

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Pooperační brachyterapie v léčbě  
časných karcinomů dutiny ústní**

**Luboš Tuček**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program: Stomatologie**

**Hradec Králové**

**2017**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Stomatologie na Stomatologické klinice a na Klinice onkologie a radioterapie LF UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Luboš Tuček  
Stomatologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel: prof. MUDr. Antonín Šimůnek, CSc.  
Stomatologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel konzultant: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.  
Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN v Hradci Králové

Oponenti:

Doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA, Komplexní Onkologické Centrum, nemocnice Nový Jičín,

Doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA, Onkologická klinika FN Ostrava

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR.....dne.....

v.....od .....hod.

S disertační prací je možno seznámit se na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495816131).

prof. MUDr. Antonín Šimůnek, CSc.

Předseda komise pro obhajobu disertačních prací

v doktorském studijním programu Stomatologie.

Garant studijního programu.

## **Obsah**

1 Souhrn	4
2 Summary	5
3 Úvod	6
4 Cíle disertační práce	8
5 Materiál a metodika	7
6 Výsledky	11
7 Diskuse	14
8 Závěr	21
9 Literatura	22
10 Přehled publikační činnosti autora	25

## 1 Souhrn

**Cíl:** Hodnocení efektu pooperační brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR) při terapii časného karcinomu dutiny ústní, a sledování faktorů ovlivňujících kontrolu nádorového onemocnění.

**Materiál a metodika:** 30 pacientů s T1 – T3N0 karcinomem jazyka a spodiny dutiny ústní bylo léčeno excizí tumoru, eventuálně doplněnou elektivní krční disekcí, a pooperační HDR brachyterapií 18 x 3 Gy dvakrát denně. K analýzám přežití byl užit Kaplan-Meierové model. Log-rank test a Coxova regresní analýza byly použity k hodnocení vlivu T-stadia, histologického gradu, resekcčních okrajů, hloubky invaze a intenzity vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) na lokální kontrolu (LC), kontrolu v uzlinách (NC), přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS). Medián doby sledování byl 40 měsíců (6 - 145).

**Výsledky:** Pravděpodobnost 5leté LC, NC, DFS, DFS po záchranné léčbě a OS činila pořadě 85,4 %, 69,2 %, 65,4 %, 75,6 % a 73 %. Log-rank test a univariantní Coxova regresní analýza prokázaly následující korelace: Grade nádoru koreloval s LC, DFS a OS; T stádium s NC a DFS; hloubka invaze a intenzita VEGF s NC, DFS a OS. Korelace detekované v multivariantní analýze byly následující: Grade nádoru s LC; hloubka invaze s NC; hloubka invaze a grade nádoru s DFS; VEGF intenzita s DFS po záchranné léčbě. Byl pozorován pouze jeden případ osteoradionekrózy a dva případy nekrózy měkkých tkání.

**Závěr:** Pooperační HDR brachyterapie 18 x 3 Gy aplikovaná 2x denně je bezpečnou součástí komplexní léčby časných karcinomů dutiny ústní s dobrou lokální kontrolou. T stádium, grade nádoru, hloubka invaze a intenzita VEGF mají statisticky významný vztah k tzv. lokoregionální kontrole nádoru.

## 2 Summary

**Purpose:** Evaluation of the postoperative high-dose-rate brachytherapy (HDR BT) in the treatment of early oral cancer and factors influencing tumour control.

**Material and methods:** Thirty patients with T1-T3N0 tongue and floor of mouth cancer were treated with tumour excision elective neck dissection and HDR BT 18 x 3 Gy bid. The Kaplan-Meier model was used for survival analyses and the log-rank test and Cox regression analyses were used to evaluate the influence of T-stage, histological grade, resection margin, depth of invasion, and vascular endothelial growth factor (VEGF) intensity on local control (LC), nodal control (NC), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Median follow up was 40 months (6 - 145).

**Results:** Actuarial 5 year LC, NC, DFS, DFS after salvage treatment and OS were 85.4%, 69.2%, 65.4%, 75.6% and 73.0%, respectively. The log-rank test and univariate Cox regression analysis revealed the following correlations: tumour grade correlated with LC, DFS and OS; T-stage with NC and DFS; depth of invasion and VEGF intensity with NC, DFS and OS. Associations detected on the multivariate analysis were as follows: tumour grade with LC; depth of invasion with NC; depth of invasion and tumour grade with DFS; and VEGF intensity with DFS after salvage treatment. Only one case of osteoradionecrosis and two cases of soft tissue necrosis occurred.

