

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, průjemy 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 různorodých 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