

Vliv vybraných faktorů na rozvoj toxicity radioterapie u pacientů s karcinodem laryngu

Zdeňka Pechačová¹, Tomáš Kořínek^{2,3}, Radka Lohynská⁴, Tereza Drbohlavová¹, Miloslav Pála¹

¹Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Státní ústav radiační ochrany, v. v. i., Praha

³Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁴Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Úvod: Radioterapie je jedna z nejúčinnějších modalit onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem toxicity. Riziko rozvoje nežádoucích účinků je možné modelovat pomocí radiobiologických analýz. **Soubor pacientů a metody:** V souboru 189 pacientů léčených (chemo)radioterapií pro karcinom laryngu v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v letech 2009–2018 byla analyzována data radiobiologickými nástroji na podkladě modelu Lyman-Kutcher-Burman s využitím umělé inteligence.

Výsledky: Byl potvrzen signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj nežádoucích účinků radioterapie. Konkrétně byl popsán vliv TNM statusu, klinického stadia, komorbidit, klinických parametrů, faktorů životního stylu a dávkového zatížení rizikových struktur (příušní žlázy, jazyk, sliznice tváře) na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. **Závěr:** Radiobiologické analýzy potvrdily v našem souboru pacientů signifikantní vliv různorodých faktorů na rozvoj toxicity radioterapie. Radiobiologické modelování přináší hlubší vhled do mechanismů rozvoje nežádoucích účinků a do budoucna by mohlo přispět k individualizaci léčebných postupů a dosažení maximálního přínosu pro pacienty.

Klíčová slova: karcinom laryngu, radioterapie, chemoradioterapie, nežádoucí účinky, radiobiologie.

Influence of selected factors on the development of radiotherapy toxicity in patients with laryngeal cancer

Background: Radiotherapy is one of the most effective modalities of cancer treatment, but its application is burdened by the risk of toxicity. The risk of adverse effects can be modelled using radiobiological analyses. **Patients and methods:** In a cohort of 189 patients treated with (chemo)radiotherapy for laryngeal cancer at the Institute of Radiation Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Bulovka University Hospital between 2009–2018, data were analysed using radiobiological tools based on the Lyman-Kutcher-Burman model with the use of artificial intelligence.

Results: Significant influence of patient-side characteristics, tumour attributes and radiation plan parameters on the development of adverse effects of radiotherapy was confirmed. In particular, the influence of TNM status, clinical stage, comorbidities, clinical parameters, lifestyle factors and the doses to organs at risk on the extent of acute and late toxicity was described. **Conclusion:** Radiobiological analyses confirmed a significant influence of various factors on the development of radiotherapy toxicity in our cohort of patients. Radiobiological modelling provides a deeper insight into the mechanisms of adverse effects development and could contribute in the future to individualize treatment and achieve maximum benefit for patients.

Key words: laryngeal cancer, radiotherapy, concurrent chemoradiotherapy, adverse effects, radiobiology.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBUl, 00064211).

Cit. zkr.: *Onkologie*. 2025;19(4):182-188

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.034>

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 4. 2025

MUDr. Zdeňka Pechačová, Ph.D.

zdenka.pechacova@bulovka.cz

Úvod

Radioterapie představuje jednu z nejúčinnějších modalit onkologické léčby, kdy je aplikováno ionizující záření za účelem léčby nádoru. Přibližně polovina pacientů napříč onkologickými diagnózami potřebuje léčbu zářením v různých fázích průběhu onemocnění (1). Z důvodu rizika šíření nádorových buněk do okolních tkání bývá do cílových objemů zahrnut i lem okolní zdravé tkáně a k zatížení okolních struktur přispívá také rozptýlené záření. Změnám ve zdravých tkáních v blízkosti ozařovaného objemu se tedy nelze při radioterapii zcela vyhnout a použití této léčebné modality je vždy spojeno s jistým rizikem toxicity.