**Conclusions:** The postoperative HDR BT 18 x 3 Gy bid is safe treatment of early oral cancer with a good local control. The T-stage, tumor grade, depth of invasion and intensity of VEGF were significant predictors of locoregional control.

### 3 Úvod

Chirurgická léčba, brachyterapie a zevní radioterapie jsou metody pevně zakotvené v léčbě časných stádiích karcinomů dutiny ústní (T1 - T2N0M0). Chirurgická léčba umožňuje dosažení 5leté lokální kontroly (LC) u 81 - 85 % pacientů s T1 nádory a u 77 - 85 % pacientů s T2 nádory (1, 2, 3). Pozitivní chirurgické okraje nebo těsné okraje (< 5 mm), přítomnost invaze do lymfovaskulárního prostoru, perineurální invaze, nízký stupeň diferenciacie 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 (4).

Zevní radioterapie je spojena s množstvím vedlejších akutních a pozdních komplikací, včetně mukositivity, dysfagie, xerostomie, fibrózy měkkých tkání krku a osteoradionekrózou mandibuly. Brachyterapie je metoda spočívající v zavádění radioaktivních zdrojů přímo do nádoru nebo do jeho bezprostředního okolí. Hlavní výhodou 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. Brachyterapie má v léčbě nádorů dutiny ústní dlouhou tradici s dobrými výsledky. Je to však vysoce specializovaná metoda, která vyžaduje úzkou spolupráci maxilofaciálního chirurga a radiačního onkologa. 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 5letou lokální kontrolu srovnatelnou s chirurgickou léčbou a benefitem lepšího funkčního výsledku, především eliminací dysfagie a poruch artikulace (5, 6). Pooperační brachyterapie je rovněž indikována v přítomnosti nepříznivého histopatologického nálezu jako alternativa zevní radioterapie (7).

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 (8).

Nejvíce zkušeností s brachyterapií v léčbě nádorů dutiny ústní bylo zatím získáno s brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem (LDR), tj. 0,5 Gy/hod. Při této metodě byly iridiové zářiče zaváděny do tumoru manuálně. Od 90. let 20. století byla na většině brachyterapeutických pracovišť, včetně všech pracovišť v České republice, nahrazena LDR brachyterapie automatickými afterloadingovými přístroji s vysokým dávkovým příkonem (HDR), tj. větším než 12 Gy/hod. Zdroj záření, kterým je obvykle zrno iridia <sup>192</sup>Ir, je zaveden

automaticky do aplikátoru umístěného do nádoru (afterloading). Tato technika zvyšuje radiační ochranu personálu a zkracuje dobu ozáření. V porovnání s LDR brachyterapií má HDR brachyterapie vyšší biologický efekt na zdravé pozdně reagující tkáň než na tumor. Důsledkem je horší poměr mezi dávkou nutnou k vyléčení nádoru a dávkou vedoucí ke komplikacím, což 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 brachyterapie pro cervikální karcinom. Přejít z LDR na HDR je však 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 na normální tkáň.

Byla již publikována řada studií o HDR brachyterapii nádorů dutiny ústní i jejich metaanalýza (9). Většina těchto studií však obsahovala nízké počty pacientů a používala velmi proměnlivá frakcionační schémata. V důsledku toho pokládáme naše znalosti proměnných, predikujících lokální recidivy a regionální relapsy, za nedostatečné.

Je dobře známo, že hlavními klinickými rizikovými faktory pro uzlinový relaps jsou tloušťka tumoru a jeho ulcerativní růst, další možné prognostické faktory však byly zkoumány mnohem méně. V rámci našeho sledování potenciálních molekulárně biologických prediktorů efektu brachyterapie u pacientů s nádory dutiny ústní jsme hodnotili možný prediktivní význam vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

#### **4 Cíle disertační práce**

Cílem disertační práce bylo zhodnotit výsledky HDR brachyterapie v léčbě karcinomů dutiny ústní ve vlastním souboru pacientů.

Byla též sledována kontrola nádorové choroby a výskyt akutních a pozdních komplikací protinádorové léčby.

Byla testována možnost využití některých klinických a molekulárně biologických prognostických faktorů v předpovědi terapeutického efektu pooperační brachyterapie.



