové doby radioterapie užitím několika frakcí s vysokou jednotlivou dávkou. Takovýto režim nazýváme hypofrakcionací.

Metaanalýza studií s hyperfrakcionovanou a akcelerovanou radioterapií pro lokálně pokročilé dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku prokázala signifikantní prodloužení mediánu přežití (14,2 měsíce; p , 0,001) v porovnání s konvenční radioterapií (18).

3.3.4 Brachyterapie.

Brachyterapie je metoda léčby zářením, při které se zdroje záření zavádějí přímo do nádoru (intersticiální brachyterapie), do dutin bezprostředně souvisejících s nádorem (intrakavitární brachyterapie), do trubicových orgánů jako jsou bronchy nebo jícen (intraluminární brachyterapie) nebo se přikládají připevněné na nosiči na povrch nádoru (muláž). Ozařování nádoru tak probíhá z bezprostřední blízkosti, se strmým úbytkem záření do okolních zdravých tkání.

Brachyterapie je přes veškeré technologické pokroky v zevním ozařování nejkonformnější metodou radioterapie (Obr. 4).

V porovnání se zevním ozařováním má některé specifické rysy:

• Vysoká dávka záření v oblasti aplikace s prudkým poklesem do okolí.

• Možnost aplikovat do limitovaného objemu vyšší dávku záření s větším šetřením okolních tkání.

• Nehomogenita dávky uvnitř cílového objemu s maximy kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů.

• Možnost aplikovat účinnou dávku záření v kratším čase než při frakcionované zevní radioterapii, což snižuje efekt reproliferace nádorových buněk.

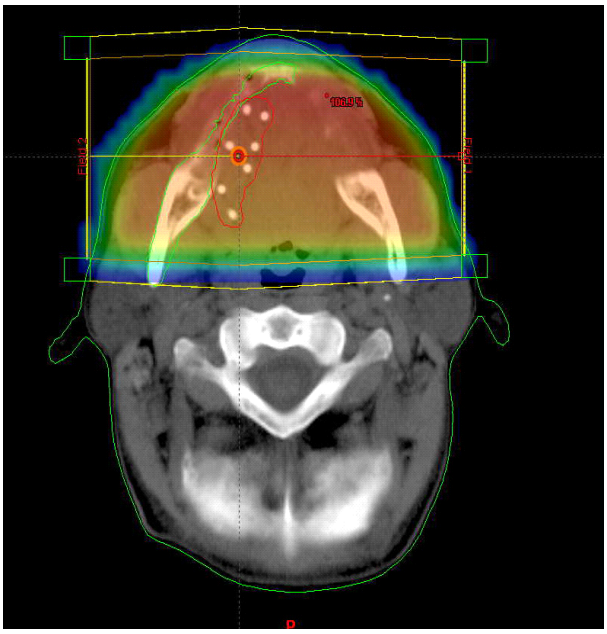
Indikací brachyterapie jsou málo objemné tumory, protože rozsáhlé aplikace jsou spojeny s vyšším stupněm nehomogenity dávkové distribuce a rizikem nekrózy. Nevýhodou brachyterapie je její invazivita, která v řadě případů vyžaduje celkovou anestézii.

Historie brachyterapie

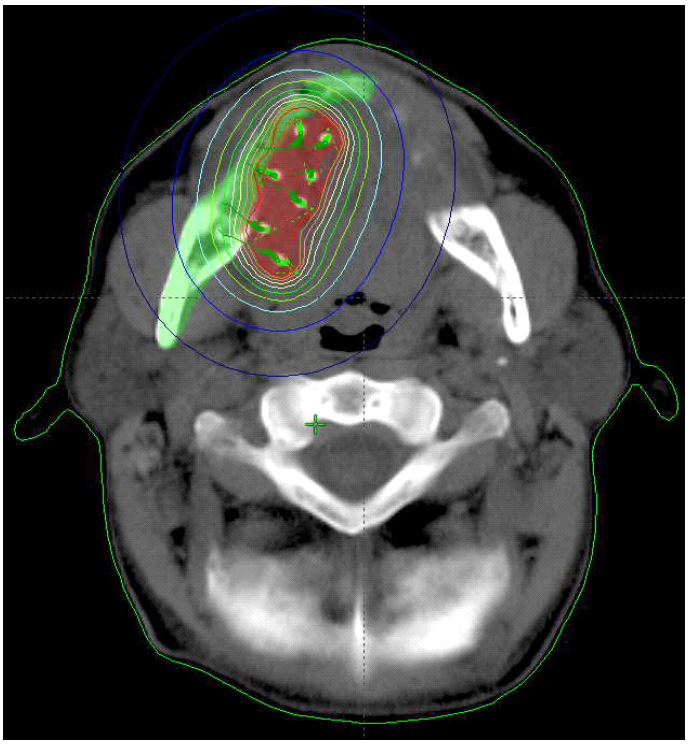
V roce 1898 izolovali manželé Curieovi přirozený radioaktivní prvek ^{226}Ra, který se stal na dlouhá desetiletí nejpoužívanějším radioizotopem v brachyradioterapii. K nevýhodám rádia patřila možnost úniku ^{222}Rn, značná cena a problém s uskladněním vyřazených zdrojů (poločas rozpadu 1 626 let). Od padesátých let bylo rádium nahrazováno umělými radioizotopy, bezpečnějšími z radiohygienického hlediska, především cesiem a iridiem. Dávkový příkon zářičů se obvykle pohyboval kolem 0,5 Gy/hod, čili jednalo se o brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (low dose rate, LDR). Radioizotopy se nejprve zaváděly přímo ručně, což bylo spojeno se značnou expozicí personálu. V roce 1960 Henschke jako první referoval o metodě afterloadingu. V první fázi výkonu byly zavedeny a fixovány duté neaktivní aplikátory a teprve dodatečně se do nich manuálně zasunuly aktivní zdroje. Období manuálního afterloadingu bylo spojeno s širokým využitím brachyterapie.

Obr. 4 Porovnání dávkové distribuce ze zevní radioterapie a brachyterapie u karcinomu jazyka.

a) Dávková distribuce zevního ozáření ze dvou bočných polí.



b) Dávková distribuce z brachyterapie.



Dálkově ovládaný (automatický afterloading) se dostal do klinické praxe v 80. letech 20. století a dnes je metodou standardní (Obr. 5). Inzerci zdrojů záření do předem zavedených aplikátorů provádí dálkově řízený přístroj, takže expozice personálu je prakticky nulová. Automatický afterloading zároveň umožnil použití zdrojů záření o vysoké aktivitě – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate, HDR). V současné době se k brachyterapii užívají téměř výhradně automatické afterloadingové přístroje.

Obr. 5 Automatický HDR afterloadingový přístroj Gammamed

Automatické afterloadingové přístroje jsou dvojího typu. LDR přístroje se vyznačují nízkým dávkovým příkonem (0,4 – 2,0 Gy/hod), zatímco HDR přístroje poskytují vysoký dávkový příkon (>12 Gy/hod). Konstrukčně se oba systémy zásadně neliší. Zdroje záření jsou umístěny ve stíněném trezoru, odkud jsou pneumaticky nebo mechanicky transportovány do předem zavedených aplikátorů. Přístroj nejprve zkontroluje správné propojení mezi jednotlivými aplikátory a výstupními kanály hlavice. Potom je simulováno ozáření - neaktivní zdroj zajíždí do jednotlivých aplikátorů a kontroluje délku spojovacích hadiček a detekuje případné překážky na trase. Transport aktivních zdrojů je zahájen pouze v případě, že uvedené kontrolní procedury proběhnou bez závad. Aplikátory jsou s přístrojem propojeny pomocí

plastových hadiček. Výrobci afterloadingových zařízení dodávají nejrůznější sady kovových či plastových aplikátorů pro jednotlivé nádorové lokality.

HDR přístroje používají zpravidla jediného zdroje ^{192}Ir o vysoké nominální aktivitě (370 GBq). Modelování rozložení dávky se děje tak, že zdroj setrvává vždy určitou dobu v jednotlivých pozicích aplikátoru („stepping source“). Vzdálenost mezi jednotlivými pozicemi lze nastavit (obvykle 3-5 mm). Doba setrvání zdroje v určených pozicích je dána ozařovacím plánem. Stejným způsobem zdroj cestuje postupně ve všech zapojených aplikátorech. Vzhledem k vysoké aktivitě zářiče musí být zařízení umístěno ve stíněné ozařovně. Aplikace trvá řádově minuty a zpravidla se několikrát opakuje. Poločas rozpadu ^{192}Ir je přibližně 74 dny, a proto je třeba zdroj záření 3-4x do roka obměnit.

V poslední době jsou k dispozici i PDR přístroje (pulsed dose rate), které využívají výhod jediného zdroje záření při radiobiologicky příznivějším nízkém dávkovém příkonu. Aktivita zdroje se pohybuje kolem 37 GBq a zdroj je každou hodinu zasouván do aplikátorů přibližně na 10-30 minut. Výsledný dávkový příkon je tedy podobný jako u LDR stejně jako celková doba ozařování.

Plánování brachyterapie

Prvním krokem v procesu plánování brachyterapie je rozvaha o uspořádání aplikátorů. S ohledem na velikost nádoru, jeho uložení a blízkost kritických orgánů je nutné stanovit počet aplikátorů, jejich vzájemnou pozici a vzdálenost tak, aby rozložení dávky bylo homogenní.

Po zavedení aplikátorů, které často probíhá v celkové anestézii, provádíme lokalizaci aplikátorů. Existuje několik metod, jak stanovit prostorové uložení jednotlivých aplikátorů. Při ortogonálním způsobu se zhotovují rentgenové snímky ve dvou navzájem kolmých projekcích (předozadní a bočná). Snímkovat lze na simulátoru nebo častěji na pojízdném rentgenovém rameni. Jinou lokalizační metodou je zhotovení CT řezů oblastí zavedených aplikátorů. V určitých lokalitách se využívá rovněž zobrazení nukleární magnetickou rezonancí (NMR).

Přenos dat ze snímků do plánovacího systému pro brachyterapii se děje buď digitizérem, scannerem nebo síťovým propojením. Lékař a fyzik vyznačí na obou snímcích (případně na CT nebo NMR řezech) cílový objem, pozice zářiče v aplikátorech, body pro definování dávky záření a referenční body ke stanovení dávky v kritických orgánech. Plánovací systém potom provede rekonstrukci polohy uvedených bodů v prostoru. Lékař předepíše požadovanou

dávku a stanoví limity pro expozici kritických orgánů. Následuje výpočet distribuce dávky a její optimalizace.

LDR vs HDR brachyterapie

Většina dosavadních klinických zkušeností s brachyterapií byla založena na LDR brachyterapii.

Hlavním důvodem zavádění automatických HDR afterloadignových přístrojů do klinické praxe od 80. let je krátká doba ozáření. Kratší doba ozáření snižuje riziko některých komplikací, jako tromboembolie, a zvyšuje komfort pacienta. Na druhé straně je však nutné celkovou dávku rozdělit do jednotlivých frakcí. Z hlediska radiobiologického jsou mezi brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem a vysokým dávkovým příkonem zásadní rozdíly.

Při LDR brachyterapii probíhá buněčná reparace a reproliferace během ozáření, křivka buněčného přežití má exponenciální charakter a vykazuje nižší závislost na oxygenaci.

Při HDR brachyterapii reparace, repopulace a reoxygenace probíhají mezi frakcemi, biologický efekt záření je relativně vyšší na pozdně reagující tkáně než na nádor, ozáření je nutné frakcionovat, aby se umožnila reparace zdravých tkání mezi jednotlivými frakcemi.

Biologická dávka při HDR brachyterapii (veličina vyjadřující biologický efekt záření) však s rostoucí vzdáleností od zdroje klesá strměji než u LDR.

Při přechodu z LDR brachyterapie na HDR brachyterapii se ke stanovení HDR režimu, tj.počtu frakcí a celkové dávky, umožňujícího dosažení srovnatelné kontroly tumoru a rizika pozdních nežádoucích efektů jako má LDR režim, používá radiobiologický lineárně kvadratický model (LQ). Tento model umožňuje porovnat biologický efekt na tumor a na zdravé tkáně při použití různých celkových a jednotlivých dávek a při použití frakcionovaného (HDR, zevní radioterapie) nebo kontinuálního (LDR) ozařování (19).

Referování parametrů brachyterapeutické aplikace.

Pro popis brachyterapeutické aplikace je nutné udat obligátní parametry (20). Patří sem minimal target dose (MTD), což je dávka na periferii cílového objemu, dále mean central dose (MCD), což je průměr dávek uprostřed mezi radioaktivními liniemi. Dále se udává objem ozářený MTD a objem ozářený 150 % MTD (V150). Tento druhý objem vyjadřuje objem tkáně ozářené vysokou dávkou s rizikem postradiačních komplikací. Kvalitu aplikace vyjadřuje index homogenity ozáření (homogeneity index, HI) vyjádřený jako poměr MTD/MCD. HI by měl být optimálně 85 %. Čím je HI nižší, tím je větší riziko postradiačního vředu měkkých tkání.