Nežádoucí účinky radioterapie rozlišujeme dle časového vztahu k provedení léčby na akutní, projevující se v průběhu ozařování a do tří měsíců po léčbě, a pozdní, které se rozvíjejí v odstupu měsíců nebo let po léčbě. Akutní toxicita je rozdělována podle rozsahu projevů na systémovou (únava, nechutenství, odchylky krevního obrazu) a lokální dle ozařované lokality – radiodermatitida, alopecie, mukozitida, ztráta chuti, xerostomie, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy vznikají ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, kde jsou buňky hierarchicky uspořádány dle stupně diferenciace – z kmenových buněk se vyvíjejí diferencované buňky (např. epitelová nebo hematopoetická tkáň) (2). Pozdní toxicita po radioterapii se rozvíjí s odstupem měsíců nebo let a představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny, které se v průběhu času zhoršují a výrazně narušují kvalitu života – proto je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie. Projevy vznikají na podkladě změn v parenchymu, poruch pojivové tkáně (fibroprodukce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy (1, 2). Ve tkáních zodpovědných za rozvoj pozdních nežádoucích účinků se neodlišují proliferující a funkční buňky; buňky mohou zastávat tyto role dle okolností (vazivová nebo nervová tkáň). Pozdní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet buď v důsledku přechodu akutní toxicity do chronických změn (konsekvenční pozdní změny) nebo přímo na podkladě ex-

pozice tkání ionizujícímu záření – generické pozdní změny, které nesouvisí s akutní toxicitou (3).

Nežádoucí účinky ozařování vznikají na podkladě různých patofyziologických mechanismů (2, 3, 4) a jejich závažnost je ovlivněna množstvím biologických a klinických faktorů, dále aplikovanou dávkou, časovými parametry léčby zářením (5), velikostí ozařovaného objemu, radiomickými charakteristikami nebo individuální radiosenzitivitou (1, 2, 6).

Na podkladě těchto parametrů je možné modelovat riziko rozvoje nežádoucích účinků radioterapie (1, 2). Je k dispozici řada radiobiologických nástrojů – projekt QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (7, 8) jako základní vstup pro plánování léčby a splnění dávkových limitů, modelování na podkladě EUD (ekvivalentní uniformní dávka), NTCP (Normal Tissue Complication Probability) a modely využívající metody umělé inteligence (AI – Artificial Intelligence) (1, 2, 4). Prediktivní modely mohou prohloubit pochopení toxicity radioterapie a do budoucna by měly přispět k individualizaci léčebného přístupu za účelem dosažení maximálního přínosu a minimalizace toxicity léčby.

NTCP modely predikují pravděpodobnost vzniku komplikace na základě dávek z DVH (Dose Volume Histogram). Pokud jsou do radiobiologických modelů zahrnuty i biologické ukazatele, je možné dosahovat lepší predikční schopnosti NTCP modelování (9, 10). Moderní radiobiologické nástroje s využitím AI umožňují využití heterogenních dat k predikci individuální pravděpodobnosti toxicity po záření – klinické údaje, kvalitativní parametry z 3D dávkové distribuce (dosimické znaky), biologické znaky, konturace a anatomické 3D charakteristiky struktur na snímcích zobrazovacích metod (radiomické znaky) (11–13).

Skupina autorů, která se dlouhodobě věnuje vyhodnocování toxicity radioterapie nádorů hlavy a krku (14), vyvinula nástroj na podkladě NTCP modelů pro individuální predikci rizika toxicity (15) nazvaný Comprehensive Individual Toxicity Risk (CITOR). Je postaven na vyhodnocení charakteristik pacienta, tumoru i léčby v souboru

750 pacientů a externě validován na souboru 395 pacientů. Kalkulátor CITOR po zadání desítek údajů konkrétního pacienta vypočítá pravděpodobnosti jednotlivých typů nežádoucích účinků v časových obdobích během léčby a sledování (15). Jedná se o rozsáhlý projekt umožňující individuální odhad NTCP a poskytující vhled do souvislostí vstupních charakteristik a parametrů léčby s rozvojem různých typů toxicity.

I přes poměrně solidní zázemí literárních podkladů na témata poradiační toxicity je k dispozici relativně málo dat mapujících vlivy faktorů na straně pacienta na rozvoj toxicity léčby zářením. Záměrem této práce proto byla identifikace prediktivních faktorů výsledků a toxicity léčby u nemocných s karcinodem laryngu na základě radiobiologických analýz podkladů z ozařovacích plánů v souboru pacientů, kteří podstoupili definitivní radioterapii pro karcinom laryngu.

Soubor pacientů a metody

Bylo provedeno retrospektivní vyhodnocení vlivu různých faktorů na výsledky léčby a toxicitu v souboru 189 pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu v Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka (ÚRO FNB) v letech 2009–2018 (16, 17).