## 5 Materiál a metodika

Strategii léčby (chirurgická léčba, radioterapie, kombinovaná léčba) u pacientů s nádory dutiny ústní ve FN Hradec Králové stanovuje multidisciplinární tým. Rozhodovací proces vychází z mezinárodních doporučení (10), 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 lymfangioinvasze 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 r. 2002 do r. 2015 bylo k pooperační brachyterapii nebo ke kombinaci zevního ozaření a brachyterapie indikováno 49 pacientů s časnými nádory jazyka nebo dutiny ústní. Celkem 30 pacientů bylo léčeno pooperační HDR brachyterapií bez zevního ozařování. Všichni pacienti podstoupili fyzikální vyšetření, rtg plic a CT hlavy a krku. Charakteristiky těchto pacientů ukazuje Tab. 1.

Chirurgická léčba byla limitována na excizi makroskopického tumoru, nebyly užity laloky nebo kožní štěpy. Disekce krčních mízních 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 činil 56 dní (29 – 92 dní). Ozařování bylo zahájeno první nebo druhý den po implantaci vodičů pro brachyterapii.

Brachyterapie byla prováděna v celkové anestézii. Užita byla technika plastických 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.

**Tab. 1:** Charakteristika souboru pacientů.

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

U všech pacientů bylo aplikováno 18 frakcí s jednotlivou dávkou 3 Gy 2x denně, v intervalu minimálně 6 hodin mezi frakcemi. Použití nízké dávky na jednotlivou frakci je v souladu s doporučeními Americké společnosti pro brachyterapii (11). 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 tkáni.

Do r. 2004 (prvních 6 pacientů) byla lokalizace afterloadingových katetrů prováděna pomocí ortogonálních rentgenových snímků 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 mandibuly jako kritického orgánu a precizní určení polohy brachyterapeutických katetrů na plánovacím

systému BrachyVision planning system (Varian Medical Systems, Plo Alto, USA). Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval reziduum 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  $< 2\text{Gy}/1\text{cm}^3$ . 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. Pro vyjádření kvality ozařovacího plánu jsme 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/MC (8). Tyto veličiny byly odečteny z dávkově objemových histogramů (DVH) pro danou aplikaci.

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

Expres VEGF byla analyzována z parafinových bločků nádorové tkáně. Z parafinových bločků byly získány řezy tloušťky 4  $\mu\text{m}$ , 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 Histoprocessoru (RHS) v mikrovlnném vakuu (Milestone Srl, Sorisole, Itálie) při pH 6,0 a 120  $^{\circ}\text{C}$  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 zbarvení buněčné cytoplasmy bylo interpretováno jako pozitivita.

Expres VEGF byla bodována v 10% vzestupech jako procento pozitivních nádorových buněk. Expres byla hodnocena ve 3 mikroskopových polích s velkým zvětšením (x10 okulár, x40 objektiv; pole 1,23  $\text{mm}^2$ ) v oblasti tumoru, kde byla detekována nejvyšší expres při menším zvětšení (x10 okulár a x4 objektiv; pole 30,20  $\text{mm}^2$ ). 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 zbarvení 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.

Kontrolní vyšetření se prováděla v tříměsíčních intervalech. Skládala se z klinického vyšetření a z ultrazvukového vyšetření krku. RTG plic bylo prováděno jedenkrát ročně.

Pacienti byli dotazováni na xerostomii a polykací obtíže. Medián doby sledování činil 40 měsíců (6 - 145).

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, resekcčních 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 činil 7 (3 - 10). Minimální dávka na nádor (MTD) byla 54 Gy v 18 frakcích a pokrývala alespoň 90 % cílového objemu. Medián objemů pokrytý MTD byl 12,8 cm<sup>3</sup> (10,3 - 31,0). Medián V150 byl 6,9 cm<sup>3</sup> (1,2 - 30,7). Medián HI činil 66 % (43 - 86%).

Klinické nálezy jsou sumarizovány v Tab. 2.

**Tab. 2:** Klinické výsledky.

Izolované lokální recidivy 3x	1 vyřešená záchrannou 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)

Izolované lokální recidivy se vyskytly celkem 3x 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 dysplazie. 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 mízní uzliny v 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 a konkomitantní chemoterapie. Všichni tři pacienti, u nichž byla použita technika radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), jsou naživu a bez relapsu onemocnění.