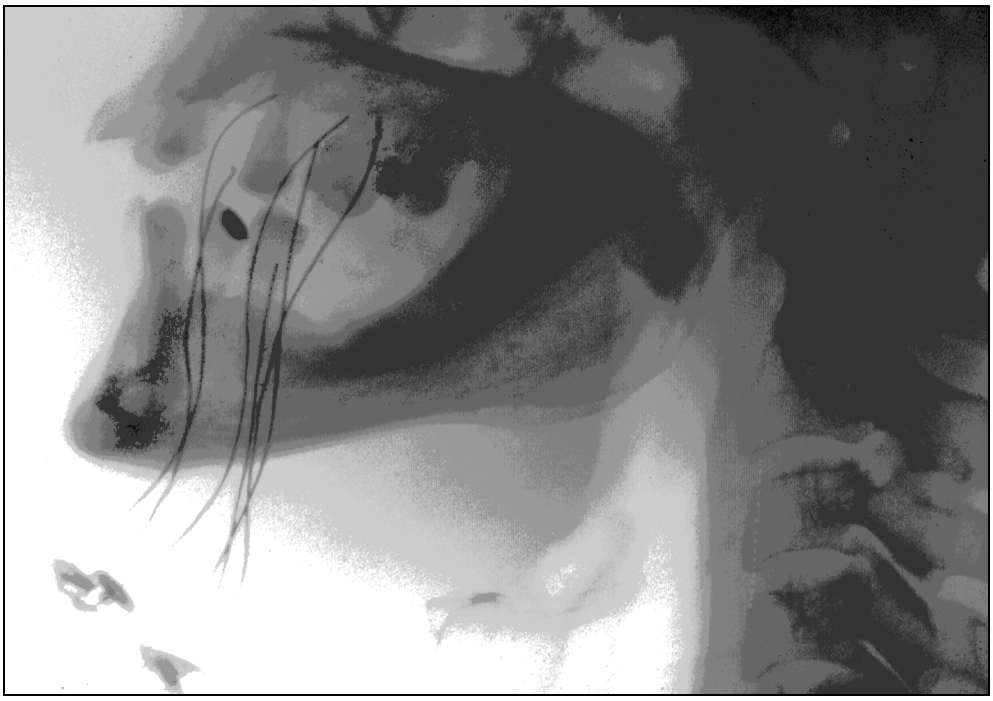
Brachyterapie nádorů dutiny ústní

U časných nádorů lze užít brachyterapii jako samostatnou léčebnou metodu, event. po chirurgické excizi. Její výhodou v porovnání s chirurgickou léčbu je většinou lepší kosmetický a funkční efekt, v porovnání se zevním ozařováním lepší kontrola nádoru a absence postradiační xerostomie. U rozsáhlejších tumorů může být brachyterapie indikována k navýšení dávky po zevní radioterapii. Brachyterapie je dále použitelná pro léčbu recidiv v ozářeném terénu (21).

Nejčastěji se užívají intersticiální aplikace. V 70. letech se v kombinaci s manuálním zaváděním iridiových drátků užívala u nádorů jazyka a spodiny ústní technika hair pinů (Obr. 6), později byla nahrazena technikou plastických trubiček (Obr 7), která se užívá stále.

Obr. 6 Technika hairpinů.

Obr. 7 Technika plastových trubiček.



3.3.5 Chemoterapie v kurativní léčbě nádorů dutiny ústní

Chemoterapie může být aplikována před lokoregionální léčbou (indukční chemoterapie), simultánně s radioterapií (konkomitantní chemoradioterapie), nebo po lokoregionální léčbě (adjuvantní chemoterapie). Chemoterapie, event. biologická léčba, jsou hlavní modality v léčbě metastazujícího onemocnění. Hlavními mechanismy, kterými se chemoterapie může podílet na zlepšení účinku léčby zářením, jsou (22):

- překlenutí vrozené radiorezistence nádorových buněk
- eradikace případných mikrometastáz
- zasažení různých subpopulací nádorových buněk
- zabránění vzniku radiorezistentních buněčných klonů
- indukce apoptózy
- selektivní radiosenzibilizace hypoxických buněk
- inhibice reparace ze subletálního a letálního poškození DNA indukovaného zářením
- zlepšení krevního zásobení redukcí nádorové masy a tím zvýšení účinnosti radioterapie
- redistribuce buněk navozená chemoterapií, která může vyústit v nárůst frakce buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu.

Kombinace radioterapie s neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií nepotvrdily dopad na prodloužení přežití v metaanalýzách randomizovaných klinických studií (23, 24, 25). Naproti tomu konkomitantní chemoradioterapie vedla k signifikantnímu zlepšení léčebných výsledků v porovnání se samostatnou radioterapií.

Metaanalýzy randomizovaných klinických studií (26, 27), porovnávajících efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné, zaznamenaly konzistentní pozitivní dopad chemoterapie na celkové přežití, byť za cenu nárůstu akutní toxicity léčby. Metaanalýza MACH-NC individuálních dat více než 10 tisíc pacientů (28) ozřejmila 8% benefit v 5 letém celkovém přežití při současném podání chemoterapie s lokoregionální radioterapií. Nejčastěji užívanými cytostatiky v kombinaci se zářením jsou platinové deriváty, především cisplatina. Benefit chemoradioterapie je však jen slabě vyjádřen u pacientů ve věku 65 – 70 let a zcela se vytrácí u pacientů starších (29).

Randomizované klinické studie prokázaly rovněž vyšší efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné v rámci pooperační léčby u resekovaného karcinomu hlavy a krku včetně nádorů orální oblasti. Metaanalýza 8 randomizovaných studií (n=1808) s pooperační radiochemoterapií prezentovaná na konferenci ASCO 2010 (30) zaznamenala snížení rizika úmrtí (OR=0,68; 95% CI 0,52-0,86, p<0,0001) u radiochemoterapie oproti radioterapii samotné. Pooperační radiochemoterapie je vhodná u pacientů s rizikovými faktory, ke kterým se řadí především nedostatečná radikalita resekčního výkonu a extrakapsulární propagace karcinomu mimo pouzdro lymfatických uzlin.

3.3.6 Cílená biologická léčba v kurativní léčbě karcinomu hlavy a krku.

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) je u karcinomu hlavy a krku exprimován ve více než u 90 % případů a představuje negativní prognostický faktor. Randomizovaná studie autorů Bonnera a kol. (31) porovnávala kombinaci radioterapie s monoklonální protilátkou proti EGFR – cetuximabem - oproti samostatné radioterapii (n=424). Studie detekovala prodloužení pětiletého přežití u kombinované léčby o 9 %. Vedlejším účinkem byla především kožní toxicita, jiná toxicita byla minimální. Cetuximumab se tak může stát alternativou pro pacienty nevhodné k radiochemoterapii s cisplatinou. Klinická studie, která by přímo porovnala konkomitantní chemoradioterapii s cisplatinou a radioterapii v kombinaci s cetuximabem dosud není k dispozici. Přínos cetuximabu k radiochemoterapii s konkomitantním boostem a cisplatinou v randomizovaném hodnocení prokázán nebyl (32).

3.3.7 Paliativní léčba nádorů dutiny ústní.

Pacienti s lokoregionálně pokročilým nebo recidivujícím karcinomem inkurabilním chirurgickou léčbou ani radioterapií a pacienti s generalizovaným procesem jsou indikováni k paliativní léčbě. Ta zahrnuje monochemoterapii, kombinovanou chemoterapii nebo biologickou léčbu. Cílem je zmenšení příznaků spojených s přitomností nádoru a zpomalení nádorové progrese.

Při indikaci paliativní chemoterapie by měl být vždy zvažován její přínos oproti případnému snížení kvality života a v úvahu by tak měl být brán výkonnostní a nutriční stav pacienta, komorbidity, předchozí léčba, symptomatologie nádorového onemocnění a preference pacienta.

Vyšší účinnost v porovnání s chemoterapií byla zaznamenána v kombinaci paliativní chemoterapie s cetuximabem. Studie EXTREME (n=442) zaznamenala prodloužení celkového přežití ze 7,4 na 10,1 měsíců při kombinaci cetuximabu a chemoterapie s platinovými deriváty a 5–fluorouracilem oproti chemoterapii samotné v první linii léčby metastazujícího / recidivujícího karcinomu hlavy a krku za příznivého profilu toxicity (33). Studie EXTREME je tak první klinickou studií, která zaznamenala benefit v prodloužení celkového přežití oproti chemoterapii s platinovými deriváty u této prognosticky nepříznivé skupiny pacientů.

3.3.8 Hypertermie.

Teplota ≥42 st C působí cytotoxicky. V současné době se k ohřevu tkání používá mikrovlnná nebo ultrazvuková hypertermie. Teplo působí na novotvořené cévy nádoru, které mají defektní stěnu a jsou na ohřev velmi citlivé. Dochází k poruše nutrice, prohlubuje se tkáňová hypoxie, nastává autolýza a smrt buněk. Zatímco záření lépe působí na okysličenou nádorovou tkáň, hypertermie přednostně poškozuje hypoxické oblasti tumoru (1). Obě metody se tak ve svém účinku doplňují.

V klinické praxi se hypertermie kombinuje především s radioterapií. Největšího terapeutického výtěžku se dosáhne tehdy, když se ohřev provádí za 2 – 4 hodiny po ozáření. S ohledem na toleranci zdravých tkání se využívá teplot v rozmezí 41 až 43 °C po dobu 30 – 60 minut. Na základě monitorování teploty v nádoru (termosondy) je možné optimalizovat průběh teplotní křivky. Radioterapie potencovaná hypertermií dosahuje vysoké lokální kontroly u kožních a podkožních metastáz různých nádorů (prs, plíce, sarkomy, maligní melanom) a u masivního nádorové postižení krčních uzlin (1).

3.3.9 Léčebné postupy podle klinického stádia a primární lokalizace.

Karcinomy rtu

Pro karcinom rtu jsou spádovými lymfatickými uzlinami mízní uzliny v submentální a submandibulární krajině. Četnost jejich postižení je nízká, od 5 – 10 %. Proto při negativním nálezu na spádových lymfatických uzlinách při klinickém a zobrazovacím vyšetření (UZ, CT) není indikováno provedení elektivní krční disekce či elektivní radioterapie.

U malých primárních nádorů zvažujeme jako alternativy chirurgický výkon nebo použití radioterapie. Chirurgický výkon zůstává pro léčbu karcinomu rtu prioritní léčebnou modalitou, zejména u časných stádií. Chirurgický výkon u karcinomů retní červeně preferujeme u nádorů do 2 cm, které nezasahují do retní komisury, kde je chirurgický výkon obvykle snadný s příznivým kosmetickým efektem. Radioterapii indikujeme u nádorů větších než 2 cm a u nádorů, které postihují ústní koutek. V těchto případech je chirurgický výkon obtížný a hrozí vznik mikrostomie či defektního retního uzávěru. Radioterapii rovněž preferujeme u polymorbidních pacientů, u nichž by celková anestezie byla riskantní (1).

Radioterapie může být aplikována formou zevního ozáření, brachyterapie nebo jejich kombinací. Při indikaci léčby je nutné vždy zvážit rozsah postižení rtu, lokalizaci nádoru, histologický grade. Důležité jsou i zkušenosti příslušného pracoviště.

U časných nádorů představuje elegantní léčebnou metodu brachyterapie provedená v lokální anestezii (obr. 8). Excelentní výsledky dosažené s brachyterapií u nádorů rtu byly publikovány Guinotem et al. v roce 2013 (34).

Obr. 8a) Technika brachyterapie karcinomu rtu, b) Výsledek léčby.

a)

b)

U pokročilých nádorů se používá kombinace chirurgického výkonu a radioterapie nebo zevní radioterapie + brachyterapie. U těchto nádorů vzrůstá riziko metastatického postižení lymfatických uzlin a proto je nutné zvážit provedení elektivní disekce nebo ozáření krku. Pětiletá lokální kontrola u časných stádií dosahuje 80 %, pětileté přežití kolem 95 %. Při postižení spádových uzlin pětileté přežití klesá na 35 – 55 % (1).

Nádory spodiny dutiny ústní

U nádorů spodiny ústní se metastatické postižení spádových lymfatických uzlin objevuje až ve 40 % případů (9 – 68 % v závislosti na T stádiu). Nejčastěji jsou postiženy stejnostranné submandibulární uzliny. Mnohem vzácněji jsou postiženy uzliny subdigastrické a submentální. U časných stádií nádorů dutiny ústní je preferována chirurgická léčba. Její výsledky z hlediska kontroly nádoru i funkční a kosmetický efekt jsou obvykle velmi dobré. Standardní součástí operačního výkonu bývá i selektivní disekce stejnostranných krčních lymfatických uzlin. V závislosti na lokalizaci a velikosti nádoru a na jeho histopatologických charakteristikách může být indikována i oboustranná krční disekce.

K radioterapii se přistupuje, pokud je radikální chirurgický výkon z nejrůznějších důvodu kontraindikován. Je možné provést ozáření samostatnou brachyterapií nebo kombinací brachyterapie a zevního ozáření. Pokud není možná elektivní disekce regionálních uzlin,

kombinuje se zevní ozáření krku a spodiny dutiny ústní s doplněním dávky na primární tumor pomocí brachyterapie.

Pooperační radioterapie + konkomitantní chemoterapje je indikována u nádorů T3 – T4, v případě těsných nebo pozitivních resekčních okrajů, bylo-li v histopatologickém nálezu popsáno perineurální šíření nádoru nebo angioinvaze, event. při průkazu uzlinových metastáz. Inoperabilní nádory jsou léčeny konkomitantní chemoradioterapií, radioterapií s alternativními frakcionačními režimy nebo kombinací radioterapie a biologické léčby.

Pětileté přežití u časných stádií karcinomu spodiny dutiny ústní dosahuje 60 – 80 %, prognóza je horší u nádorů přerůstajících přes střední čáru nebo do jazyka (50 – 60 %). U lokálně pokročilých nádorů klesá pětileté přežití na 20 - 50 %, při uzlinových metastázách na 20 - 25 % (1).

Nádory alveolárního výběžku čelisti

Nádory alveolárního výběžku poměrně často prorůstají do čelistních kostí. Metastazování lymfatickými cestami se udává ve 13 – 24 % nádorů sliznice dolního alveolárního výběžku a mezi 18 – 2 % pro nádory sliznice horního alveolárního výběžku. V pokročilých stadiích onemocnění, tedy u stadia T4, je riziko šíření nádoru lymfatickými cestami až 70 %.

Při postižení horního i dolního alveolárního výběžku jsou spádovými lymfatickými uzlinami uzliny v submandibulárním loži a dále jugulodigastrické uzliny.

Jen velmi malé povrchové nádory lze léčit samostatnou resekcí nebo zevní radioterapií.

Ve všech ostatních případech je standardním léčebným postupem radikální chirurgický výkon, pokud je tumor operabilní, doplněný krční disekcí a obvykle pooperační zevní radioterapií, zvláště pokud jsou pozitivní resekční okraje nebo je přítomno extrakapsulární šíření nádoru. Samostatná radikální chemoradioterapie je v léčbě těchto nádorů je málo úspěšná.

Pětileté přežití karcinomů alveolárních výběžků klesá od 78 % ve stádiu I na 15 % ve stádiu IV (1).