Jednalo se o definitivní (chemo)radioterapii; do souboru tedy nebyli zahrnuti pacienti ozařovaní adjuvantně po chirurgickém výkonu. Pacienti podstoupili kurativní radioterapii dle radiologického standardu platného v daném období do celkové dávky 70 Gy ve 35 frakcích normofrakcionované. V indikovaných případech byla podávána konkomitantní chemoterapie cisplatina 1× týdně. Do souboru pacientů byli zahrnuti pacienti všech klinických stadií, tedy i pacienti s časným stadiem karcinomu laryngu, kteří byli indikováni k ozaření relativně malého objemu na larynx cíleně. Bylo tak dosaženo širšího rozmezí dávkové zátěže rizikových orgánů včetně nízkých dávek za účelem hodnocení pozdních účinků radioterapie v závislosti na dávkovém zatížení okolních struktur.

V popsaném souboru pacientů bylo dosaženo dobrého léčebného efektu při akceptovatelném profilu nežádoucích účinků léčby (16). Výsledky potvrdily statisticky signifikantní vliv komorbidit, anamnézy abúzu alkoholu

a rodinného stavu na celkové přežití pacientů, dále byl potvrzen prognostický potenciál vstupního celkového stavu, hladiny hemoglobinu a váhového úbytku (17).

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

Díky mezioborovému charakteru projektu byly ve spolupráci s radiologickým fyzikem provedeny radiobiologické analýzy parametrů ozařovacích plánů za účelem nalezení signifikantních ukazatelů a vlivu faktorů na riziko rozvoje akutní a pozdní toxicity léčby.

Kritické struktury hlavy a krku dle aktuálních doporučení pro konturaci rizikových orgánů (Organs at Risk – OaR) v oblasti hlavy a krku (18, 19) byly dle konturovacích atlasů zakresleny do plánovacích CT snímků v podskupině 103 pacientů z uvedeného souboru, u nichž jsou k dispozici kompletní podklady ozařovacích plánů v elektronickém archivu ÚRO FNB. Jednalo se o arytenoidy, sliznice tváře, příušní a podčelistní žlázy, rty, orální porce jazyka, báze jazyka, spodina dutiny ústní, konstriktory pharyngu, krikofaryngeální přechod, krční jícen, supraglottis, glottis.

Následně byly všechny kontury a parametry ozařovacích plánů exportovány pro účely radiobiologických analýz. Tyto výpočty byly prováděny v programovacím jazyce Python 3 (20) s využitím strojového učení metodou neuronových sítí. Diskrétní proměnné byly zpracovány do kontingenčních tabulek, které slouží k přehlednému zobrazení vzájemného vztahu statistických znaků a v nichž byla testována i homogenita a nezávislost – Pearsonův test – chí kvadrát test. Pro spojité proměnné byla využita analýza rozptylu (Analysis of variance – ANOVA). Zpracování dávkové distribuce z DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine – technický standard pro digitální uchovávání a přenos medicínských snímků a souvisejících informací) dávkových souborů a souborů struktur (Structure Sets) bylo provedeno v Python 3 pro získání základních i odvozených dávkových veličin pro jednotlivé definované struktury.

Všechna data byla zpracována jednak analyticky, kdy jsou hledány možné para-

metry pro predikci pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání u OaR (Organ at Risk) na podkladě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD), a statisticky, kdy byly hledány prediktivní faktory, které přispívají k rozvoji konkrétních projevů akutní i pozdní toxicity. Pro výpočet NTCP dle modelu Lyman-Kuthcer-Burman (LKB) (21, 22) jsou důležité parametry: m – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, n – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu $n = 1$ a pro sériové orgány je blízký nule, a TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozaření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou.

Výsledky

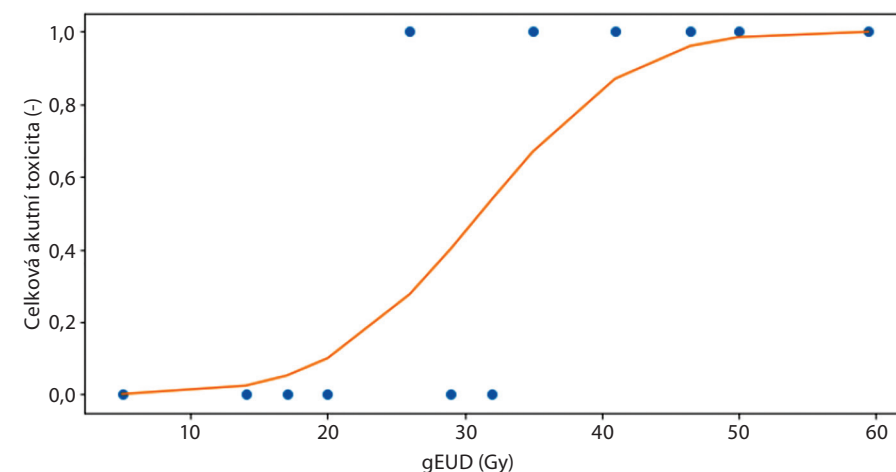
Na podkladě radiobiologických analýz byl potvrzen vztah mezi dávkovým zatížením orgánů a vznikem nežádoucích účinků a generovány křivky NTCP. Dále byly na základě statistické analýzy dat identifikovány signifikantní ukazatele rozvoje toxicity léčby.