Pravděpodobnost 5leté LC, NC, DFS, DFS po záchranné léčbě a OS činila pořadě 85,4 %, 69,2 %, 65,4 %, 75,6 % a 73 %. Faktory se statisticky významným vlivem na výsledky léčby v log rank testu a Coxově regresní analýze jsou prezentovány v Tab. 3. Log rank test a univariantsní 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 multivariantsní 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.

U všech pacientů se vyvinula po brachyterapii akutní mukositida 2. stupně, která se zhojila do 2 měsíců od léčby. Osteoradionekróza mandibuly se objevila po 2 letech od ukončení brachyterapie pouze u prvního pacienta, ozařovaného bez stínění mandibuly, byla vyřešena sekvestrotomií. Postradiační nekróza měkkých tkání se vyskytla ve 2 případech. U jednoho pacienta k ní došlo 1 rok po brachyterapii, a to po stomatologické intervenci s poraněním sliznice jazyka. Ve druhém případě se nekróza objevila za 18 měsíců po brachyterapii. Vysvětlením v tomto případě může být nízký HI dávkové distribuce brachyterapie (0,43). Nekróza se v obou případech zhojila při konzervativním ošetřování.

Pacienti po brachyterapii netrpěli hyposalií a xerostomií, poruchami polykání, poruchami řeči, ani postradiační fibrózou měkkých tkání krku.

**Tab. 3:** Faktory se statisticky významným vlivem na výsledky léčby.

Test	LC	NC	DFS	DFS po záchranné léčbě	OS
<i>Log rank test</i>	Bez signifikantních výsledků	<p><b>T2-T1 stadium</b> (p = 0.005, HR 6.20, 95% CI 1.08 - 35.63)</p> <p><b>Invaze &gt;5 vs. ≤5 mm</b> (p = 0.026, HR 4.21, 95% CI 1.04 - 17.05)</p> <p><b>Invaze &gt;10 vs. ≤10 mm</b> (p = 0.001, HR 6.71, 95% CI 1.11 - 40.38)</p>	<p><b>T2-T1 stadium</b> (p = 0.014, HR 4.33, 95% CI 0.85 - 21.95)</p> <p><b>Invaze &gt;5 vs. ≤5 mm</b> (p = 0.042, HR 3.03, 95% CI 0.82- 11.24)</p> <p><b>Invaze &gt;10 vs. ≤10 mm</b> (p &lt; 0.00001, HR 11.64, 95% CI 1.03 - 132.43)</p>	<p><b>Invaze &gt;10 vs. ≤10 mm</b> (p = 0.01, HR 5.25, 95% CI 0.53 - 51.56)</p>	<p><b>Invaze&gt;10 vs. ≤10 mm</b> (p = 0.038, HR 3.85, 95% CI 0.69 - 21.38)</p> <p><b>Lokální recidiva</b> (p = 0.0009, HR 7.76, 95% CI 1.26 - 47.74)</p> <p><b>Uzlinový relaps</b> (p = 0.0001, HR 12.15, 95%CI 2.14 – 69.18)</p> <p><b>Lokoregionální relaps</b> (p = 0.0001, ne HR)</p>
<i>Coxova regresní analýza univariantní</i>	<p><b>Grade</b> (p = 0.029, RR 4.26, 95% CI 1.16 - 15.68)</p>	<p><b>Invaze</b> (p = 0.001, RR 1.20, 95% CI 1.07 - 1.35)</p> <p><b>VEGF intenzita</b> (p = 0.042, RR 5.52, 95% CI 1.06 - 28.78)</p>	<p><b>Invaze</b> (p = 0.001, RR 1.2, 95% CI 1.08 - 1.35)</p> <p><b>Grade</b> (p = 0.013, RR 3.16, 95% CI 1.27 - 7.85)</p> <p><b>VEGF intenzita</b> (p = 0.049, RR 3.82, 95% CI 1.01 - 14.49)</p>	<p><b>Grade</b> (p = 0.026, RR 3.35, 95% CI 1.15 - 9.74)</p> <p><b>VEGF intenzita</b> (p = 0.012, RR 12.16, 95% CI 1.73 - 85.13)</p>	<p><b>Grade</b> (p = 0.038, RR 3.15, 95% CI 1.06 - 9.32)</p> <p><b>VEGF intenzita</b> (p = 0.023, RR 5.40, 95% CI 1.25 - 23.25)</p>
<i>Coxova regresní analýza multivariantní</i>	<p><b>Grade</b> (p = 0.03)</p>	<p><b>Invaze</b> (p = 0.015)</p>	<p><b>Invaze</b> (p = 0.01)</p> <p><b>Grade</b> (p = 0.05)</p>	<p><b>VEGF intenzita</b> (p = 0.04)</p>	<p><i>Bez signifikantních výsledků</i></p>

LC = lokální kontrola; NC = nodální kontrola; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; HR = Cox-Mantel hazard ratio; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval; VEGF = vascular endothelial growth factor.