Nádory retromolárové krajiny

Karcinomy retromolárové krajiny se vyznačují časnou invazí do patrových oblouku. Postižení lymfatických uzlin je přítomno v době diagnózy až u 30 % pacientů. Spádovými lymfatickými uzlinami jsou přední jugulodigastrické, méně často submandibulární a zadní jugulodigastrické uzliny.

U časných nádorů se používá samostatné radikální chirurgické řešení. U lokálně a regionálně pokročilých nádorů se kombinuje operační výkon s pooperační chemoradioterapií. V případě inoperabilního nádoru je metodou volby chemoradioterapie (1).

Karcinomy jazyka

Do oblasti dutiny ústní počítáme první dvě třetiny jazyka. Baze jazyka spadá do oblasti oropharyngu. Pro nádory předních dvou třetin jazyka je typické vysoké riziko postižení spádových lymfatických krčních uzlin, tj. kolem 30 % – 40 %. Postižení spádových lymfatických uzlin závisí na velikosti primárního tumoru a na hloubce nádorové invaze. Nejčastěji jsou metastázami postiženy lymfatické uzliny jugulodigastrické, submandibulární, submentální a střední jugulární.

Časná stádia (T1 – T2N0) mohou být léčena jak chirurgicky (nevýhodou je mutilace jazyka operačním výkonem), tak radioterapií. V této indikaci je zvláště výhodná brachyterapie.

V případě vysokého rizika postižení spádových krčních lymfatických uzlin je třeba kombinovat brachyterapii s elektivní krční disekcí nebo provést elektivní ozáření celého krku a doplněním dávky na primární tumor brachyterapií. U nádorů léčených primárním operačním výkonem připojujeme pooperační ozáření v případě nádorové infiltrace hlubší než 5 mm, u nádorů T3 a T4, v případě pozitivních nebo těsných resekčních okrajů, angio/lymfangioinvaze, perineurálního šíření a histologicky pozitivních krčních lymfatických uzlin. Inoperabilní karcinomy jazyka se léčí zevní chemoradioterapií, případně kombinací radioterapie a biologické léčby (1).

Pětileté přežití časných stádií (I. a II. stádium) se pohybuje mezi 50 % – 70 %, u lokálně pokročilých stádií klesá na 15 – 30 % (1).

Nádory tvrdého patra

Spinocelulární karcinomy sliznice tvrdého patra jsou málo časté. Častěji se na sliznici tvrdého patra setkáváme s karcinomy z malých slinných žláz. U těchto nádorů je metastazování do krčních lymfatických uzlin málo časté, je pozorováno v méně než 10%. Tyto tumory léčíme obvykle chirurgicky. Zevní radioterapie je indikována pooperačně zejména v případě těsných nebo pozitivních okrajů nebo při perineurálním šíření. Je indikována i v případě fragmentace tumoru při resekčním výkonu a nejasných resekčních okrajích.

Nádory bukální sliznice

Metastázy do krčních uzlin nacházíme v 9 – 31 % případů. U T1 nádorů postačuje radikální excise tumoru. U větších nádorů a u nádorů zasahujících retní červeň je vhodnější léčebnou alternativou radioterapie. U T2 nádorů s hlubší invazí je na místě resekční výkon. U větších a méně diferencovaných nádorů je doporučena elektivní disekce krčních uzlin nebo elektivní radioterapie. U pokročilejších nádorů bukální sliznice je indikována chirurgická léčba doplněná stejnostrannou krční disekcí. Po resekčním výkonu je indikována pooperační radioterapie, eventuelně konkomitantní chemoradioterapie. Brachyterapie může být použita u časných nádorů jako samostatná léčebná metoda, nebo k zajištění chirurgického výkonu v případě těsných či pozitivních okrajů. Může být rovněž kombinována se zevní chemoradioterapií jako boost. Pětileté přežití se pohybuje v časných stádiích mezi 65 – 75 %, při pokročilejším onemocnění klesá na 20 – 30 % (1).

4 Východiska a cíle disertační práce.

Chirurgická léčba, brachyterapie a zevní radioterapie jsou metody pevně zakotvené v léčbě časných stádiích karcinomů dutiny ústní (T1 -2N0M0). Chirurgická léčba umožňuje dosažení pětileté lokální kontroly (LC) u 81 – 85 % pacientů s T1 nádory a u 77 – 85 % pacientů s T2 nádory (35, 36, 37). Pozitivní chirurgické okraje nebo těsné okraje (< 5 mm), přítomnost invaze do lymfovaskulárního prostoru, perineurální invaze, nízký stupeň diferenciace nádorových buněk a tloušťka nádoru větší než 5 mm jsou asociovány s vyšším rizikem recidivy a horším přežitím po samostatné chirurgické léčbě. U těchto pacientů se doporučuje pooperační radioterapie (38). Zevní radioterapie je spojena s množstvím vedlejších akutních a pozdních komplikací, včetně mukositidy, dysfagie, xerostomie, fibrózy měkkých tkání krku a osteoradionekrózou mandibuly.

Brachyterapie má dlouhou tradici v léčbě nádorů dutiny ústní s dobrými výsledky. Může být použita jako samostatná léčebná metoda nebo v pooperační indikaci. Brachyterapii samostatnou lze použít pro nádory menší než 3 cm lokalizované alespoň 5 mm od mandibuly. Tato léčebná modalita poskytuje pětiletou lokální kontrolu srovnatelnou s chirurgickou léčbou a benefitem lepšího funkčního výsledku, především co se týče dysfagie a poruch artikulace (39, 40). Pooperační brachyterapie je indikována v přítomnosti nepříznivého histopatologického nálezu jako alternativa zevní radioterapie s excelentními výsledky (41). Hlavní výhoda brachyterapie v porovnání se zevní radioterapií je možnost vpravit vysokou dávku záření v kratší době, s redukcí objemu ozářených zdravých tkání, snížením toxicity léčby a zlepšením kvality života.

Kombinace zevního ozáření a brachyterapie je indikována pro nádory větší než 3 – 4 cm a při nálezu metastatických lymfatických uzlin. Existují však přesvědčivé důkazy, že lokální kontrola je u časných stádií karcinomu jazyka lepší, pokud je brachyterapie aplikována s menším příspěvkem dávky ze zevního ozáření nebo zcela bez zevního ozáření (42).

Nejvíce zkušeností s brachyterapií v léčbě nádorů dutiny ústní bylo zatím získáno s LDR brachyterapií. Od devadesátých let byla na většině brachyterapeutických pracovišť, včetně všech pracovišť v České republice, nahrazena LDR brachyterapie a manuálním AFL automatickými AFL HDR přístroji. V porovnání s LDR brachyterapií má HDR brachyterapie vyšší biologický efekt na zdravé pozdně reagující tkáně než na tumor. Důsledkem je horší poměr mezi dávkou nutnou k vyléčení nádoru a dávkou vedoucí ke komplikacím, což si vyžaduje nezbytnost HDR brachyterapii frakcionovat. Na druhé straně výraznou předností HDR automatických afterloadingových přístrojů je potenciál zlepšení dávkové distribuce

pomocí počítačové optimalizace. HDR brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem prokázala stejné nebo lepší klinické výsledky v porovnání s LDR brachyterapií v řadě situací, včetně intraluminární brachyterapie pro maligní stenózy bronchů a žlučových cest a intrakavitární BT pro cervikální karcinom. Nicméně přechod z LDR na HDR je teoreticky spojen s vyšším rizikem vedlejších účinků pro stejný stupeň kontroly nádoru, zejména u intersticiálních aplikací. Proto je základním požadavkem stanovit správně počet frakcí a celkovou dávku HDR brachyterapie k dosažení srovnatelných efektů s LDR brachyterapií na tumor a normální tkáně.

Byla publikována řada studií s HDR brachyterapií u nádorů dutiny ústní a jejich metaanalýza (43). Většina těchto studií obsahovala nízké počty pacientů a používala velmi proměnlivá frakcionační schémata. V důsledku toho jsou naše znalosti proměnných predikujících lokální recidivy a regionální relapsy nedostatečné.

Je dobře známo, že hlavními klinickými rizikovými faktory pro uzlinový relaps jsou tloušťka tumoru a ulcerativní růst, další možné prognostické faktory však byly zkoumány mnohem méně. V rámci našeho výzkumu potenciálních molekulárně biologických prediktorů efektu brachyterapie u nádorů dutiny ústní jsme předpokládali, že exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) může mít prognostickou hodnotu.

Brachyterapie nádorů dutiny ústní je vysoce specializovaná metoda, která vyžaduje úzkou spolupráci maxilofaciálního chirurga a radiačního onkologa při stanovení indikace a samostatné léčbě.

Cíle disertační práce.

Cílem disertační práce bylo zhodnotit výsledky HDR brachyterapie v léčbě nádorů dutiny ústní. Byla sledována kontrola nádoru a výskyt akutních a pozdních komplikací. Dále byla testována možnost využití klinických a molekulárně biologických prognostických faktorů v předpovědi efektu brachyterapie.

5 Soubor nemocných a metody.

5.1 Strategie léčby

Strategii léčby (chirurgická léčby, radioterapie, kombinovaná léčba) u pacientů s nádory dutiny ústní ve FN Hradec Králové stanovuje multidisciplinární tým. Část pacientů je odesílána do fakultní nemocnice po operaci na jiném pracovišti. Rozhodovací proces vychází z mezinárodních doporučení (15), o které se opírají místní léčebné standardy. Léčba je individualizována dle stavu pacienta a jeho preference, pokud existuje více alternativních léčebných postupů. Pacienti s T1 – T2 nádory jazyka a dutiny ústní jsou obvykle léčeni samostatnou chirurgickou léčbou. V případě těsných nebo pozitivních resekčních okrajů, přítomnosti lymfangioinvaze či perineurální invaze, u špatně diferencovaných nádorů (grade 3) nebo při tloušťce nádoru větší než 5 mm je indikována pooperační brachyterapie. V případě větších nádorů nebo při pozitivitě regionálních uzlin je indikována zevní radioterapie, eventuelně v kombinaci s brachyterapií pro eskalaci dávky na tumor.

V období od roku 2002 do roku 2015 bylo k samostatné brachyterapii nebo ke kombinaci zevního ozáření a brachyterapie indikováno 49 pacientů s časnými nádory jazyka nebo dutiny ústní. Třicet pacientů bylo léčeno pooperační HDR brachyterapií bez zevního ozařování.

Všichni pacienti podstoupili fyzikální vyšetření, rtg plic a CT hlavy a krku. Charakteristiky pacientů jsou prezentovány v tab. 2.

Chirurgická léčba byla limitována na excizi makroskopického tumoru, nebyly užity laloky nebo kožní štěpy. Disekce krčních uzlin byla do roku 2010 prováděna pouze pro uzlinové recidivy. Od roku 2010 byla elektivní krční disekce indikována v případech invaze > 5 mm a/nebo při ulceraci tumoru. Medián intervalu mezi operací a brachyterapií byl 56 dní (29 – 92). Ozařování bylo zahájeno první nebo druhý den po implantaci brachyterapeutických aplikátorů.

Tab. 2 Charakteristiky souboru pacientů.

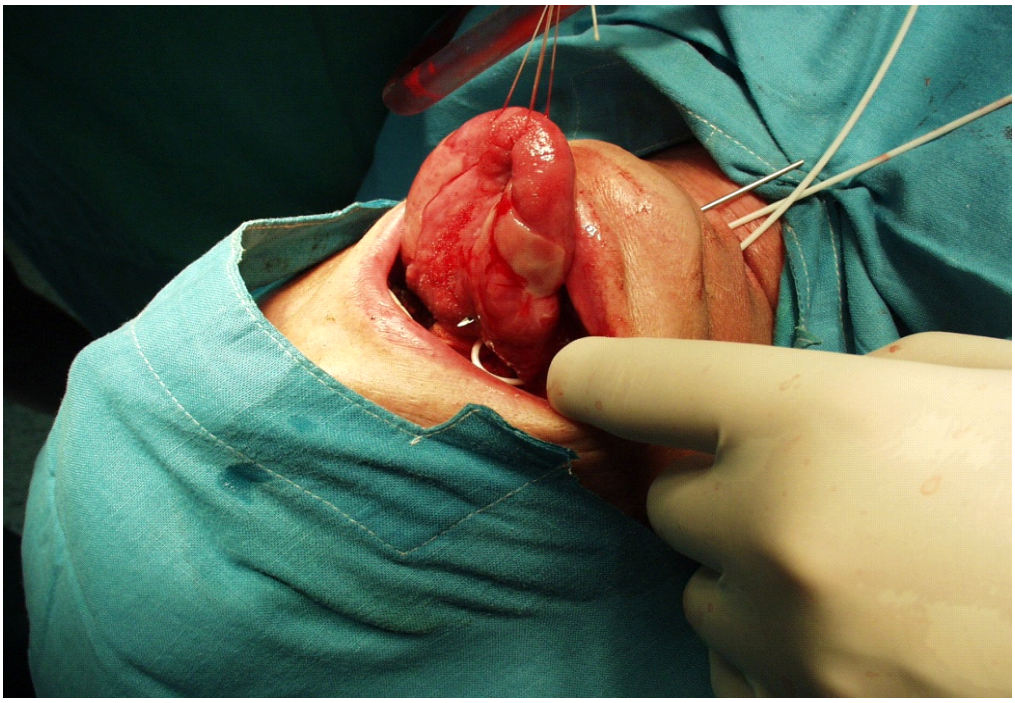
Lokalizace	
• jazyk	29
• spodina ústní	1
Pohlaví	
• muži	15
• ženy	15
Věk	
• medián 60 let (43 – 74)	
Stádium	
• T1N0M0	22
• T2N0M0	7
• T3N0M0	1
Grading	
• Grade 1	10
• Grade 2	17
• Grade 3	3
Hloubka invaze	
• medián 4 mm (1 – 20)	
Resekční okraje	
• **úzké (< 3 mm)**	**7**
• R1	21
• R2	2
Elektivní krční disekce	12
Doba sledování do poslední kontroly nebo úmrtí	
• medián 40 měsíců (6 – 145)	

5.2 Technika brachyterapie.

Brachyterapie byla prováděna v celkové anestézii. Pro brachyterapii byla užita technika plastových trubiček se separací 1 cm zavedených ve dvou rovinách. Konfigurace průmětu afterloadingových katetrů v centrální rovině kolmé na průběh katetrů tvořila rovnoramenné trojúhelníky nebo čtverce. Plastické trubičky byly zaváděny pomocí dutých ocelových jehel o průměru 1,6 mm. Jehly byly zaváděny z volné ruky, bez užití šablony. Pozice katetrů byla fixována pomocí plastických knoflíků (Obr. 9).