Tab. 1. Trojice parametrů m , n , TD_{50} pro analytickou predikci projevu zdravotní komplikace v závislosti na kritické struktuře

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

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

Obr. 1. Křivka NTCP – pravděpodobnost celkové akutní toxicity v závislosti na gEUD pro příušní žlázy



Radiobiologický model pro výpočet NTCP

Radiobiologickými analýzami dat byly hledány vstupní parametry m , n a TD_{50} pro modelování pravděpodobnosti toxicity léčby (NTCP) na podkladě LKB modelu. Bylo nalezeno více dvojic rizikového orgánu a typu toxicity, u nichž byl potvrzen vztah mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností vzniku nežádoucího účinku (Tab. 1). V této tabulce jsou uvedeny trojice parametrů m , n a TD_{50} , které lze společně s hodnotou gEUD využít v LKB modelu pro predikci rizika vzniku typu toxicity.

Pomocí radiobiologických analýz s uplatněním metod AI byl proveden výpočet gEUD pro jednotlivé rizikové orgány a generovány křivky NTCP vyjadřující pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku na gEUD rizikového orgánu (Obr. 1).

Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity léčby

Byla provedena statistická analýza vlivu faktorů na straně pacienta, pokročilosti nádorového postižení a parametrů ozařovacích

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

Objem GTV (cm^3) potvrdil signifikantní vliv na pozdní toxicitu (Obr. 2), ale neměl vliv na stupeň akutní toxicity.

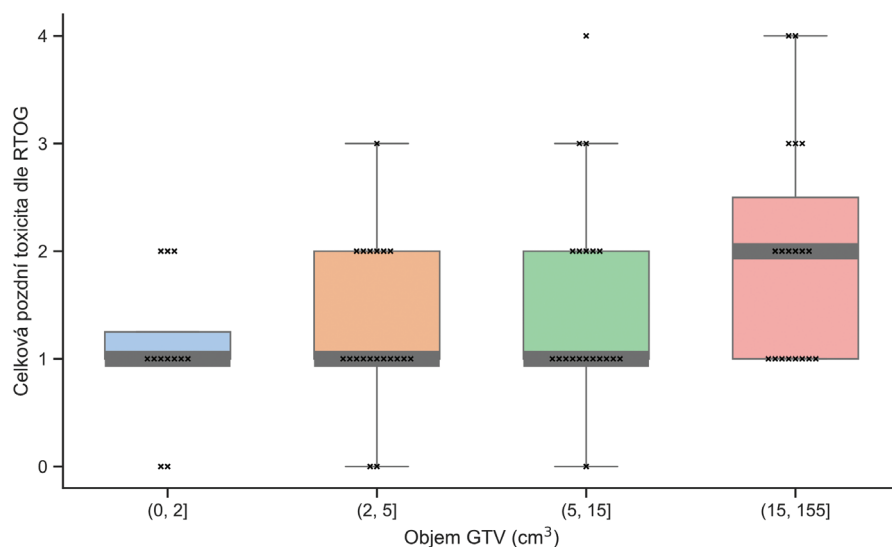
Dávkové zatížení příušních žláz, bukální sliznice a orální porce jazyka (oral tongue) vyjádřené v gEUD mělo v našem souboru pacientů signifikantní vliv na rozvoj pozdní xerostomie a slizniční toxicity (Obr. 3, 4). Vzhledem k retrospektivnímu hodnocení souboru a spojitosti mezi slizniční toxicitou a xerostomií a z toho plynoucích možných zkreslení údajů byly pro účely tohoto vyhodnocení použity informace o slizniční toxicitě a xerostomii dohromady (z každého údaje vyšší stupeň toxicity). Analýza gEUD u řady dalších orgánů ukázala významný trend v ovlivnění toxicity, který byl na hraně statistické významnosti nebo statisticky nesignifikantní.

Ukazatele na straně pacienta potvrdily statisticky signifikantní vliv na rozvoj různých typů pozdní toxicity. Výběr faktorů, jež dle Pearsonova testu prokázaly statisticky signifikantní vliv na rozvoj toxicity (Tab. 2, Obr. 5).