## 7 Diskuse

Brachyterapie zůstává přes veškeré technologické pokroky zevního ozařování nejšetrnějším typem léčby ionizujícím zářením. LDR brachyterapie již získala pevné místo v léčbě nádorů dutiny ústní. Z důvodů radiohygienických však 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 diferenciacie nádoru a hloubky invaze a přinášejí nové poznatky ohledně prognostické hodnoty exprese VEGF.

Studii s HDR brachyterapií nádorů dutiny ústní bylo publikováno několik (Tab. 4). Počty hodnocených pacientů jsou 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. 4:** Studie pojednávající o HDR brachyterapii u pacientů s nádory dutiny ústní.

<b>Autor</b>	<b>Frakcionace</b>
Umeda et al (12)	9 - 10 x 6 Gy
Lau et al (13)	7 x 6,5 Gy
Inoue et al (14)	10 x 6 Gy
Yamazaki (15)	8 - 10 x 6 Gy
Matsumoto (16)	10 x 5 Gy
Dixit et al (17)	20 x 3 Gy
Kakimoto et al (18)	10 x 6 Gy
Leung et al (19)	10 x 5,5 – 6 Gy
Yu et al (20)	50 Gy zevní RT + 10 x 3 Gy BT
Guinot et al (21)	10 - 11 x 4 Gy 2x denně 50 Gy zevní RT + 9 x 3 Gy BT 2x denně



Inoue et al (14) a Yamazaki et al (15) provedli randomizované studie porovnávající výsledky LDR a HDR brachyterapie. LC s HDR brachyterapií byla 92 % (Inoue) a 84 % (Yamazaki) 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 (9). Autoři došli k závěru, že HDR brachyterapie je srovnatelná s LDR brachyterapií a může se stát rutinní metodou léčby orálního karcinomu. Autoři však zdůrazňují nezbytnost dalších klinických studií k nalezení optimálního frakcionačního schématu.

Na našich pracovištích jsme se rozhodli pro použití malých jednotlivých frakcí s dávkou po 3 Gy, a to na základě doporučení Americké brachyterapeutické společnosti (11). 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 (22). Do studie jsme zařadili 8 pacientů s karcinomem jazyka léčených pooperační intersticiální brachyterapií na našem pracovišti. U těchto pacientů jsme vytvořili diferenciální a kumulativní dávkově 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 mukositu, pozdní postradiační slizniční vřed a pro osteoradionekrózu mandibuly. Porovnávali jsme LDR 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 (23). K statickému vyhodnocení byl využit dvoustranný Studentův test. Pro pooperační HDR brachyterapii 18 x 3 Gy bylo riziko akutní mukosity a postradiačního vředu měkkých tkání 1,48x a 1,66x vyšší v porovnání s LDR brachyterapií. Riziko osteoradionekrózy bylo nulové pro oba typy brachyterapie. Pro frakcionaci 10 x 6 Gy bylo riziko akutní mukosity, nekrózy měkkých tkání a osteoradionekrózy 1,3x, 3,44x a 13,18x vyšší v porovnání s LDR brachyterapií. Všechny tyto rozdíly byly statisticky signifikantní. Naše radiobiologická studie podpořila hypotézu, že pooperační HDR brachyterapie má vyšší riziko pozdních komplikací v porovnání s LDR brachyterapií pro tutéž TCP, a že 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 využitím pooperační HDR brachyterapie u časných stádií orálního karcinomu je vysoká, mezi 84 % a 87 % za 5 let (14, 15). Ve studii Guinotově (21) na 50 pacientech léčených samostatnou pooperační HDR brachyterapií nebo HDR brachyterapií kombinovanou se zevní radioterapií činila 3letá LC 87 %. Je zajímavé, že u 17 pacientů s časnými tumory léčenými samostatnou pooperační HDR brachyterapií byla tříletá lokální kontrola 100 %. Aikiyama et al (24) v poslední době publikovali dvouletou LC 82 % u 18 pacientů léčených dávkou 54 Gy v 9 frakcích aplikovaných během 7 dní.