Obr. 9 Technika brachyterapie: a) Zavedení plastových trubiček pomocí dutých ocelových jehel, b), c) výsledný stav.

a)



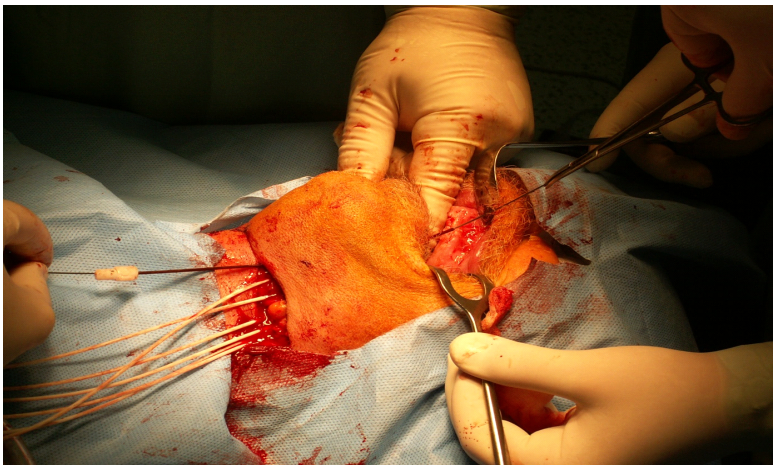
b)

c)

U některých pacientů s tumorem zadní části jazyka je zavedení afterloadingových katetrů do jehel technicky velmi obtížné. Pro tuto situaci jsme využili vodící drát, který jsme protáhli jehlou, jehlu odstranili a po vodícím drátu zavedli semirigidní plastickou trubičku s ostrým koncem. Její orální část bylo možné vysunout do přední části ústní dutiny. Tenký konec afterloadingového katetru jsme protáhli do této trubičky, trubičky vysunuli a následně protáhli katetr jazykem a spodinou ústní (Obr. 10 a, b).

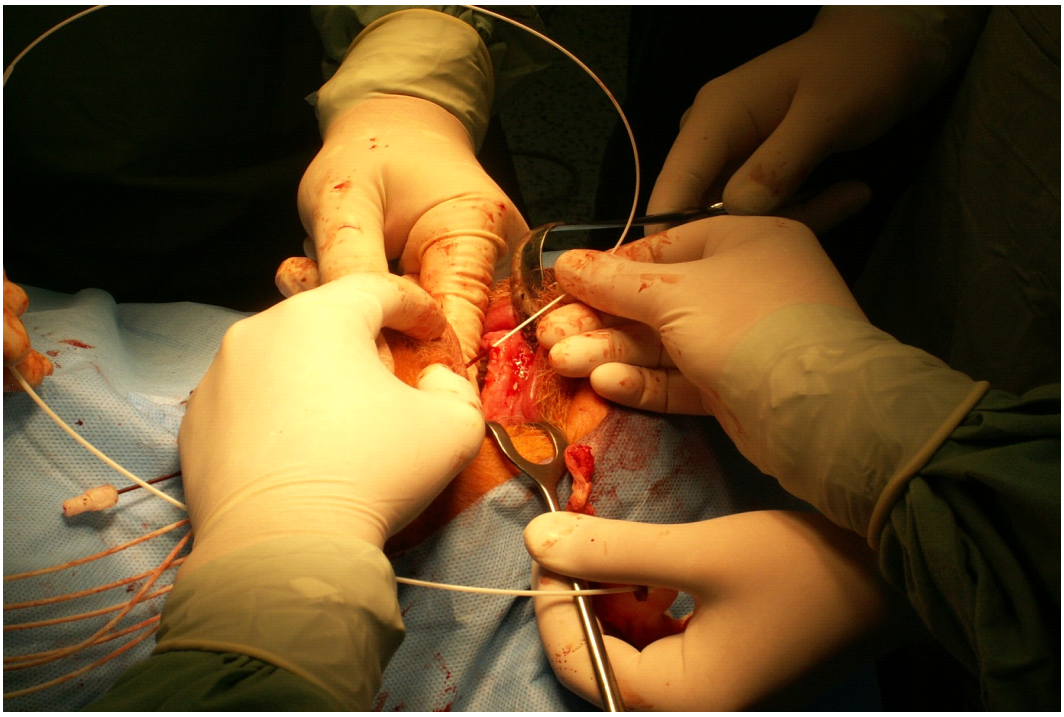
Obr. 10 Technika zavedení katetrů. a) Zavedení pomocné plastické trubičky. b) Zavedení afterloadingového katetru.

a)



b): Zavedení afterloadingového katetru.

b)



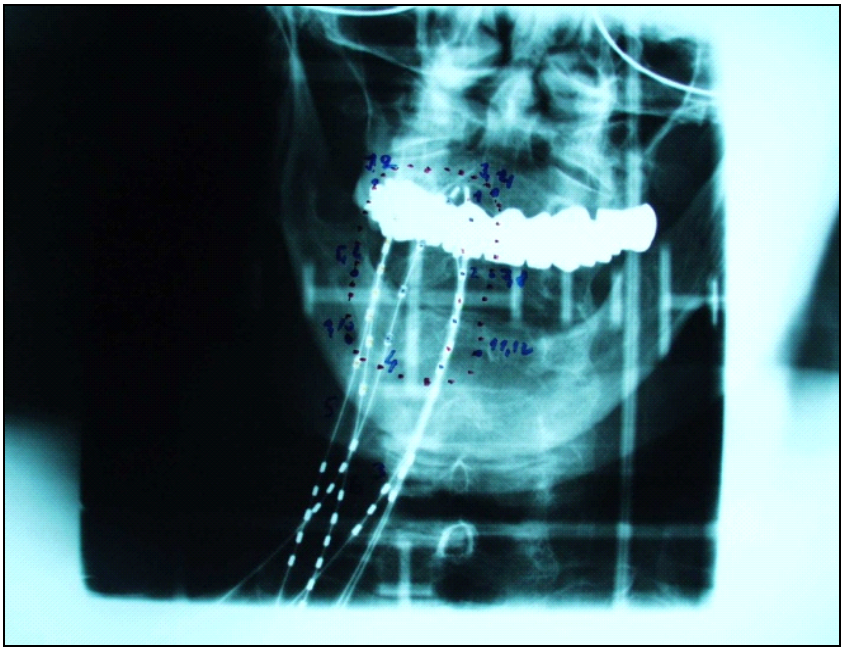
U všech pacientů bylo aplikováno 18 frakcí s jednotlivou dávkou 3 Gy dvakrát denně v intervalu minimálně 6 hodin mezi frakcemi. Použití nízké dávky na jednotlivou frakci je v souladu s doporučeními Americké společnosti pro brachyterapii (45). Podle lineárně kvadratického modelu odpovídá dávka 18 x 3 Gy ve 14 dnech celkové dávce 66,77 Gy na tumor aplikované frakcionovanou zevní radioterapií s jednotlivými dávkami 2 Gy na 1 frakci a lehce vyšší dávce na zdravé tkáně.

Do roku 2004 (u prvních 6 pacientů) byla lokalizace afteroladingových katetrů prováděna pomocí ortogonální rentgenových snímků (Obr. 11) a dávková distribuce byla kalkulována na plánovacím systému Abacus-Gammamed. U ostatních pacientů bylo využito plánovací CT se separací řezů 1 mm, což umožňovalo přesné zakreslení cílového objemu pro ozáření (obr. 12) mandibuly, jako kritického orgánu a precizní určení polohy brachyterapeutických katetrů na plánovacím systému BrachyVision planning systém (Varian Medical Sstems, Plo Alto, USA). Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval residuum tumoru či pooperační jizvu a 1 – 1,5 cm bezpečnostní okraj pro mikroskopické šíření nádorových buněk. Aktivní délka byla stanovena od konce katetrů k poslednímu CT řezu, na kterém byl konturován CTV. Požadavek na distribuci dávky byl, aby 90 % CTV bylo zahrnuto v 90 % předepsané dávky
a maximální dávka na mandibulu byla < 2Gy/1cm^3. Pozice katetrů byla kontrolována před každou frakcí ozáření. Před každým ozářením (s výjimkou prvního pacienta) byla mezi hranu

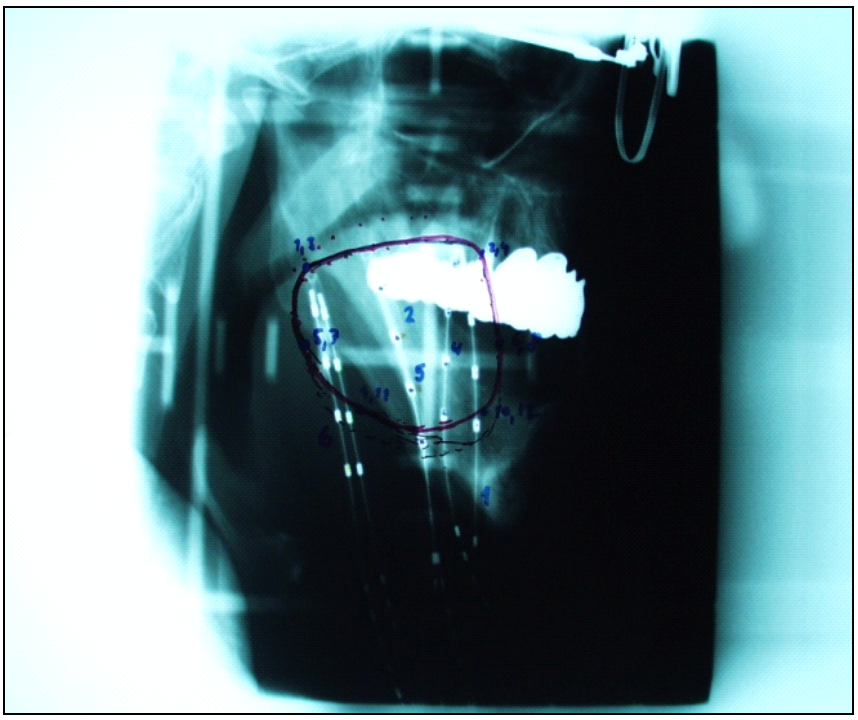
jazyka a procesus alveolaris mandibulae vsunuta olověná destička k redukci rizika osteoradionekrózy.

Obr.11 Lokalizace cílového objemu pomocí ortogonálních rtg snímků.

a): Předozadní projekce.

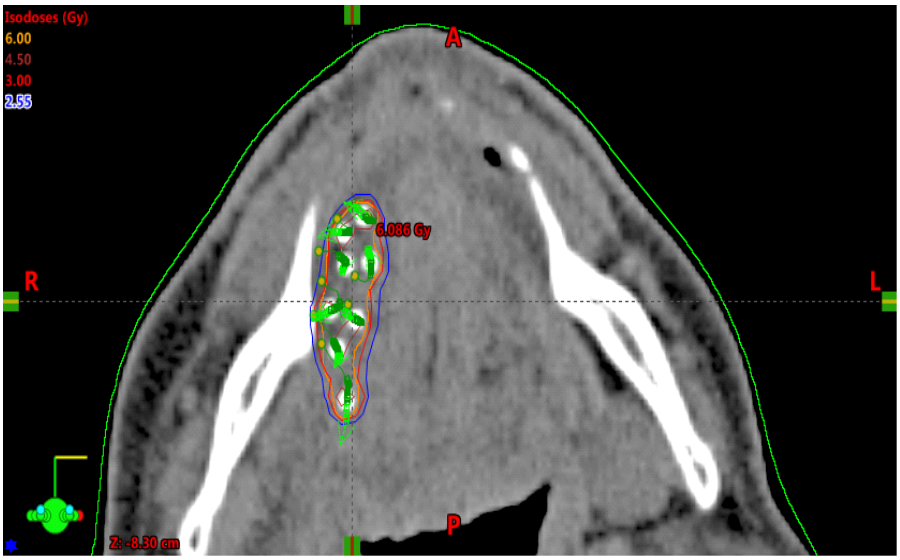


b) Boční projekce.

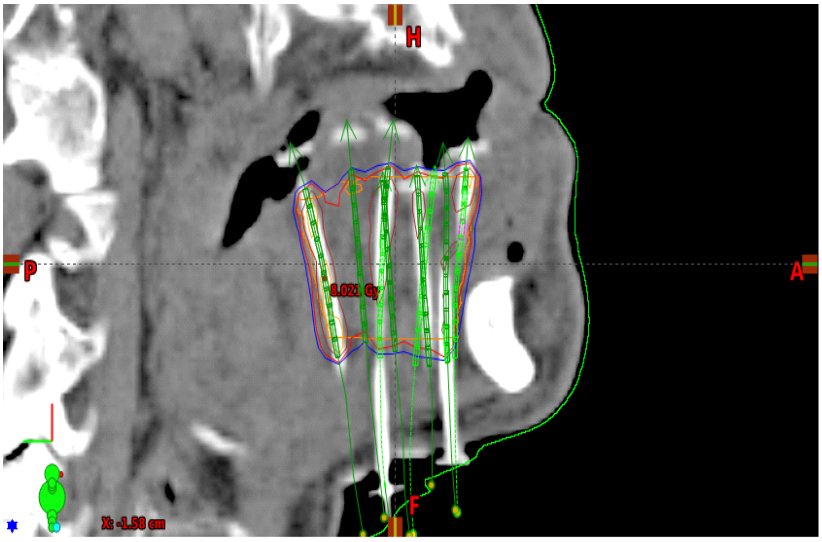


Obr.12 Zakreslení cílového objemu na CT a kalkulace dávkové distribuce.

a): Transverzální řez.