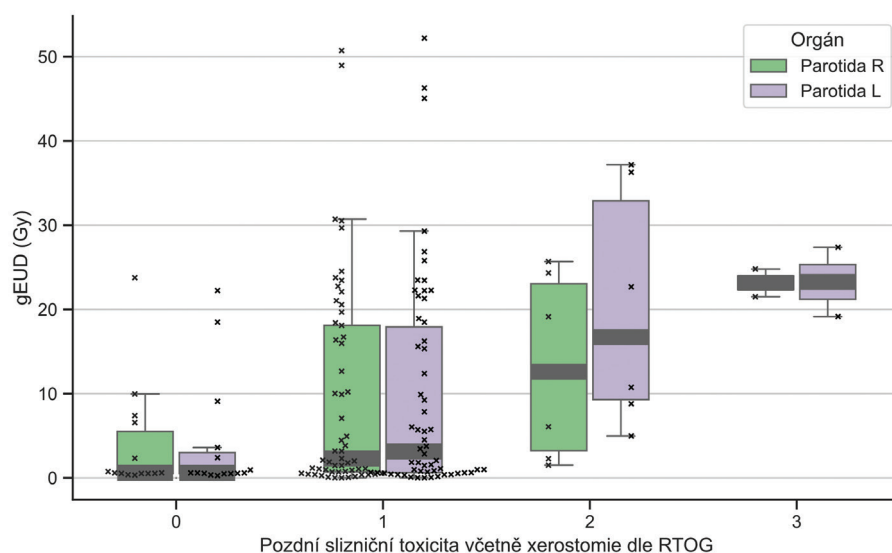
Diskuze

Kurativní (chemo)radioterapie nádorů laryngu je spojena s poměrně vysokou mírou časně toxicity v průběhu léčby i po následujících několik měsíců. Značný podíl na rozvoji obtíží pacienta má již samotná přítomnost nádorového postižení narušujícího funkčnost struktur krku, dále komorbidit i častý nikotinismus a abúzus alkoholu, přičemž zhoršení těchto příznaků v důsledku léčby zářením a přidružení vlastních projevů toxicity (chemo)radioterapie vede u podstatné části pacientů k výrazné symptomové zátěži a alteraci celkového stavu. U významného podílu pacientů dochází dále k rozvoji pozdní toxicity v podobě xerostomie, laryngeální dysfunkce nebo závažné poruchy polykání způsobující plnou nebo částečnou závislost na výživové gastrostomii. Moderní technologie a techniky radioterapie umožňují přesnější a šetrnější léčbu s nižší mírou akutních nežádoucích

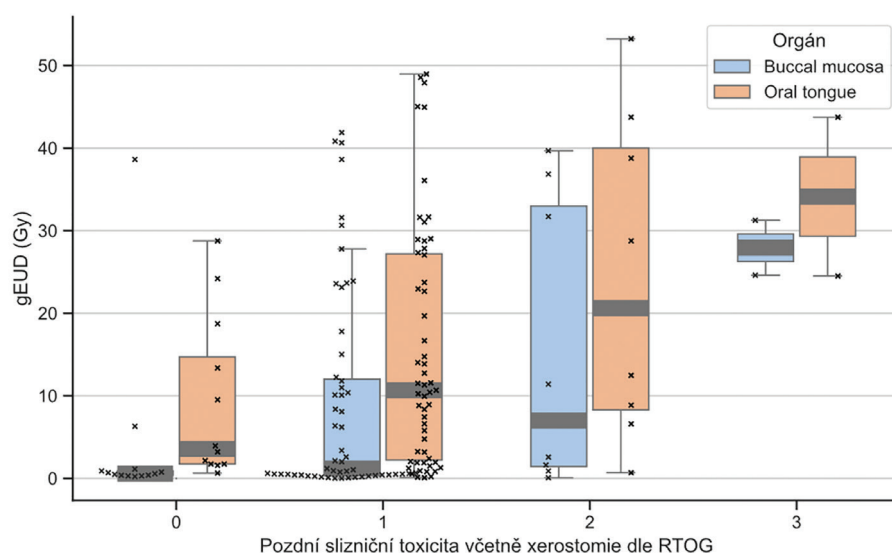
Obr. 2. Vliv objemu GTV v cm^3 (objem GTV v rozmezích: menší než 2 cm^3 , $2-5 \text{ cm}^3$, $5-15 \text{ cm}^3$, větší než 15 cm^3) na rozvoj celkové pozdní toxicity dle kritérií RTOG. Statistický test ANOVA, $p = 0,039$



Obr. 3. Vliv dávkového zatížení příušních žláz (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Parotida R: $p = 0,086$, Parotida L: $p = 0,018$



Obr. 4. Vliv dávkového zatížení bukální sliznice (Buccal mucosa) a orální porce jazyka (Oral tongue) (gEUD) na rozvoj pozdní slizniční toxicity včetně xerostomie. Statistický test ANOVA, Buccal mucosa $p = 0,043$, Oral tongue $p = 0,001$



účinků a do budoucna lze proto očekávat nižší míru pozdní toxicity léčby.

