

Časový faktor v radioterapii nádorů hlavy a krku

MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.¹

MUDr. Michaela Jirkovská, Ph.D.²

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

² *Onkologická klinika 2.LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha*

Úvod

- **Časový faktor v radikální RT nádorů hlavy a krku je jedním z hlavních klíčů k úspěšnosti léčby**

Čekací doby

Symptomy

Diagnóza

Léčba

Celkový stav pacienta

Performance status

Komorbidity

Věk

Abusus

Rozsah onemocnění

Klinické stadium

Histologie, IHC

Lokalita nádoru

Nádorový objem

Nádorová hypoxie

Doba trvání léčby

Frakcionace

Celková doba RT

Čekací doby (waiting time - WT)

- S rostoucím časem od diagnózy do zahájení léčby
 - zvětšení velikosti nádoru a migraci stadií směrem k vyšším stadiím a zvyšování počtu hypoxických buněk
 - také kumulace dalších mutací (rostoucí genetická nestabilita)
 - další malignizace nádorového fenotypu s urychlením progresu nádorového onemocnění a snížením citlivosti k léčbě radioterapií

Rutqvist LE. Waiting times for cancer patients – a „slippery slope“ in oncology. *Acta Oncologica*. 2006;45:121–123

Čekací doby

- „Patient delay“ – doba od příznaků do návštěvy lékaře
- „Diagnostic delay“ - od první návštěvy lékaře do stanovení diagnózy
- „Professional delay“ – od první konzultace specialisty k zahájení RT (od dg. k operaci nebo RT či od operace k pooperační RT)

Lauritzen BB et al.: Impact of delay in diagnosis and treatment initiation on disease stage and survival in oral cavity cancer: a systematic review. *Acta Oncologica*, 60:9, 1083-1090

- Čekací doby jsou frustrující nejen pro pacienty, ale i pro zúčastněný zdravotní personál

Primdahl H et al. Changes from 1992 to 2002 in the pretreatment delay for patients with squamous cell carcinoma of larynx or pharynx: A Danish nationwide survey from DAHANCA. *Acta Oncologica*. 2006;45:156–161

Čekací doby

- medián čekací doby 28 dní - u 57 % pacientů k 42% zvětšení nádorového objemu (u 19 % pacientů zhoršení klinického stadia a u 23 % pacientů se objevila nová metastáza v LU)

Jensen AR et al: Growth of head and neck carcinoma during waiting time for radical treatment. Otorinolaryngol Foniatr. 2006;55:43–44

- medián čekací doby 56 dní – u nádorů orofaryngu zvětšení GTV během u 70 % případů → 16–19% ztráta lokoregionální kontroly

Waaijer A et al. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal cancer. Radiother Oncol. 2003;66:271–276

- medián čekací doby 24 dní (90 % pacientů zahájilo léčbu do 46 dnů) – BEZ EFEKTU

Barton MB et al. Does waiting time affect the outcome of larynx cancer treated by radiotherapy. Radiother Oncol. 1997;44:137–141)

- medián čekací doby 44 dní – BEZ vlivu na lokální kontrolu či přežití

Leon X et al. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. Radiother Oncol. 2003;66:277–281

- **Každý měsíc zpoždění vedl k 4,5% poklesu přežití bez relapsu (medián trvání obtíží do stanovení diagnózy byl 3,6 měsíců a medián doby od diagnózy do zahájení radioterapie byl 21 dní)**

Hansen O et al. Duration of symptoms impact on outcome in glottic cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):789–794

- **Redukce lokální kontroly u nádorů hlavy a krku byla kalkulována v matematickém modelu na 1 % na každý týden čekací doby (předpoklad 45 dní doubling time)**

Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. Phys Med Biol. 2003;48:139–155.