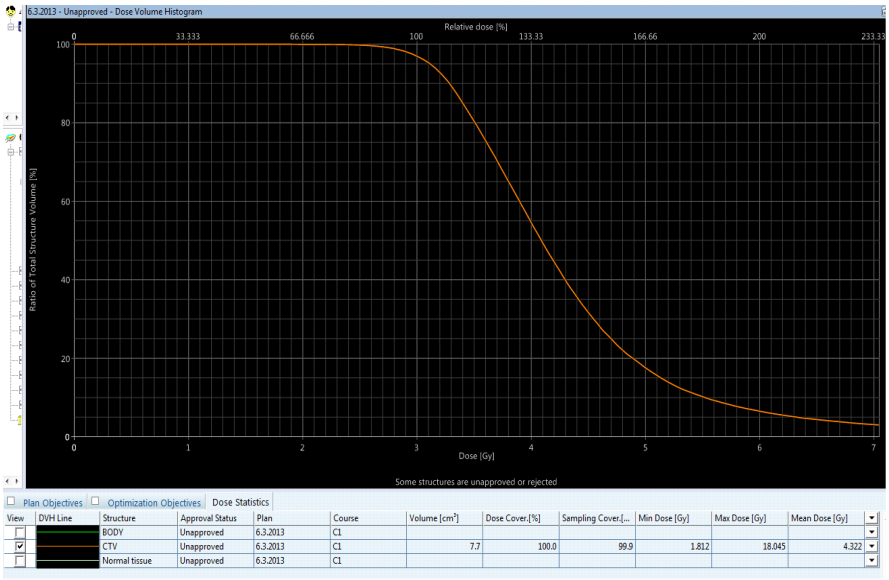
b): Sagitální řez.



Pro vyjádření kvality ozařovacího plánu jsem používali koncept Minimal Target Dose (MTD), Mean Central Dose (MCD), objem MTD, objem ozářený 150 % MTD (V150) a homogeneity index (HI) vyjádřený jako poměr MTD/MCD (42).

Tyto veličiny byly odečteny z dávkově objemových histogramů (DVH) pro danou aplikaci (Obr. 13).

Obr. 13 Dose volume histogram dávky z brachyterapie.



Pacienti se zavedenými afterloadingovými katetry vyžadovali analgetika pouze v den aplikace. Nepoužívali jsme profylaktické podávání antibiotik, pouze výstupy katetrů byly desinfikovány 2x denně po ozáření. Pacienti byli instruováni k výplachům dutiny ústní fyziologickým roztokem několikrát denně. Byli schopni přijímat tekutou a kašovitou stravu, nebylo zapotřebí zavádění perkutánní endoskopické gastrostomie ani parenterální výživa.

5.3 Určování exprese VEGF.

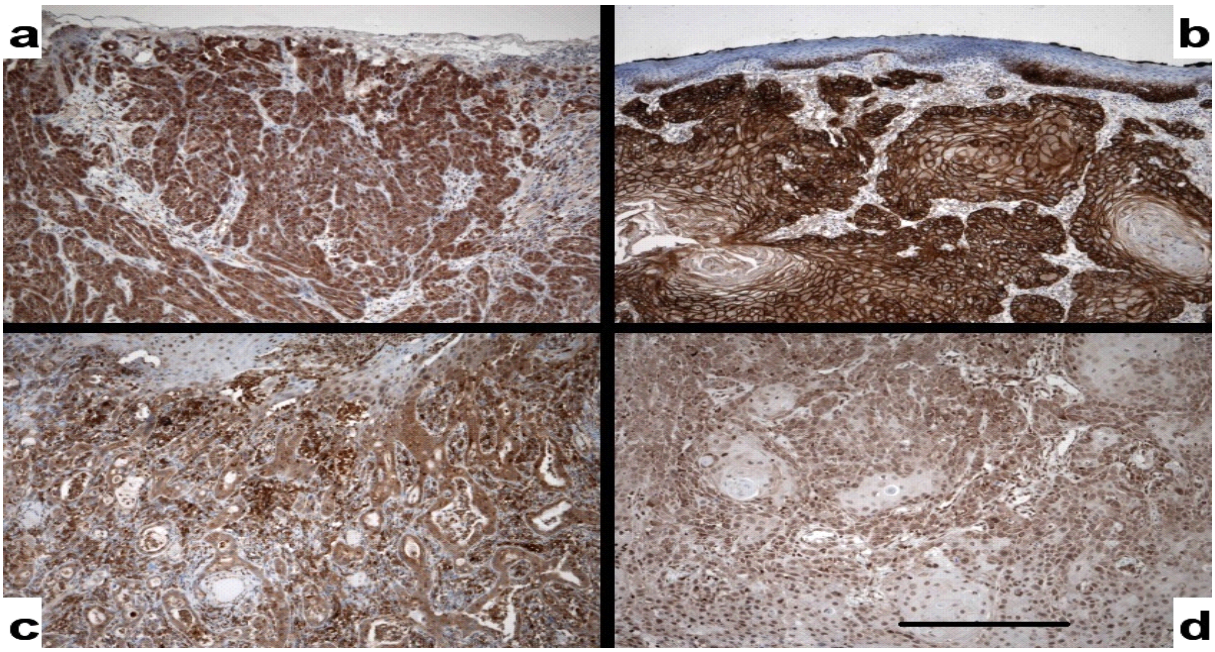
V rámci projektu jsme provedli testování možných molekulárně - biologických faktorů pro predikci lokální a regionální kontroly nádoru brachyterapií. Z testovaných kandidátských molekul nám jako nejslibnější vyšla exprese VEGF (44). Exprese VEGF byla analyzována z parafinových bločků nádorové tkáně. Z parafinových bločků byly získány řezy o tloušťce 4 µm, které byly umístěny na sklíčka a zality 3-aminopropyltriethoxysilanem, deparafinovány v xylenu a dehydratovány etanolem. Nepřímé imunohistochemické vyšetření bylo provedeno pomocí polyklonální protilátky proti AEGF (ředění 1:200; Abbiotec, San Diego, CA). Barvení bylo provedeno dle návodu výrobce. Pro získání antigenu byla tkáň zpracována pomocí Rapid Histoprocesoru (RHS) v mikrovlném vakuu (Milestone Srl, Sorisole, Itálie) při

pH 6,0 a 120stC po dobu 4 minut. Aktivita endogenní peroxidázy byla inhibována ponořením řezu do 3% peroxidu vodíku. Nakonec byly řezy inkubovány v EnVision FLEX systému (Dako, Glostrup, Dánsko) a reakce byla vizualizována pomocí 3-3'-diaminobenzidinu. Hnědé zabarvení buněčné cytoplasmy bylo interpretováno jako pozitivita (Obr.14).

Exprese VEGF byla bodována v 10% vzestupech jako procento pozitivních nádorových buněk (Obr. 12). Exprese byla hodnocena ve 3 mikroskopových polích s velkým zvětšením (x 10 okulár a x 40 objektiv; pole 1.23 mm^2) v oblasti tumoru, kde byla detekována nejvyšší exprese při menším zvětšení (x 10 okulár a x 4 objektiv; pole 30,20 mm^2). V každém poli s velkým zvětšením bylo vyhodnoceno 100 nádorových buněk a byl zaznamenán počet pozitivních buněk. Poté byl z těchto tří hodnot spočítán průměr a zaokrouhlen na desítky.

Pro potřebu kalkulace imunoreaktivního skóre VEGF bylo procento pozitivních nádorových buněk skórováno následujícím způsobem: < 10 % pozitivních buněk (skóre 1), 10 – 50 % pozitivních buněk (skóre 2), 51 – 80 % (skóre 3) a 81 – 100 % pozitivních buněk (skóre 4). Intenzita zabarvení byla hodnocena jako slabá (skóre 1), střední (skóre 2) nebo silná (skóre 3). Pokud byla nalezena heterogenní intenzita zbarvení, byl zaznamenán nejvyšší stupeň skóre. Finálně bylo VEGF imunoreaktivní skóre kalkulováno následujícím způsobem: skóre procenta pozitivních nádorových buněk x skóre intenzity barvení. Rozsah skóre byl 0 – 8.

Obr. 14 a) Cytoplasmatická hyperexprese, b) membránová hyperexprese VEGF.



5.4 Sledování.

Kontrolní vyšetření se prováděla v tříměsíčních intervalech. Skládala se z klinického vyšetření, ultrazvukového vyšetření krku a rtg plic jedenkrát ročně. Pacienti byli dotazováni na xerostomii a polykací obtíže. Medián doby sledování byl 40 měsíců (6 – 145).

5.5 Statistická analýza.

Pro analýzu přežití byl použit model Kaplan – Meierové. Log rank test a Coxova regresní analýza byly použity pro analýzy vlivu T stádia, stupně histologické diferenciace, resekčních okrajů, hloubky invaze a exprese VEGF na lokální kontrolu (LC), kontrolu uzlinového postižení (NC), přežití bez známek nemoci (DFS) a celkové přežití (OS).

6 Výsledky.

Medián počtu afterloadingových katetrů na jednu aplikaci byl 7 (3 – 10). MTD byla 54 Gy v 18 frakcích a pokrývala alespoň 90 % cílového objemu. Medián objemů pokrytý MTD byl 12,8 cm^3 (10,3 – 31,0). Medián V150 byl 6,9 cm^3 (1,2 – 30,7). Medián HI, kalkulovaný jako podíl mezi MTD a MCD byl 66 % (43 – 86%).
Klinické výsledky jsou sumarizovány v tabulce 3.

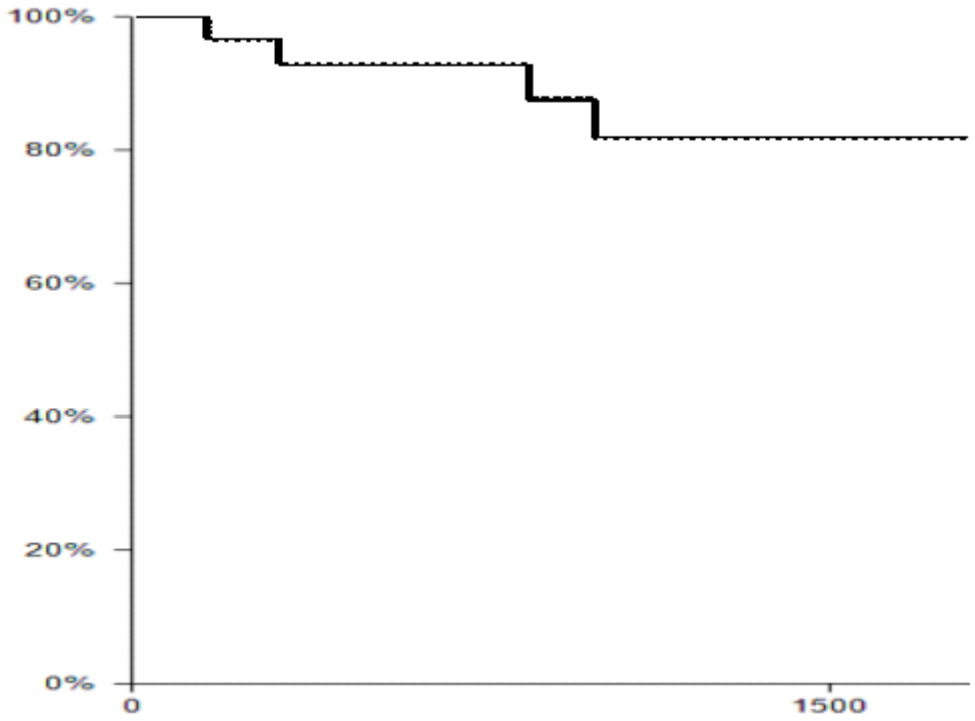
Tabulka 3: Klinické výsledky.

Isolované lokální recidivy 3x	1 vyřešená záchranou chirurgickou léčbou 1 zemřel přes záchrannou chirurgickou léčbu a radioterapii 1 odmítl záchrannou léčbu a zemřel
Izolované uzlinové (regionální) relapsy 6x	3 pacienti jsou naživu bez relapsu po záchranné chirurgické léčbě a zevní radioterapii
Simultánní lokoregionální relapsy 3x	všichni zemřeli přes záchrannou chirurgickou léčbu a zevní radioterapii
Regionální relapsy u pacientů bez primární disekce krčních uzlin	8/18
Regionální relapsy u pacientů s primární disekcí krčních uzlin	1/12
Počet zemřelých pacientů	8/30
Čas do lokální recidivy	medián 16 měsíců (2 – 73)
Čas do regionálního relapsu	medián 2 měsíce (1 – 15)

Tři izolované lokální recidivy se vyskytly v oblasti původní aplikace brachyterapie. U prvních 2 pacientů byla přítomna vysoká intenzita exprese VEGF. První pacient měl hloubku invaze vyšší než 10 mm, druhý měl špatně diferencovaný tumor (G3) v terénu závažné slizniční dysplasie. První pacient zemřel na progresi nádoru do spodiny ústní přes záchrannou chirurgickou léčbu a zevní ozáření. Druhý pacient odmítl jakoukoli další léčbu a zemřel. Třetí pacient byl bez jakýchkoli rizikových faktorů a pětimilimetrová recidiva byla řešena excizí. Pacient je naživu bez známek onemocnění. Uzlinový relaps, izolovaný nebo v kombinaci se synchronní lokální recidivou, postihoval ve všech případech uzliny submandibulární oblasti. Tito pacienti měli jeden nebo více rizikových faktorů, které byly zahrnuty do statistické analýzy. Záchranná léčba se skládala z kombinace operační léčby a zevní radioterapie +