Prognostický vliv velikosti nádorového cílového objemu (gross tumour volume – GTV) byl potvrzen analýzami souborů pacientů (23). Velikost GTV v našem souboru signifikantně ovlivňovala stupeň celkové pozdní toxicity léčby (Obr. 2), vliv na léčebné výsledky nebyl analyzován.

V našem souboru pacientů potvrdilo dávkové zatížení OaR vyjádřené formou gEUD statisticky signifikantní vliv na rozvoj určitých typů toxicit (Tab. 1) (Obr. 3, 4) a pro řadu dalších OaR byl zjištěn statisticky nesignifikantní trend. Byla analyzována data v souboru přibližně 100 pacientů a údaje o toxicitě byly sbírány retrospektivně. Tyto skutečnosti mohou být příčinou některých ne zcela jednoznačných statistických výsledků. Projekt CITOR (15), v němž byl robustně potvrzen vliv dávkového zatížení OaR a dalších parametrů na straně pacienta a tumoru na stupeň různých typů toxicit, byl odvozen z rozsáhlého prospektivního sledování velkého množství standardizovaných parametrů u více než tisíce pacientů.

Faktory na straně pacienta a nádorového onemocnění potvrdily v našem souboru signifikantní vliv na některé typy toxicit (Tab. 2). Ve zmiňovaném projektu CITOR (15) byly posuzovány jiné parametry, proto je nemůžeme s našimi daty dobře porovnávat.

V souboru 90 pacientů léčených radioterapií pro nádor hlavy a krku byly retrospektivně vyhodnoceny faktory ovlivňující rozvoj poradiační fibrózy v ozařované oblasti (24). Byl potvrzen statisticky signifikantní vliv nikotinismu během radioterapie, abúzu alkoholu nebo věku pod 60 let na incidence i závažnost poradiační fibrózy. V našem souboru byla pozdní fibróza ovlivněna TNM stadiem, klinickým stadiem a počtem cyklů chemoterapie (Tab. 2).

Metaanalýza patnácti retrospektivních studií, které se zabývaly vlivem faktorů na závislost na výživové gastrostomii v období po léčbě, potvrdila vliv parametrů DVH (zejména dávky na larynx, konstriktory pharyngu, ústní dutinu, průušní a submandibulární žlázy) na rozvoj této komplikace, dále byl zaznamenán signifikantní vliv pokročilého klinického stadia, váhového úbytku před léčbou, podání konkomitantní chemoterapie,

Tab. 2. Vybrané signifikantní faktory ve vztahu ke zkoumaným projevům toxicity. Pearsonův test – chí kvadrát