Čekací doba u nádorů dutiny ústní

Autor, rok	Patient delay zhoršuje KS
Kerdpon D, Oral Oncol. 2001	p = 0,020
Kumar S, Natl Med J India. 2001	p = 0,012
Sargeran K, Oral Health Prev Dent. 2009	p < 0,050
Abdo EN, Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007	NS
Rutkowska M, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020	NS
Teppo H, Oral Oncol. 2008	NS

Autor, rok	Diagnostic delay zhoršuje KS
Sargeran K, Oral Health Prev Dent. 2009	p < 0,050
Kumar S, Natl Med J India. 2001	NS
Kerdpon D, Oral Oncol. 2001	NS
Teppo H, Oral Oncol., 2008	NS
Scott, 2005	NS

Autor, rok	Professional delay (od Dg k Th) zhoršuje OS
Polesel J, Oral Oncol. 2017	p < 0,01 (do 30 vs 30-44 d)
Liao CT, Eur J Cancer. 2017	p < 0,001 (nejkratší WT <20d nejmladší pacienti)
Rygalski CJ, Ann Surg Oncol. 2021	Signif (horší u WT > 90 d a 60-90 d vs 0-30 d)
Fujiwara RW, Head Neck. 2014	NS
Jensen JS, Acta Oncol. 2020	NS

Časový efekt v pooperační RT

- Doporučený interval od operace do zahájení RT ≤ 6 týdnů (NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. v1 2019)
- Včasné zahájení pooperační radioterapie do 6 týdnů je marker kvalitní léčby u nádorů hlavy a krku (v praxi však u 44,5% pacientů).
Cramer JD et al. National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. Cancer. 2017;123(22):4372-4381.
- Doba od operace do radioterapie je mezi pracovišti velmi variabilní
Divi V et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; Janz TA et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018.
- Délka intervalu mezi operací a zahájením radioterapie 60 dní vs. do 30 dní (5letá lokální kontrola 67 % vs. 76 %, $p = 0,04$); celková doba pooperační RTT < 40 dní vs. 40–45 dní vs. 46–50 dní vs. > 50 dní (5letá lokální kontrola 81 % vs. 74% vs. 64% vs. 53 %), $p < 0,0001$; **prodloužení RT o 10 dní tak vedlo v průměru k 10–20% snížení přežití bez relapsu v 5 letech** a nebyl shledán rozdíl mezi časnou (mezi 1.–21. dnem radioterapie) a pozdní pauzou (po 21. dnu radioterapie).
Suwinski R et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:399–412
- Hypofaryngeální T3–4 tumory – RTT pooperační radioterapie ≥ 43 dní \rightarrow zhoršení lokoregionální kontroly a **u vysoce rizikové podskupiny (N+, ECS+, R1+)** 7násobné zhoršení celkového přežití
Santos M et al. Ear Nose Throat J. 2019:145561319878926.
- **Trvání celkové léčebné doby** (od operace do ukončení pooperační RT)
 - delší než 13 týdnů vs. doba do 11 týdnů bylo spojeno s horší lokoregionální kontrolou (v 5 letech 38 % vs. 76 %, $p = 0,005$) a celkovým přežitím (25 % vs. 48 %, $p = 0,027$).
Ang KK, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(3):571–578
 - delší než 15 týdnů byla signifikantně nepříznivým faktorem ovlivňujícím lokální kontrolu a přežití bez nemoci a celková doba RT ≥ 60 dní byla asociována se zhoršenou LC, DFS i OS
Dietl B et al. Strahlenther Onkol. 2005;12:800–807.

Strategie ke zkrácení čekací doby

- Edukace populace - zdravotní kampaň zaměřená na symptomy nádorů ORL - *Celkový stav a všímovost pacienta a okolí – vliv chronického abúzu alkoholu a nikotinu*

Seoane-Romero JM, et al. Med Oral. 2012;17(1):e35–e40.

Jafari A, et al. J Dent (Shiraz). 2013;14:146–150.

Hollows P et al. Br Dent J. 2000;188: 3–6.

- Sekundární prevence je u HPV negativních nádorů problematická - pravidelné stomatologické prohlídky vedou k zachytu časných ca dutiny ústní

Scott SE et al. Oral Oncol. 2005;41(4):396–403.