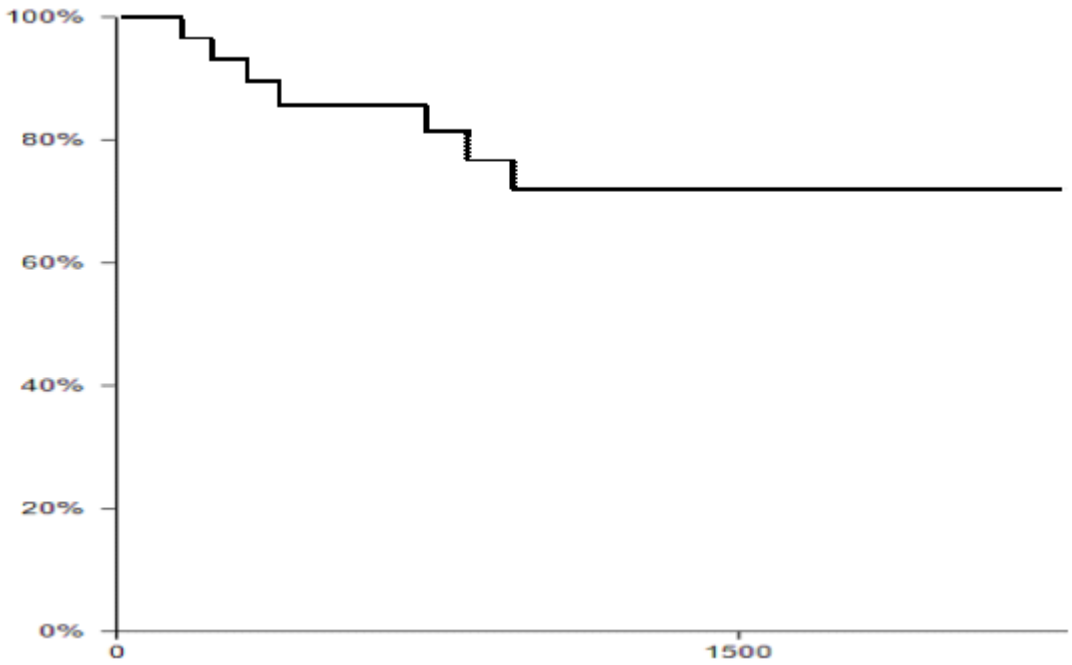
konkomitantní chemoterapie. Všichni tři pacienti, u nichž byla použita technika radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), jsou naživu bez relapsu onemocnění. Technika IMRT umožňuje velmi precizní ozáření s šetřením tkání ozářených předchozí brachyterapií.
Pravděpodobnost pětileté LC, NC, DFS, DFS po záchranné léčbě a OS byla 85,4 %, 69,2 %, 65,4 %, 75,6 % a 73 % (Obr. 15). Faktory se statisticky významných vlivem na výsledky léčby v log-rank testu a Coxově regresní analýze jsou prezentovány v tabulce 4. Log rank test a univarietní Coxova analýza identifikovaly následující korelace: grade nádoru koreloval s LC; T stádium, hloubka invaze a intenzita VEGF exprese s NC; T stádium, grade, hloubka invaze a intenzita VEGF s DFS; hloubka invaze, grade tumoru a intenzita VEGF s DFS po záchranné léčbě; hloubka invaze, lokální nebo uzlinová recidiva, grade tumoru a intenzita VEGF s OS. V multivarietní analýze jediná proměnná, která korelovala s LC byla grade nádoru; hloubka invaze korelovala s NC, hloubka invaze a grade nádoru s DFS a intenzita VEGF s DFS po záchranné léčbě.

Obr. 15: Grafy pro LC, NC, DFS, DFS po záchranné léčbě, OS.
a): Kaplan Maierové pro LC.



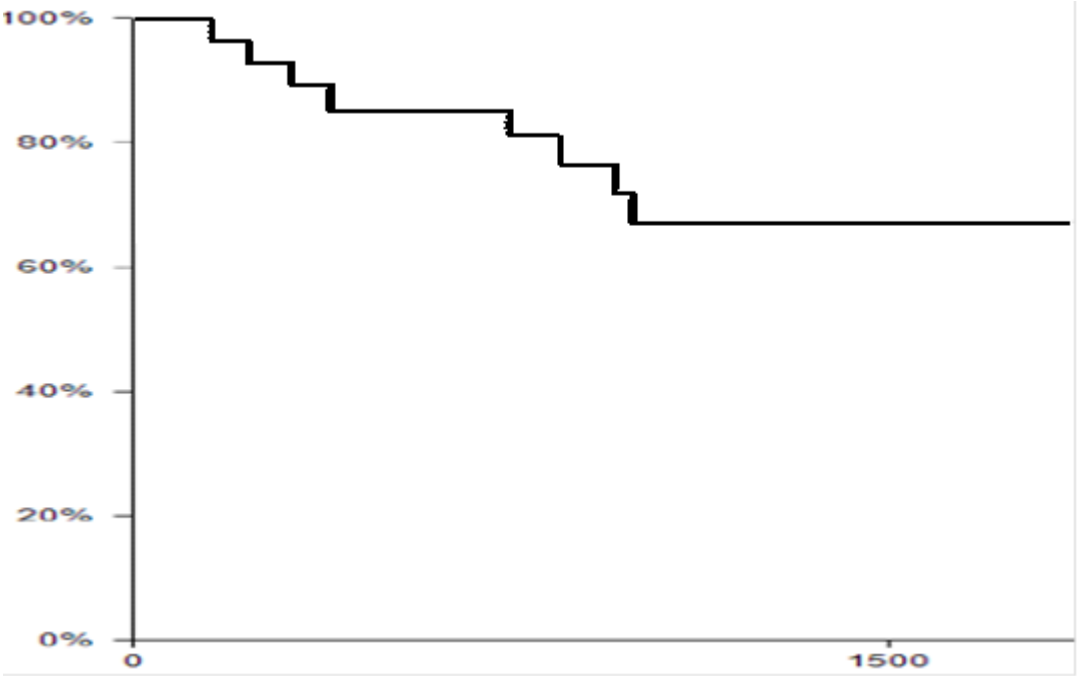
Počet dnů od brachyterapie

b): Kaplan Maierové graf pro NC.



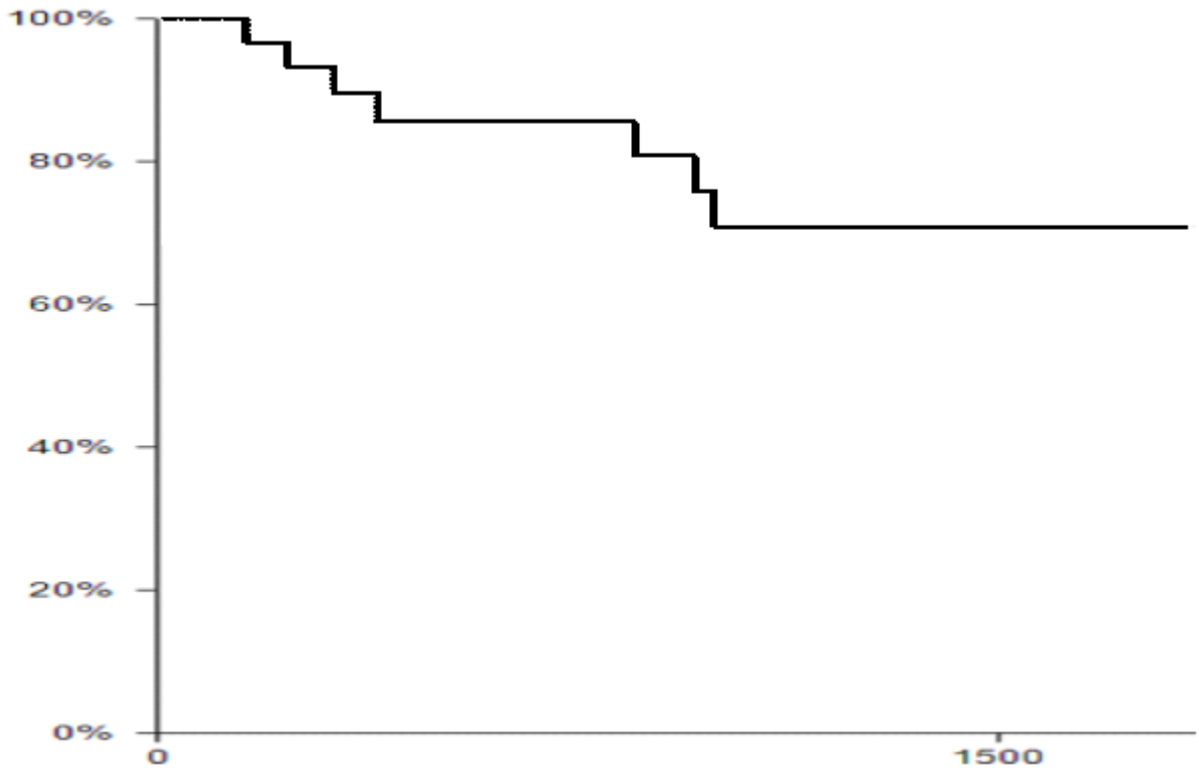
Počet dnů od brachyterapie

c): Kaplan Maierové graf pro DFS.



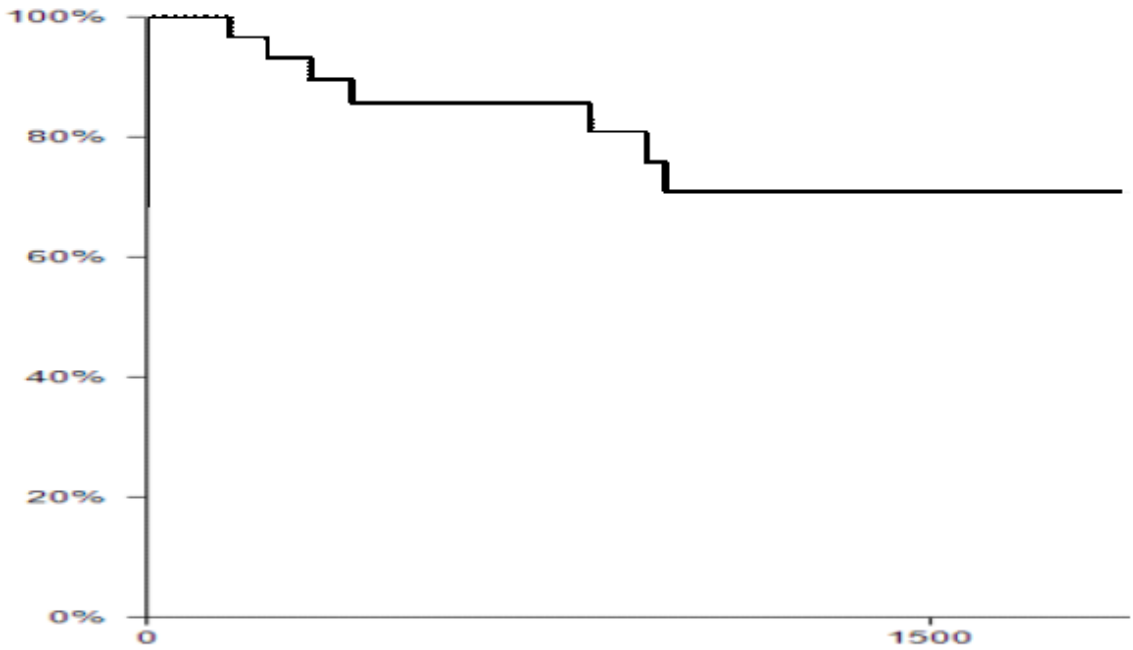
Počet dnů od brachyterapie

d): Kaplan Maierové graf pro DFS po záchranné léčbě.



Počet dnů od brachyterapie

e): Kaplan Maierové graf pro OS.



Tab 4 Faktory se statisticky významným vlivem na výsledky léčby

Test	**LC**	**NC**	**DFS**	**DFS po záchranné léčbě**	**OS**
Log rank test	Bez signifikantních výsledků	**T2/T1 stadium** (p = 0.005, HR 6.20, 95% CI 1.08 – 35.63) **Invaze >5 vs. ≤5mm** (p = 0.026, HR 4.21, 95%CI 1.04 – 17.05) **Invaze >10 vs. ≤10mm** (p = 0.001, HR 6.71, 95% CI 1.11 – 40.38)	**T2/T1 stadium** (p = 0.014, HR 4.33, 95% CI 0.85 – 21.95) **Invaze >5 vs. ≤5 mm** (p = 0.042, HR 3.03, 95%CI 0.82 – 11.24) **Invaze >10 vs. ≤10mm** (p < 0.00001, HR 11.64, 95%CI 1.03 – 132.43)	**Invaze >10 vs. ≤10mm** (p = 0.01, HR 5.25, 95%CI 0.53 - 51.56)	**Invaze>10 vs. ≤10mm** (p = 0.038, HR 3.85, 95% CI 0.69 – 21.38) **Lokální recidiva** (p = 0.0009, HR 7.76, 95%CI 1.26 – 47.74) **Uzlinový relaps** (p = 0.0001, HR 12.15, 95%CI 2.14 - 69.18) **Lokoregionální relaps** (p = 0.0001, no HR)
Coxova regresní analýza univarietní	**Grade** (p = 0.029, RR 4.26, 95% CI 1.16 – 15.68)	**Invaze** (p = 0.001, RR 1.20, 95%CI 1.07 – 1.35) **VEGF intensita** (p = 0.042, RR 5.52, 95%CI 1.06 – 28.78)	**Invaze** (p = 0.001, RR 1.2, 95%CI 1.08 – 1.35) **Grade** (p = 0.013, RR 3.16, 95%CI 1.27 – 7.85) **VEGF intensita** (p = 0.049, RR 3.82, 95%CI 1.01 – 14.49)	**Grade** (p = 0.026, RR 3.35, 95%CI 1.15 – 9.74) **VEGF intensita** (p = 0.012, RR 12.16, 95%CI 1.73 – 85.13)	**Grade** (p = 0.038, RR 3.15, 95%CI 1.06 – 9.32) **VEGF intensita** (p = 0.023, RR 5.40, 95%CI 1.25 – 23.25)
Coxova regresní analýza multivarietní	**Grade** (p = 0.03)	**Invaze** (p = 0.015)	**Invaze** (p = 0.01) **Grade** (p = 0.05)	**VEGF intensita** (p = 0.04)	*Bez signifikantních výsledků*

LC = lokální kontrola; NC = nodální kontroal; DFS = disease-free survival; OS = overal survival; HR = Cox-Mantel harard ratio; RR = risk ratio; 95%CI = 95% confidence interval; VEGF = vascular endotelial growth factor

U všech pacientů se po brachyterapii vyvinula akutní mukositida 2. stupně, která se zhojila do dvou měsíců od léčby (Obr. 16).

Obr. 16 Akutní postradiační mukositida 2. stupně po brachyterapii.

Povrchní osteoradionekróza mandibuly se vyvinula pouze u prvního pacienta ozařovaného bez stínění mandibuly po 2 letech od brachyterapie. Byla vyřešena sekvestrotomií.

Postradiační nekróza měkkých tkání se vyskytla ve 2 případech. U jednoho pacienta k ní došlo 1 rok po brachyterapii po stomatologické intervenci s poraněním sliznice jazyka.