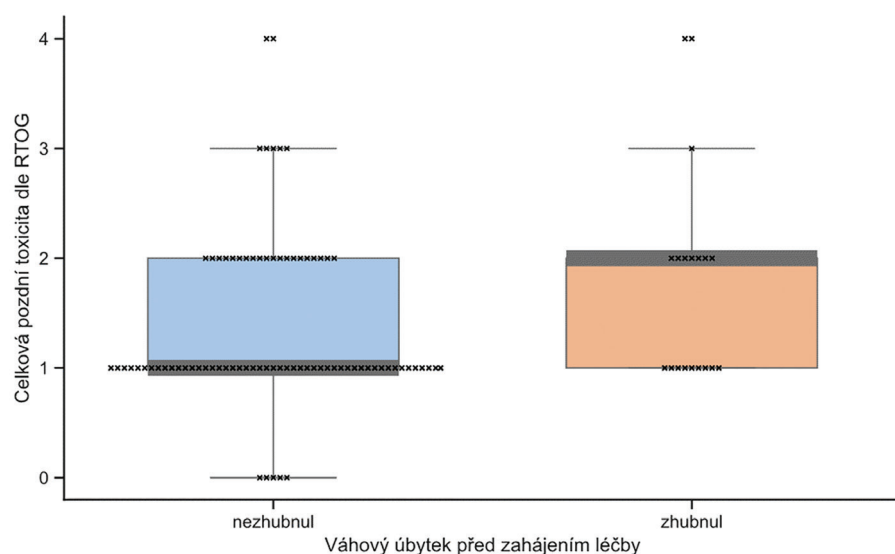
Faktor	Projev toxicity	p hodnota
TNM stadium	Xerostomie – akutní	0,011
	Dysfagie – akutní	0,006
	PS (performance status) po léčbě	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	< 0,001
	Podkožní tkáň – pozdní	0,04
KS – klinické stadium	Xerostomie – akutní	< 0,001
	Dysfagie – akutní	0,01
	Celková akutní toxicita	0,009
	PS (performance status) po léčbě	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	< 0,001
	Podkožní tkáň – pozdní	< 0,001
	Kožní toxicita – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	0,05
Počet cyklů konkomitantní chemoterapie	Hematologická toxicita – akutní	< 0,001
	Dysfagie – akutní	0,001
	Celková akutní toxicita	0,02
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Podkožní tkáň – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	< 0,001
Vstupní hladina hemoglobinu	Hematologická toxicita – akutní	0,02
	PS (performance status) po léčbě	0,007
	Xerostomie – pozdní	0,004
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Kožní toxicita – pozdní	0,02
	Larynx – pozdní	< 0,001
	Celková pozdní toxicita	0,02
Ethylismus v anamnéze	Hematologická toxicita – akutní	0,05
Váhový úbytek před léčbou	Celková akutní toxicita	0,03
	Slizniční toxicita – pozdní	0,02
	Celková pozdní toxicita	0,04
Diabetes mellitus	Xerostomie – pozdní	< 0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,01
CCI – skóre komorbidit dle Charlsonové	Xerostomie – pozdní	0,04
	Celková pozdní toxicita	0,005
ASA – skóre komorbidit	Hematologická toxicita – akutní	< 0,001
	Kožní toxicita – pozdní	< 0,001
	Larynx – pozdní	< 0,001
Vstupní PS (performance status)	PS (performance status) po léčbě	< 0,001
	Slizniční toxicita – pozdní	0,009
	Kožní toxicita – pozdní	0,05
Nikotinismus v anamnéze	Celková pozdní toxicita	0,009
Kouření v době po léčbě	Slizniční toxicita – pozdní	0,03

pie, profylaktického zavádění gastrostomie před zahájením léčby (25). Byl vyvinut interně validovaný model pro predikci rizika polykacích obtíží jako nástroj pro rozhodování o nutnosti zavedení gastrostomie před zahájením radioterapie (26). Parametry pro predikci jsou: body mass index, změna diety, váhový úbytek, celkový stav (PS), lokalizace tumoru, TNM status, konkomitantní chemoterapie/bioterapie, Dmean na kontralaterální submandibulární a průušní žlázu (26). V našem souboru pacientů byl potvrzen

vliv TNM statusu, klinického stadia a podání konkomitantní chemoterapie na rozvoj akutní dysfagie a vliv více faktorů na rozvoj pozdní dysfagie, pozdní slizniční toxicity a celkové pozdní toxicity (Tab. 2), ale signifikantní působení konkrétních faktorů na vznik dlouhodobé závislosti na gastrostomii jsme nezaznamenali.

Vliv radiační zátěže na rizikové orgány nezbytné pro zachování polykání byl vícekrát prokázán (27). V našem souboru pacientů ozařovaných pro karcinom laryngu byla poměrně

Obr. 5. Vliv váhového úbytku před léčbou (nezhubnul – váhový úbytek pod 2 % hmotnosti, zhubnul – váhový úbytek vyšší než 2 % původní hmotnosti) na rozvoj celkové pozdní toxicity. Pearsonův test – chí kvadrát, $p = 0,04$



vysoká radiační zátěž polykacích struktur včetně konstriktorů pharyngu (středního a dolního) u většiny nemocných z důvodu lokalizace tumoru, a proto nebylo možné posoudit vliv rozdílné zátěže na tyto OaR na rozvoj dysfagie.

V souladu s výsledky řady výzkumů (10, 11, 28, 29) byl v našem souboru potvrzen vliv dávkového zatížení průušních žláz na akutní i pozdní poradiační toxicitu (Tab. 1) (Obr. 1, 3). Zaznamenali jsme také signifikantní vliv dávky na podčelistní žlázy na určité typy toxicity (Tab. 1).