U pooperační brachyterapie pro časně nádory jazyka a spodiny ústní s těsnými nebo pozitivními okraji činila v Lapeyerově studii (25) 2letá LC 88.5 % s plateau dosaženým po 23 měsících, a ve studii Grabenbauerově (41) 5letá LC 89 %. Tyto výsledky korespondují s pětiletou LC 85,4 % v naší studii, která je přijatelná. V naší studii vyšší grade nádoru koreloval s horší LC v Coxově regresní univariantsní a multivariantsní analýze. Na rozdíl od jiných studií (26) 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 % (27). Ve studii Fujitově (26) mělo regionální metastázy 36 ze 127 (28 %) pacientů s T1-T2N0 nádory jazyka léčenými samostatnou pooperační brachyterapií a 58 % z nich bylo vyléčeno záchrannou krční disekcí. Inoue (14) uvedl uzlinové relapsy u 24 % pacientů léčených samostatnou pooperační HDR brachyterapií. Ve velké studii publikované Nakagawou et al (21) 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 pooperační brachyterapie a zevní radioterapie zahrnující elektivní ozáření celého krku. Naproti tomu Guinot et al (21) udává pouze 15 % uzlinových metastáz ve skupině pacientů léčených pooperační HDR brachyterapií a zevním ozářením. Ve studii Matsumotově (16) 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 (25, 21). Záchranná léčba krčních relapsů je však úspěšná pouze u 50 % pacientů (5). Z tohoto důvodu a také na základě vlastních zkušeností a studia publikované literatury (29) indikujeme na

našem pracovišti 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 (30). Dáváme přednost krční disekci před radioterapií, protože LC je s kombinací brachyterapie a zevní radioterapie horší než při použití brachyterapie samotné; navíc užití samotné disekce umožňuje vyvarovat se vedlejších účinků zevního ozařování.

Negativní prognostické faktory spojené s NC v naší studii - T stádium, hloubka invaze – jsou dobře dokumentovány v literatuře. Méně je 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 našlo souvislost exprese VEGF s lymfangiogenezí a vyšším rizikem metastáz u nádorů dutiny ústní (31, 32). Studie provedená autory Seki et al (33) svědčila pro asociaci silné exprese VEGF se špatnou prognózou i u pacientů s časnými orálními karcinomy bez vaskulární invaze. Podobný výsledek jsme pozorovali v naší pilotní studii (34).

Prognostický význam VEGF se potvrdil po rozšíření našeho souboru na finální počet 30 pacientů. V univariantní 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 multivariantní 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, která se při adekvátním lokálním ošetřování se zhojí do 6 - 8 týdnů.

Incidence pozdních středních až závažných komplikací (nekróza měkkých tkání nebo mandibulární osteoradionekróza) činila v naší studii 10 %. Většina publikovaných studií s LDR brachyterapií a HDR brachyterapií udává pozdní toxicitu mezi 6 % a 30 % (Tab. 5).

Riziko postradiační komplikací závisí na objemu ozařovaných tkání a na HI, který by měl optimálně být větší než 65 %. Toho lze dosáhnout precizní geometrií zavedených afterloadingových katetrů, tj. v přísně paralelních a ekvidistantních liniích (35). Použití oloveného stínění mandibuly je účinnou prevencí osteoradionekrózy, jak vyplývá i z našich zkušeností.

Za hlavní přínos kombinace chirurgického odstranění tumoru doplněného pooperační HDR brachyterapií lze považovat zachování lepšího stavu okolních vitálních tkání, výrazně

ovlivňujících celkové zdraví a další život pacientů. Pacienti po této léčbě netrpí xerostomií, nemají poruchy polykání a výslovnosti, nevyvíjí se postradiační fibróza měkkých tkání krku.