Ve druhém případě se nekróza objevila po 18 měsících po brachyterapii. Vysvětlením v tomto případě může být nízký HI dávkové distribuce brachyterapie (43). Nekróza se v obou případech zhojila po konservativním ošetřování.

Pacienti po úspěšné brachyterapii netrpěli xerostomií, poruchou polykání, poruchou řeči ani postradiační fibrózou měkkých tkání krku. (Obr. 17).

Obr. 17 Stav po brachyterapii jazyka a dohojení akutní reakce.

7 Diskuse

Brachyterapie zůstává přes veškeré technologické pokroky zevního ozařování nejkonformnějším typem léčby zářením. LDR brachyterapie získala pevné místo v léčbě nádorů dutiny ústní. Z důvodů radiohygienických byla na většině pracovišť nahrazena HDR brachyterapií, avšak klinické zkušenosti s touto technikou jsou u nádorů dutiny ústní stále limitované. Důvodem pro pokles využití brachyterapie u těchto nádorů jsou pochybnosti o bezpečnosti HDR brachyterapie ve srovnání s LDR brachyterapií a nedostatek týmů se zkušeností s intersticiální brachyterapií, protože se jedná o vysoce specializovanou techniku. To byl základní důvod, proč jsme provedli tuto studii zaměřenou na hodnocení toxicity a účinnosti HDR brachyterapie u pacientů s orálním karcinomem. Naše výsledky podporují bezpečnost a efektivitu HDR brachyterapie, potvrzují prognostický význam stupně diferenciace nádoru a hloubky invaze a přinášejí nové poznatky ohledně prognostické hodnoty exprese VEGF.

Studií s HDR brachyterapií nádorů dutiny ústní bylo publikováno několik (tabulka 5). Bohužel počty hodnocených pacientů jsou v nich limitované a použitá frakcionační témata jsou velmi variabilní (od 10 x 6 Gy v 1 týdnu po 20 x 3 Gy ve 2 týdnech).

Tab. 5 Publikované studie s HDR brachyterapií u nádorů dutiny ústní.

Autor	Frakcionace
Umeda et al (46)	9 – 10 x 6 Gy
Lau et al (47)	7 x 6,5 Gy
Inoue et al (48)	10 x 6 Gy
Yamazaki (49)	8 – 10 x 6 Gy
Matsumoto (50)	10 x 5 Gy
Dixit et al (51)	20 x 3 Gy
Kakimoto et al (52)	10 x 6 Gy
Leung et al (53)	10 x 5,5 – 6 Gy
Yu et al (54)	50 Gy zevní RT + 10 x 3 Gy BT
Guinot et al (55)	10 – 11 x 4 Gy 2x denně 50 Gy zevní RT + 9 x 3 Gy BT 2x denně

Inonue et al (48) a Yamazaki et al (49) provedli randomizované studie porovnávající výsledky LDR a HDR brachyterapie. LC s HDR brachyterapií byla 92% (48) a 84% (49) ve 3 letech a 87 % a 84 % v 5 letech. Obě tyto studie uzavírají, že LDR a HDR brachyterapie vedly k obdobným výsledkům s ekvivalentním rizikem komplikací. V poslední době byla publikována metaanalýza studií porovnávajících HDR a LDR brachyterapii pro orální karcinom (43). Autoři došli k závěru, že HDR brachyterapie je srovnatelná s LDR brachyterapií a HDR brachyterapie se může stát rutinní metodou léčby orálního karcinomu. Autoři však zdůrazňují nezbytnost dalších klinických studií k nalezení optimálního frakcionačního schématu.

V naší nemocnici jsme se rozhodli pro použití malých jednotlivých frakcí s dávkou po 3 Gy, na základě doporučení Americké brachyterapeutické společnosti (45). Provedli jsme rovněž vlastní radiobiologickou studii porovnávající pravděpodobnost komplikací ze strany zdravých tkání (normal tissue complication probability, NTCP) pro LDR brachyterapii a 2 frakcionační režimy HDR brachyterapie (56). Do studie jsme zařadili 8 pacientů s karcinomem jazyka léčených intersticiální brachyterapií na našem pracovišti. U těchto pacientů jsme vytvořili diferenciální a kumulativní dávkově objemové histiogramy (DVH) a použili je k výpočtu biologicky efektivní dávky (BED), biologicky ekvivalentní dávky pro frakcionovanou radioterapii s jednotlivou dávkou 2 Gy (LQED2), pravděpodobnosti kontroly nádoru (TCP) a NTCP. Tyto parametry byly kalkulovány pro akutní mukositidu, pozdní postradiační slizniční vřed a pro osteonekrózu mandibuly. Porovnávali jsme brachyterapii s dávkovým příkonem 0,5 Gy/h a dávkou 60 Gy a HDR brachyterapii s frakcionací 18 x 3 Gy v 11 dnech a HDR brachyterapii 10 x 6 Gy v 6 dnech, tj. režimy ekvivalentní z hlediska velikosti biologické dávky na tumor. K radiobiologickým kalkulacím jsme použili program BioGray (57).

K statickému vyhodnocení byl využit dvoustranný Studentův test. Pro HDR brachyterapii 18 x 3 Gy bylo riziko akutní mukositidy a postradiačního vředu měkkých tkání 1,48 x a 1,66 x vyšší v porovnání s LDR brachyterapií. Riziko osteoradionekrózy bylo nulové pro oba typy brachyterapie. Pro frakcionaci 10 x 6 Gy bylo riziko akutní mukositidy, nekrózy měkkých tkání a osteoradionekrózy 1,3 x, 3,44 x a 13,18 x vyšší v porovnání s LDR brachyterapií. Všechny tyto rozdíly byly statisticky signifikantní. Naše radiobiologická studie podpořila hypotézu, že HDR brachyterapie má vyšší riziko pozdních komplikací v porovnání s LDR brachyterapií pro tutéž TCP a toto riziko roste se zvyšující se dávkou na jednu frakci záření. Tím jsme potvrdili správnost námi používané frakcionace s nízkou dávkou 3 Gy na jedno ozáření.

Lokální kontrola dosahovaná s HDR brachyterapií pro časná stádia orálního karcinomu je vysoká, mezi 84% a 87% /5 let (48, 49). Ve studii Guinotově (55) na 50 pacientech léčených samostatnou HDR brachyterapií nebo HDR brachyterapií kombinovanou se zevní radioterapií byla tříletá LC 87 %. Je zajímavé, že u 17 pacientů s časnými tumory léčenými samostatnou HDR brachyterapií byla tříletá lokální kontrola 100 %. Aikiyama et al (58) v poslední době publikoval dvouletou LC 82% u 18 pacientů léčených dávkou 54 Gy v 9 frakcích aplikovaných během 7 dní.

U pooperační brachyterapie pro časné nádory jazyka a spodiny ústní s těsnými nebo pozitivními okraji byla v Lapeyerově studii (59) dvouletá LC 88.5 % s plateau dosaženým po 23 měsících a ve studii Grabenbauerově (41) pětiletá LC 89 %. Tyto výsledky korespondují s pěti LC 85,4 % v naší studii, která je přijatelná. V naší studii vyšší grade nádoru koreloval s horší LC v Coxově regresní univarietní a multivarientní analýze. Na rozdíl od jiných studií (60) nebyla LC závislá na T stádiu, patrně jako důsledek provedení excize makroskopického tumoru.

V naší studii jsme pozorovali uzlinový relaps u 9 z 30 pacientů (30 %). Uzlinový relaps se vyskytl u 8 z 18 pacientů bez elektivní krční disekce a u 1 z 12 pacientů s elektivní krční disekcí, avšak bez signifikantního vlivu elektivní disekce na regionální kontrolu ve statistické analýze. To může být vysvětleno malým počtem pacientů v naší studii a kratší dobou sledování u pacientů s elektivní krční disekcí. Frekvence okultních metastáz u T1 – T2N0 karcinomu jazyka je kolem 34 % (61). Ve studii Fujitově (60) mělo regionální metastázy 36 ze 127 (28 %) pacientů s T1 – T2N0 nádory jazyka léčenými samostatnou BT a 58 % z nich bylo vyléčeno záchrannou krční disekcí. Inoue (48) uvedl uzlinové relapsy u 24 % pacientů léčených samostatnou HDR brachyterapií. Ve velké studii publikované Nakagawou et al (62) se metastázy v krčních uzlinách objevily u 185 (39%) ze 476 pacientů, kteří podstoupili samostatnou brachyterapii. Tato incidence se statisticky nelišila od incidence u pacientů léčených kombinací brachyterapie a zevní radioterapie zahrnující elektivní ozáření celého krku. Naproti tomu Guinot et al (55) udává pouze 15 % uzlinových metastáz ve skupině pacientů léčených HDR brachyterapií + EBRT. Ve studii Matsumotově (50) se vyskytly krční metastázy u 20 % pacientů a zevní profylaktická radioterapie s dávkou 20 – 30 Gy jim nebyla schopna zabránit. Někteří autoři podporují strategii záchranné léčby pro uzlinový relaps, protože tento postup uchrání většinu pacientů vedlejších účinků krční disekce nebo radioterapie (59, 62). Nicméně záchranná léčba krčních relapsů je úspěšná pouze u 50 % pacientů (30). Z tohoto důvodu a také na základě vlastních zkušeností a publikované literatury (63) na našem pracovišti indikujeme krční disekci u pacientů s invazí primárního tumoru > 5

mm. Hloubka invaze je nejsilnějším prediktivním faktorem uzlinového relapsu u T1-T2N0 pacientů s nádory jazyka (64). Dáváme přednost krční disekci před radioterapií, protože LC je s kombinací brachyterapie a EBRT horší než při použití brachyterapie samotné; navíc užití samotné disekce umožňuje uvarovat se vedlejších účinků EBRT.

Negativní prognostické faktory spojené s NC v naší studii – T stádium, hloubka invaze – jsou dobře dokumentovány v literatuře. Méně je již dokumentována korelace mezi intenzitou VEGF a NC a DFS. Domníváme se, že toto zjištění si zaslouží další výzkum. VEGF je členem rodiny destičkových růstových faktorů a je nejvýznamnějším induktorem angiogeneze. Několik studií nalezlo souvislost exprese VEGF s lymfangiogenezou a vyšším rizikem metastáz u nádorů dutiny ústní (65, 66). Studie provedená autory Seki et al (67) svědčila pro asociaci silné exprese VEGF se špatnou prognózou i u pacientů s časnými orálními karcinomy bez vaskulární invaze.

Ve FN Hradec Králové jsme provedli retrospektivní studii zaměřenou na stanovení možných molekulárních prognostických faktorů lokální a lokoregionální kontroly u nádorů dutiny ústních léčených pooperační brachyterapií (68). Studie zahrnovala 24 pacientů léčených mezi lety 2001 a 2010. Medián doby sledování byl 37,4 měsíce. Analyzovali jsme klinické rizikové faktory (stádium, stupeň diferenciace nádorových buněk a hloubku invaze) a potencionální biomarkery. Výběr kandidátských biomarkerů (p16, EGFR, NFκB, HIF-1α, HER2, Ku80, COX2 a exprese VEGF) byl založen na publikovaných studiích (69, 70, 71, 72, 73, 74. 75, 76, 77, 78, 79, 80).

V této naší studii pravděpodobnost pětileté lokální kontroly byla 84 % a pravděpodobnost lokoregionální kontroly byla 62 %. Hloubka nádorové invaze ($p = 0.018$) a zvýšená exprese VEGF byly jedinými statisticky významnými prognostickými faktory pro horší přežití bez známek onemocnění v Coxově multivarietní analýze. Žádný z ostatních testovaných molekulárních markerů neprokázal prognostický význam pro lokální kontrolu nádoru nebo uzlinový relaps po brachyterapii.

Prognostický význam VEGF se potvrdil po rozšíření souboru na finální počet 30 pacientů. V univarietní analýze byla vyšší exprese VEGF spojena se signifikantně vyšším rizikem uzlinových relapsů, horším přežitím bez známek onemocnění, přežitím bez známek onemocnění po záchranné léčbě a celkovým přežitím. V multivarietní analýze byla exprese VEGF signifikantně spojena s horším bezpříznakovým přežitím po záchranné léčbě. Pokud by se podařilo prokázat význam exprese VEGF pro výsledky brachyterapie ve větších studiích, byl by to příspěvek k rozhodnutí mezi chirurgickou léčbou a brachyterapií a umožnilo by to

individualizovat léčbu krčních uzlin s preferencí provedení elektivní krční disekce u pacientů s vysokou intenzitou VEGF.

Akutní toxicita brachyterapie spočívá v mukositidě maximálně 2. stupně a při adekvátním lokálním ošetřování se vyhojí do 6 – 8 týdnů. Incidence pozdních středních až závažných komplikací (nekróza měkkých tkání nebo mandibulární osteoradionekróza) byla v naší studii 10%. Většina publikovaných studií s LDR brachyterapií a HDR brachyterapií udává pozdní toxicitu mezi 6 % a 30 % (tabulka 6). Riziko postradiační komplikací závisí na objemu ozařovaných tkání a na HI, který by měl optimálně být větší než 65 %. Toho lze dosáhnout precizní geometrií zavedení afterloadingových kateterů, tj. v přísně paralelních a ekvidistantních liniích (81). Použití olověného stínění mandibuly je účinnou prevencí osteoradionekrózy, jak vyplývá i z našich zkušeností.

Tab.6 Výskyt pozdních komplikací ve studiích s LDR a HDR BT.

Autor	LDR	HDR	Nekróza měkkých tkání	Osteoradionekróza
Guinot (55)		+	16%	4%
Inoue (48)	+	+	4% v obou skupinách	0% LDR 8% HDR skupina
Matsumoto (50)		+	23%	0
Yamazaki (49)	+	+	3% LDR. 2% HDR	3% LDR 2% HDR
Akiyama (58)		+	3%	6%
Abdalmear (82)	+		26%	4%
Lapeyre (59)	+		13%	6%
Mazeron (39)	+		16%	12%

Za hlavní přínos kombinace chirurgického odstranění makroskopického tumoru, doplněného pooperační HDR brachyterapií, lze považovat zachování kvality života pacientů. Pacienti po této léčbě netrpí xerostomií, nemají poruchy polykání a artikulace, nevyvíjí se postradiační fibróza měkkých tkání krku.