Jafari A, et al. J Dent (Shiraz). 2013;14:146–150. Vysoká komplexita současných vyšetřovacích a léčebných procesů = riziko narůstajících čekacích dob

- Vysoká komplexita diagnostických a terapeutických postupů - každý krok v diagnostice a přípravě léčby vyžaduje čas a každý krok je rizikem ke zdržení léčby

- Včasné referování k otorhinolaryngologovi – dg., biopsie
- Precisní staging – CT hlavy a krku +/- plic, MR hlavy a krku, celotělové PET/CT ...
- Před léčbou - dentální vyšetření, nutriční konzultace, zavedení PEG, PICC ...

- Multidisciplinární tým - brzká konzultace radiačního onkologa a chirurga (předoperační interní vyšetření a příprava rizikových pacientů), včasné referování k pooperační RT...

Nouraei SA et al. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89(2):113-7.

- Přístrojová a personální kapacita pracovišť
- Full-time manažer + posílení multidisciplinárního týmu (vysoká priorita pro pacienty s nádory hlavy a krku) - koordinace mezi ORL specialistou, onkologem, patologem, radiologem a ev.plastickým chirurgem
 - Redukce čekací doby od podezření na nádor k zahájení léčby z 57 kalendářních dnů na 29 dnů (Aarhus, Dánsko).

- Zavedení „fast tracks“, prioritizace pacientů

Toustrup K al. Acta Oncol. 2011

Celková doba trvání radioterapie (RTT)

- Celková doba trvání ozařovací série je signifikantně spjata s lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů.
- Hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během přerušování léčby a každý den prodloužení radioterapie spinocelulárních nádorů hlavy a krku znamená 1,4% ztrátu lokální kontroly onemocnění

Barton MB et al. Radiother Oncol 1992; 23(3):137-143

- Audit RT nádorů hlavy a krku RCR UK 2005 odhalil, že k prodloužení RT o 1 a více dnů došlo u 63% pacientů a díky zavedení guidelines na kompenzaci prodloužení jich 88% bylo úspěšně kompenzováno

James ND et al. Clin Oncol 2008;20(8):599-605

Nejčastější příčiny přerušení radioterapie

- **Státní svátky** – kompenzaci přerušení lze naplánovat měsíce dopředu
- **Technické příčiny** - přerušení provozu přístroje z důvodu plánované (servis) nebo neplánované (porucha přístroje) odstávky
- **Faktory na straně pacienta** – zvýšená toxicita léčby, komorbidity, interkurentní nemoci, nařízená karanténa nebo izolace (např. z důvodu COVID-19), obtíže s dopravou (nečekaný sníh...), omezená spolupráce
- **Personální důvody na straně pracoviště** – personální nouze, karanténa nebo izolace zaměstnanců, stávka zaměstnanců

Kategorizace dle závažnosti dopadu prodloužení doby RT na kontrolu onemocnění	Dle histologie, rozsahu onemocnění a léčebného záměru i celkového stavu pacienta
1. kategorie – rychle rostoucí nádory, radikální RT s kurativním záměrem	spinocelulární nádory (SCC) hlavy a krku; SCC anu, SCC čípku děložního; medulloblastom a PNET; NSCLC i SCLC; spinocelulární ca jícnu; SCC kůže, vaginy nebo vulvy; ostatní tumory s krátkým Tpot (GB cerebri, lymfomy, předoperační rektum)
2. kategorie - v radikální léčbě s kurativním záměrem	Adenokarcinomy ca prsu; ca močového měchýře z přechodního epitelu; adenokarcinom prostaty; pooperační adjuvantní RT diagnóz kategorie 1
3. kategorie	Paliativní léčba (většinou se nekompensuje)

Negativní vliv prodloužení RTT

- 1 týden prodloužení RT = 7-10% ztráta lokální kontroly

Joiner MC, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology, 5th Edition, 2019

- Prodloužení akcelerované RT (52,5 Gy/20fr./28 d) u ca laryngu ≥ 3 dny
→ 2x vyšší výskyt LR a snížení OS