**Tab. 5:** Výskyt pozdních komplikací ve studiích s LDR a HDR BT.

<b>Autor</b>	<b>LDR</b>	<b>HDR</b>	<b>Nekróza měkkých tkání</b>	<b>Osteoradionekróza</b>
Guinot (21)		+	16 %	4 %
Inoue (14)	+	+	4 % v obou skupinách	0 % LDR 8 % HDR skupina
Matsumoto (16)		+	23 %	0
Yamazaki (15)	+	+	3 % LDR. 2 % HDR	3 % LDR 2 % HDR
Akiyama (24)		+	3 %	6 %
Abdalmear (35)	+		26 %	4 %
Lapeyre (25)	+		13 %	6 %
Mazon (5)	+		16%	12%

Určitým negativem naší studie je limitovaný počet sledovaných jedinců. Avšak většina pacientů přicházejících na naše pracoviště již má lokálně pokročilé onemocnění. Incidence T1-T2N0 nádorů jazyka a spodiny ústní v královéhradeckém regionu (cca 500 000 obyvatel) činí pouze 3 nové pacienty ročně.

## **8 Závěr**

Pooperační HDR brachyterapie 18 x 3 Gy 2x denně je bezpečnou součástí komplexní léčby časného karcinomu dutiny ústní s dobrou LC.

T stádium, hloubka invaze a intenzita VEGF jsou signifikantními prognostickými faktory pro lokoregionální kontrolu.

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

V porovnání se zevní radioterapií HDR brachyterapie redukuje objem ozářených zdravých tkání asociovaný s akutními (mukositida nebo dysfagie) a chronickými (fibróza, nekróza, xerostomie, kontraktury) komplikacemi a následky.

## 9 Literatura

1. Whitehurst JO, Droulias CA. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing survival. *Arch Otolaryngol* 1977;103:212-215.
2. Spiro R, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the mobile tongue. Treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 1971;122:717-710.
3. 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.
4. Hung SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:233-240.
5. Mazon JJ, 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.
6. 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.
7. 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 Onkol* 2001;177:338-344.
8. Mazon 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.
9. Liu Z, Huang S, Zhang D. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer – a meta-analysis of clinical trials. *PloS One* 2013;8:1-6.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. [online]. 12.06.2016 [cit. 2016-06-12]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
11. Nag S, Cano ER, Demans BJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high dose rate brachytherapy for head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1190-1198.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 clinical oncology* 2013;43:1012-1017.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Matula P, Končík J, Jutka K, et al. Modelling of dose volume tolerance of normal tissues. *Acta Chemotherapeutica* 2008;17:80-95.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, et al. 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. *Cancer* 2013;119:1168-1176.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Petera J, Sirak I, Tuček L, et al. Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. *Personalized medicine* 2012;9:879-887.
35. Abdalmear MM, Tomita M, Shibuya H. Long term results of brachytherapy in early mobile tongue cancer with 10 year minimal follow up. *Anticancer Res* 2013;33:317-324.



## 10 Přehled publikační činnosti autora

*A/ Původní práce v časopisech s IF.*

1. Laco J, Sieglova K, Vosmikova H, Dundr P, Nemejcova K, Michalek J, Celakovsky P, Chrobok V, Mottl R, Mottlova A, Tucek L, et al. The presence of high-risk human papillomavirus (HPV) E6/7 mRNA transcripts in a subset of sinonasal carcinoma is evidence of involvement of HPV in its etiopathogenesis. *Virchows Arch* 2015;467:41-45. **IF 2.61.**
2. Celakovsky P, Kalfert D, Smatanova K, Tucek L, et al. Bacteriology of deep neck infections: analysis of 634 patients. *Austr Dent J* 2015;60:212-215. **IF 1.27.**
3. Petera J, Sirak I, Laco J, Kasaova L, Tucek L, Dolezalova H. High dose rate brachytherapy in early oral cancer with close or positive margins. *Brachytherapy* 2015;14:77–83. **IF 2.09.**
4. Celakovsky P, Kaflert P, Tucek L, et al. Deep neck infection: risk factors for mediastinal extension. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 2014;271:1679–1683. **IF 1.55.**
5. Hejsek L, Kana V, Rozsival P, Dusova J, Stepanov A, Travnicek P, Tucek L. Total avulsion of the eye globe with an injury of the chiasm - a case report. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2014;77:510–514. **IF 0.165.**
6. Laco J, Sirak I, Tucek L, et al. Predictive clinicopathological factors and immunohistochemical markers of locoregional control in patients with early-staged tongue cancer treated by brachytherapy. *Virchows Archiv* 2013;463:175–176. **IF 5.11.**
7. Petera J, Sirak I, Tucek L, et al. Predicting factors for locoregional failure of high dose rate brachytherapy for early stage oral cancer. *Personalized Med* 2012;9:879–887. **IF 1.5.**
8. Laco J, Nekvindova J, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. Biologic importance and prognostic significance of selected clinicopathological parameters in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, with emphasis on smoking, protein p16 (INK4a) expression and HPV status. *Neoplasma* 2012;59:396–408. **IF 1.26.**
9. Laco L, Ryska A, Celakovsky P, Dolezalova H, Mottl R, Tucek L. Chronic sclerosing sialadenitis as one of the immunoglobulin G4-related diseases: a clinicopathological study of six cases from Central Europe. *Histopathology* 2011;58:1157-1163. **IF 3.08.**
10. Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. The role of high risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Archiv* 2011;458:179–187. **IF 4.57.**
11. Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. High risk human papillomavirus infection and p16INK4a protein expression in oral and