Určitým limitujícím faktorem validity naší studie je relativně malý počet pacientů. Většina pacientů v našem souboru měla již lokálně pokročilé onemocnění, a nebyla proto vhodná pro samostatnou brachyterapii. Incidence T1-T2N0 nádorů jazyka a spodiny ústní v našem regionu (500 000 obyvatel) činí jen 3 pacienty/rok.

8 Závěry

Závěry předložené práce jsou následující:

- Prokázali jsme, že HDR BT 18 x 3 Gy 2x týdně je bezpečnou léčebnou metodou časného karcinomu dutiny ústní s dobrou LC. T stádium, hloubka invaze a intenzita VEGF jsou signifikantní faktory pro lokoregionální kontrolu.

- Kombinace excize tumoru s HDR brachyterapií u pacientů s T1-T2N0 karcinomy orální části jazyka a spodiny ústní s těsnými (< 5 mm) nebo pozitivními resekčními okraji umožňuje zachování funkcí jazyka v porovnání s rozsáhlejším chirurgickým výkonem a resultujícím rizikem poruch polykání, řeči a mastikace.

- V porovnání s EBRT HDR brachyterapie redukuje objem ozářených zdravých tkání s asociovanými akutními (mukositida nebo dysfagie) a chronickými (fibróza, nekróza, xerostomie, kontraktura) následky.

9 Literatura

1. Šlampa P., Petera J., a kol.: Radiační onkologie, Galén, Karolinum, Praha 2007.

2. Novotvary 2011, ÚZIS Česká Republika, Praha, 2015.

3. Smilek P., Plzák J., Klozar J., (ed).: Karcinomy dutiny ústní a hltanu. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2015, ISBN 978-80-7311,153 – 3.

4. Rodu B., Cole P.: Smokeless tabacco use an cancer of the upper respiratory tract. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, 93, 511 – 515.

5. Hecht SS: Tabacco carcinogens, their biomarkers, and tabacco – induced cancer. Nat Rev Cancor, 2003, 3, 733.

6. Talamini R., Bosetii C., La Vecchia C., et al.: Combined effect of tabacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Kontrol, 2002, 13(10): 957 – 964.

7. Lopes CF., de Angelis BB., Prudente HM., et al.: Concomitant consumption of marihuana, alcohol and tabacco in oral squamous cell carcinoma development nad progression: recent advances and challanges. Arch Oral Bio, 2012, 57(8), 1026 – 1033.

8. Laco J., Vošmiková H., Nováková V., et al: The role of high risk human papilloma virus infections and p16INK4a expression in oral and oropharyngeal cancer in non-smoking and non-alcoholic patients:. Virchows Arch, 2009, 455 : 329.

9. Robbins KT., Clayman G., Levin PA., et al.: Neck dissection classification update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128, 751 – 758.

10. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání, 2009, česká verze, 2011, ÚZIS, Praha, 2011.

11. Binková H., Horáková Z., Staníček J.: Pozitronová emisní tomografie v ORL onkologii. Otorinolaryng a Foniat (Prague), 2011, 60, 132 – 138.

12. Hartle SK., Huber GF., Hany TF., et al.: Is there a correlation between F-FDG-PET standardized uptake value, T classification, histological grading and the anatomic subsites in

newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010, 267, 1635 – 1640.

13. Quon H.: Cancer of the head and neck. In: Blefoll MD, Armitage JP, Niederhuber JE (eds): Clinical Oncology, Churchill Livindstone Elsevier, Philadelphia, USA, 2008.

14. Pernot M.: Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exklusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. Radiother Oncol, 1995, 35 (3), 177 – 185.

15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and neck. pdf.

16. Van Dyk J., (ed): The modern technology of radiation onkology. Madison, USA, 2013.

17. Fu KK., Pajak TF., Trotti A., et al.: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)phase III randomized study to compare hyperfracionation and two variants of accelerated fracionation to standard fracionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoams: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48 (1) : 7 – 16.

18. Budach W., Hehr T., Budach V., et al.: A metaanalysis of hyperfracionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regiments in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer, 2006, 6, 28 – 34.

19. Petera J.: Brachyterapie nádorů ORL oblasti, Onkologie, 2012, 6, 252 – 256.

20. Gerbaulet A., Pötter R., Mazeron JJ., et al.: The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. ACCO Leuven, Belgiím, 2002.

21. Strnad V., Pötter R., Kovács G., (ed): Praktisches Handbuch der Brachytherapie. Bremen, Deutschland, 2010.

22. Feltl D., Cvek J..: Klinická radiobiologie. Tobiáš, Havlíčkův Brod, Česká republika, 2008.

23. Munro AJ.: An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer, 1995, 71, 83 – 91.

24. El-Sayed S., Nelson N., Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. J Clin Oncol, 1996, 14, 838 – 847.

25. Pignon J., Bourhis J., Domenge C., et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: The meta-analysis of updated individual data. Lancet, 2000, 355, 949 – 955.

26. Browman GP., Hodson DI., Mackenzie RJ., et al.: Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head and Neck, 2001, 23, 579 – 589.

27. Budach W., Hehr T., Budach V., et al.: A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancor, 2006, 6, 28.

28. Pignon JP., Maître 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.

29. Gugič J., Strojan P.: Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2014, 18, 17 – 25.

30. Viani GA., Afonso SL., Ramos LA., et al.: Postoperative adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis evaluating the role of chemotherapy schedules. J Clin Oncol, 2010, 28, 15, abstr. 5583.

31. Bonner J., Harari P., Giralt J., et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med, 2006, 354, 5767 – 5782.

32. Ang KK., Zhang QE., Rosenthal DI., et al.: A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III – IV

head and neck squamous cell carcinomas (HNC). 2011 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol, 2011, 29 (suppl), abstr. 5500.

33. Vermorken JB., Hitt R., Geoffrois L., et al.: Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). Eur J cancor, 2007, 324, (4 suppl); 5501.

34. Guinot JL., Ambas L., Trtajada MI., et al.: From low dose rate to high dose rate brachytherapy in lip carcinomna: Equivalent results but fewer complications. Brachytherapy, 2013, 12, 528 – 534.

35. Whitehurst JO., Droulias CA.: Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing survival. Arch Otolaryngol, 1977, 103 : 212 – 215.

36. Spiro R., Strong EW.: Epidermoid carcinoma of the mobile tongue. Treatment by partial glosectomy alone. Am J Surg, 1971, 122 : 710 – 717.

37. Varvares MA., Poti S., Kenyon B., et al.: Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. Laryngoscope, 2015, 125, 2298 – 2307.

38. Hung SH., O'Sullivan B.: Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013, 18 : 233 – 240.

39. Mazeron IJ., Crook JM., Benck V., et al.: Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 19 : 1369 – 1376.

40. Dearnaley DP., Dardoufas C., A´Hearn RP., Henk JM.: Interstitial irradiation for carcinoma of the tongue and floor of mouth. Royal Marsden Hospital Experience 1970 – 1986. Radiother Oncol, 1991, 21 : 183 – 192.

41. Grabenbauer GG., Rödel C., Brunner T., et al.: Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. Strahlenther Okol, 2001, 177 : 338 – 344.

42. Mazeron JJ., Ardiet JM., Haie-Méder C., et al.: GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol, 2009, 91 : 150 –156.

43. Liu Z., Huang S., Zhang D.: High does rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer – a meta-analysis of clinical trials. PloS One, 2013, 8 : 1 – 6.

44. Petera J., Sirak I., Tucek L., et al.: Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. Personalized Medicine, 2012, 9 : 879 – 887.

45. Nag S., Cano ER., Demans BJ., et al.: The American Brachytherapy DSociety recommendations for high dose rate brachytherapy for head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50, 1190 – 1198

46. Umeda M., Komatsubara H, Nishimatsu N., Yokoo S., Shibuya Y., Komori T.: High-dose rate interstitial brachytherapy for the stage I-II tongue cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo, 2000, 90 : 667 – 670.

47. Lau HY., Hay JH., Flores AD., Therfall WJ.: Seven fractions of twice daily high-dose rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. Radiother Oncol, 1996, 39 : 15 – 18.

48. Inoue T., Inoue T., Yoshida K., Yoshioka Y., Shimamoto S., Tanaka E., Yamazaki H., Shimizutami K., Teshima T., Furukawa S.: Phase III trial of high – vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51 : 171 – 175.

49. Yamazaki H., Inoue T., Yoshida K., Yoshioka Y., Furukawa S., Kakimoto N., Shimizutami K., Inoue T.: Brachytherapy for early tongue cancer: low dose rate to high dose rate. J Radiat Res, 2003; 44: 37 – 40.

50. Matsumoto K., Sasaki T., Shioyama Y., et al.: Treatment outcome of high dose rate interstitial radiation therapy for patients with stage I and II mobile tongue cancer. Japanese Journal of cliniucal onkology, 2013, 43, 1012 – 1017.

51. Dixit S., Baboo HA., Rakesh V., et al.: Interstitial high dose rate brachytherapy in head and neck cancer: preliminary results. J Brachyther Int, 1997, 13, 363 – 370.

52. Kakimoto N., Inoue T., Inoue T., et al.: Results of low and high dose rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. Radiother Oncol, 2003, 68, 123 – 128.

53. Leung TW., Wong VY., Wong CM., et al.: High dose rate brachytherapy for carcinoma of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39, 1113 – 1120.

54. Yu L., Vikram B., Chadha M., et al: High dose rate interstitial brachytherapy in patients with cancers of the head and neck. Endocuriether Hypertherm Oncol, 1996, 12, 1 – 6.

55. Guinot JL., Santos M., Tortajada MI., et al.: Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. Brachytherapy, 2010, 9 : 227 – 234.

56. Petera J., Matula P., Paluska P., et al.: High dose rate versus low dose rate brachytherapy in the treatment of tongue carcinoma – a radiobiological study. Neoplasma, 2009, 56, 163 – 168.

57. Matula P., Končík J., Jutka K., et al.: Modelling of dose volume tolerance of normal tissues. Acta Chemotherapeutica, 2008, 17, 80 – 95.

58. Akiyama H., Yoshida K., Yamazaki H., et al.: High dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: preliminary results of a dose reduction trial. Journal of Contemporary Brachytherapy, 2014, 6, 10 – 14.

59. Lapeyre M., Hoffstetter S., Peifert D., et al.: Postoperative brachytherapy alone for T1 – 2 N0 squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor or mouth with close or positive margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48 : 37 – 42.

60. Fujita M., Hirokawa Y., Kashiwado K., et al.: Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44 : 767 – 775.

61. El-Naaj IA., Leiser Y., Sheveis M., Sabo E., et al.: Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients. J Oral Maxillofac Surg, 2011, 69, 2974 – 2679.

62. Nakagawa T., Shibuya H., Yoshimura R., et al.: Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma. Radiother Oncol, 2003, 68 : 129 – 135.

63. Tucek L., Petera J., Sirak I., et al.: Hyperfractionated high dose rate brachytherapy in the treatment of the tongue cancer. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2011, 16, 239 – 243.

64. Ganly I., Goldstein D., Carlson DL., et a.: Long-term regional control and survival in patients with “low risk” early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation. Cancor, 2013, 119, 1168 – 1176.

65. Sugiura T., Inoue Y., Matsuki R., et al.: VEGF-C and VEGF-D expression is correlated with lymphatic vessel density and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: Implications for use as a prognostic marker. Int J Oncol, 2009, 34 : 673 – 680.

66. Shang ZJ., Li JR., Li ZB.: Upregulation of serum and tissue vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg, 2007, 65 : 17 – 21.

67. Seki S., Fujiwara M., Matsuura M., et al.: Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors. Oral Oncol, 2011, 47 : 588 – 593.

68. Petera J., Sirak I., Tuček L., et al.: Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. Personalized medicíně, 2012, 9, 879 – 887.

69. Harris SL., Thorne LB., Seaman WT., et al.: Association of $p16^{ink4a}$ overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. Head Neck 33, 2011, 1622 – 1627.

70. Shah NG., Trivedi TI., Tankshali RA., et al.: Prognostic significance of molecular markers in oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. Head Neck 2009, 31, 1544 – 1556.

71. Reimers N., Kasper HU., Weissenborn SJ., et al.: Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int J Cancor, 2007, 120, 1731 – 1738.

72. Ang KK., Berkey BA., Tu X., et al.: Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res, 2002, 62, 7350 – 7356.

73. Tse GM., Yu KH., Chan AW., et al.: HER2 expression predicts improved survival in patients with cervical node positive head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 141, 467 – 473.

74. Dubois RN., Abramson SB., Crofford L., et al.: Cylooxygenase in biology and disease. FASEB J 12, 1998,1063 – 1073.

75. Milas L.: Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumor radioresponse. Semin Radiat Oncol 11, 2001, 290 – 299.

76. Garg AK., Jhingran A., Klopp AH., et al:. Expression of nuclear transcription factor kappa B in locally advanced human cervical cancer treated with definitive chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78, 1331 – 1336.

77. Nariai Y., Mishima K., Yoshimura Y., Sekine J.: FAP-1 and NF-κB expressions in oral squamous cell carcinoma as potential for chemo-radio sensitivity and prognosis. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011, 40, 419 – 426.

78. Chang HW., Kim SY., Yi SL., et al.: Expression of Ku80 correlates with sensitivities to radiation in cancer cell lines of the head and neck cancers. Oral Oncol, 2006, 42, 979 – 986.

69. Harima Y., Sawada S., Miyazaki Y., et al.: Expression of Ku80 in cervical cancer correlates with response to radiotherapy and survival. Am J Clin Oncol, 2003, 26, 80 – 85.

80. Eckert AW., Schutze A., Lautner MH., et al.: HIF-1 alpha is a prognostic marker in oral squamous cell carcinomas. Int J Biol Markers, 2010, 25, 87 – 92.

81. Melzner WJ., Lotter M., Saier R., et al.: Quality of interstitial PDR brachytherapy implants of head and neck cancers: predictive factors for local control and late toxicity Radiother Oncol, 2007, 82, 167 – 173.

82. Abdalmear MM., Tomita M., Shibuya H.: Long term resulsts of brachytherapy in early mobile tongue cancer with 10 year minimal follow up. Anticancer Res, 2013, 33, 317 – 324.