Duncan W et al.: Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. Radiother Oncol 1996

- Prodloužení normofrakcionované RT u časného ca glottis ≥ 3 dny zhoršilo 3x LC u high grade SCC

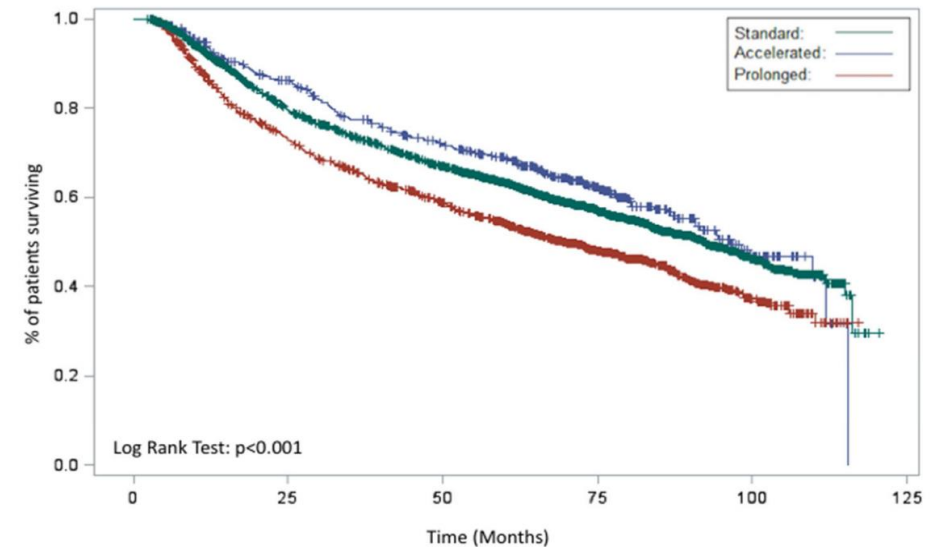
Lohynska R et al.: Predictors of local failure in early laryngeal cancer. Neoplasma 2005

- Delší RTT = vyšší výskyt vzdálených metastáz

Dahlke S et al.: Impact of Time Factors on Outcome in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Definitive Radio(Chemo)Therapy. In Vivo 2017

Celková doba RT (RTT) - National Cancer Database

- 19531 pacientů s ca dutiny ústní, hypofaryngu, laryngu a orofaryngu bylo retrospektivně zhodnoceno z dat National Cancer Database
 - Definice prodloužení *normofr. RT* u radikální RT nad 56 dní a u pooperační nad 47 dní
 - Definice prodloužení *akcelerovaného režimu* u radikální RT pod 47 dní a u pooperační < 40 dní
- 12987 (67%) mělo normofrakcionovanou RTT
- 4369 (34%) akcelerovaný režim RT
- 2165 (11%) mělo prodloužení RTT
- **Prodloužení RT je spojeno s horším OS**



DAHANCA

- Národní guidelines Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) doporučuje **celkové trvání RT max 48 dní pro normofrakcionované režimy (5 frakcí/týden) a maximálně 41 dní pro mírně akcelerované režimy (6 frakcí/týden)**
- 2011 DAHANCA pacientů s 66-68 Gy / 33-34 fr. v 2003-2017 (Odense University Hospital) - **zavedeno systematické cílené dohlížení na dodržování délky RT a týdenní kontrola dodržování RT režimu**
- Kompenzace přerušení hyperfrakcionací RT 2xd
- **Průměrná doba RT** normofrakcionovaného režimu se zkrátila z 50,3 dní na 45,9 dní a u akcelerovaného režimu z 40,9 dní v 2007 na 38,3 dní v 2017

Interfrakční interval

- Incidence pozdních reakcí je závislá na délce interfrakčního intervalu u hyperfrakcionace (nikoli na celkové D 67,2-81,6 Gy)
- Kumulativní výskyt grade 4 pozdních reakcí u intervalu do 4,5 hodin byl 6,3% ve 2 letech, 7,5% ve 3 letech, 8,0% ve 4 letech a 8,6% v 5 letech
- U intervalu > 4,5 h byl výskyt pozdních reakcí G4 intervalu konstantní 2,0% ($p = 0,0036$)
- Multivariační analýza prokázala délku interfrakčního intervalu jako jedinou signifikantní proměnou pro grade 3 a grade 4 pozdní reakce po RT ($p = 0,0167$ a $p = 0,0013$)

Fu KK et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(3):577-88.