Zpracovávání široké škály informací o faktorech na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrech provedené léčby zářením jsou předpokladem pro rozvoj spoleh-

livých NTCP modelů s využitím statistických analýz a nástrojů umělé inteligence. Vývoj modelů tohoto typu je již více let předmětem výzkumu v radiobiologii a souvisejících oborech (10, 14, 15, 17, 29). V našem souboru pacientů bylo analyzováno poměrně velké množství údajů o pacientovi, tumoru i provedené léčbě, a tak i přes limitace dané menší velikostí souboru a retrospektivním sběrem dat přináší tato analýza unikátní informace o faktorech s potenciálním vlivem na rozvoj toxicity.

Pro potvrzení zjištěných skutečností by bylo třeba provést zpracování v řádově rozsáhlejším souboru pacientů, u nichž by bylo maximum dat získáváno prospektivně, a to

včetně objektivních vyšetřovacích metod a hodnocení vlivu projevů toxicity na kvalitu života.

Závěr

Statistické analýzy a radiobiologické výpočty s využitím nástrojů umělé inteligence v našem souboru pacientů s karcinodem laryngu léčených definitivní (chemo)radioterapií potvrdily signifikantní vliv charakteristik na straně pacienta, nádorového onemocnění a parametrů ozařovacího plánu na rozvoj různých typů akutní a pozdní toxicity (chemo)radioterapie. Konkrétně byl potvrzen vliv TNM statusu, klinického stadia, komorbidit, klinických parametrů (hladina hemoglobinu, váhový úbytek) a faktorů životního stylu (nikotinismus, ethylismus) na stupeň projevů akutní a pozdní toxicity. Dále byla zaznamenána statisticky signifikantní souvislost dávkového zatížení rizikových struktur vyjádřeného ve formě generalizované ekvivalentní uniformní dávky na rozvoj celkové akutní a pozdní poradiační toxicity i některých konkrétních projevů nežádoucích účinků.

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

LITERATURA

- Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
- Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021.
- King SN, Dunlap NE, Tennant PA, et al. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia*. 2016;31(3):339-351.
- Pechačová Z, Lohynská R, Kořínek T, et al. Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování. *Onkologie*. 2024;18(2):137-141.
- Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína* 2020;2:115-120.
- Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E, et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. *Klin Onkol*. 2022;35(2):119-127.
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S3-9.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-19.
- Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol*. 2012;105(1):86-93.
- Sheikh K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. *Radiation Oncology*. 2019;14(1).
- Gabrys HS, Buettner F, Sterzing F, et al. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosimetrics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. *Front Oncol*. 2018;8:35.
- Chinnery T, Arifin A, Tay KY, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2021;72(1):73-85.
- Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023;39:100590.
- Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3770-3776.
- Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, et al. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimized treatment. *Radiother Oncol*. 2021;157:147-154.
- Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, et al. Vliv komorbidit a faktorů životního stylu na výsledky léčby u pacientů s karcinodem laryngu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru. *Onkologie*. 2022;16(4):166-172.
- Pechacova Z, Lohynska R, Pala M, et al. Impact of comorbidity scores and lifestyle factors in curative radiotherapy in laryngeal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2023;199(10):881-890.
- Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2015;117(1):83-90.

19. Gawryszuk A, Bijl HP, Holwerda M, et al. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy. PART 2: Advanced delineation guidelines for FSUs. *Radiother Oncol.* 2019;130:68-74. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.022. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30551889.
20. Van Rossum G. Python tutorial, Technical Report CS-R9526. Amsterdam: Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI); May 1995.
21. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation Research Supplement.* 1985;104:S13-S9.
22. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:137-146.
23. Lohynska R, Jirkovska M, Malinova B, et al. Tumour volume and radiotherapy prolongation in locally advanced head and neck cancer patients treated with radical IMRT. Olomouc: Biomed Pap Med Fac Univ Palacky. 2022;166(4):405-411.
24. Pratson CL, Larkins MC, Karimian BH, et al. The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2021;11:707418.
25. Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):56-67.
26. Willemsen ACH, Kok A, van Kuijk SMJ, et al. Prediction model for tube feeding dependency during chemoradiotherapy for at least four weeks in head and neck cancer patients: A tool for prophylactic gastrostomy decision making. *Clin Nutr.* 2020;39(8):2600-2608.
27. Rancati T, Fiorino C. Modelling radiotherapy side effects: practical applications for planning optimisation. Boca Raton, CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
28. Van Luick P, Pringle S, Deasy JO, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7:305ra147.
29. Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;39:100590. TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):83-90.