oropharyngeal cancer in non-smoking and non-alcoholic patients. *Virchows Archiv* 2009;455:329–329. **IF 4.3.**

12. Petera J, Dolezal M, Jirousek Z, Tucek L, et al. High dose rate brachytherapy in the treatment of oral cancer - the preliminary one institution experience. *Neoplasma* 2006;53:232–236. **IF 1.25**

*B/ Původní práce v ostatních časopisech.*

1/ Dolezalova H, Zemek J, Tucek L. Deep neck infections of odontogenic origin and their clinical significance. A retrospective study from Hradec Kralove, Czech Republic. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2015;58:86–91.

2/ Atanasová L, Laco J, Tuček L, Slezák R. Pyogenní granulom ústní sliznice v dokumentaci Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové. *LKS* 2014;4:80–84.

3/ Nováková V, Slezák R, Laco J, Tuček L, Ryška A. Dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice a rtu v dokumentaci Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové v letech 1988-2008. *Prakt. zubní Léč.* 2012;2:24-32.

4/ Tucek L, Petera J, Sirak I, et al. Hyperfractionated high dose rate brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011;16:243-247.

5/ Tuček L, Kočí Z, Kárová K, Doležalová H, Suchánek J. The osteogenic potential of human non differentiated and pre-differentiated mesenchymal stem cells combined with an osteoconductive scaffold – early stage healing. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2017, Vol. 60, No. 1, ISSN 1211-4286 print, 1805-9694 online.

*C/ Kazuistická sdělení*

1/ Laco J, Šimáková E, Slezák R, Tuček L, Mottl R, Špaček J, Ryška A. Low grade myofibroblastic sarcoma of tongue: A case report. *Čes.-slov. Patol. Soudní Léč.* 2006;3:150–153.

2/ Laco J, Šimáková E, Slezák R, Tuček L. Extrapleurální solitární fibrózní tumor napodobující laterální krční cystu. *Čes.-slov Patol Soudní Léč* 2007;2:68–72.

3/ Tuček L, Doležalova H, Laco J, Leško D. Epulis congenita. *LKS* 2012;22:164-166.

4/ Laco J, Kamaradova K, Mottl R, Mottlova A, Dolezalova H, Tucek L, et al. Plasma cell granuloma of the oral cavity - a mucosal manifestation of immunoglobulin G4-related disease or a mimic? *Virchows Arch.* 2015;466:255-263. **IF 2.61.**

*D/ Kapitoly v monografiích*

Petera J, Vošmik M, Tuček L. Nechirurgická léčba karcinomu rtu a dutiny ústní (kap. 23). In: Smilek, P., Plzák, J., Klozar, J. a kol.: Karcinomy dutiny ústní a hltanu. Tobiáš, Havlíčkův Brod 2015, 1. vyd., s. 106-131. ISBN 978-80-7311-153-3.

*E/ Abstrakta publikovaná v zahraničních sbornících*

1/ Slezák R, Šembera M, Radochová V, Tuček L. The need for dental care among HIV-positive individuals in East Bohemia, Czech Republic. The 7<sup>th</sup> World Workshop on Oral Health & Disease in AIDS. 6 – 9 Nov 2014, Hyderabad, India. Abstracts, s. 138.

2/ Laco J, Sirak I, Tucek L, et al. Predictive clinicopathological factors and immunohistochemical markers of locoregional control in patients with early-staged tongue cancer treated by brachytherapy. Virchows Archiv 2013;463:175–176. **IF 5.11.**

3/ Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. High risk human papillomavirus infection and p16INK4a protein expression in oral and oropharyngeal cancer in non-smoking and non-alcoholic patients. Virchows Archiv 2009;455:329–329. **IF 4.3.**