Radiobiologický podklad

$$EQD2 = D \cdot \left[\frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2} \right]$$

- Přežívání buněk po ozáření - LQ model - minimální efekt délky RTT na pozdní reakce a významný negativní vliv pro časně reakce při prodloužení celkové doby ozařování
- Rychlost růstu nádoru lze určit délka buněčného cyklu ($T_c = \text{cca } 1 \text{ den}$), růstová frakce nádoru ($GF = \text{cca } 20\%$) a ztráty buněk (CLF u nádorů ORL 90%)
→ **zdvojovací doba** (volume doubling time – VDT u ORL nádorů 45 dní)

Steel GG. Basic clinical radiobiology, 3rd edition. New York: Arnold, 2002.

- Potenciální zdvojovací doba (T_{pot}) u ORL nádorů je průměrně 4,5-5 dní

Steel GG. Basic clinical radiobiology, 3rd edition. New York: Arnold, 2002.

- **Faktor denní repopulace (D_{prolif})** – u ORL 0,6-0,8 Gy/den prodloužení RT

Joiner MC, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology, 5th Edition, 2019

- Doba nástupu akcelerované repopulace (T_k nebo K-faktor) – u ORL > 21 dní

Joiner MC, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology, 5th Edition, 2019

Faktor denní repopulace (D_{prolif})

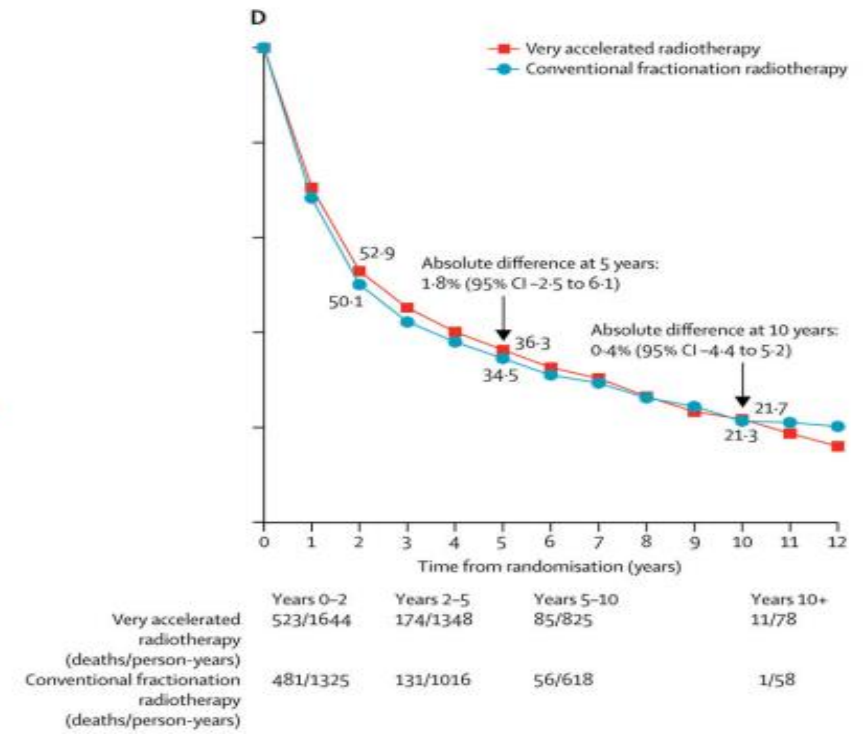
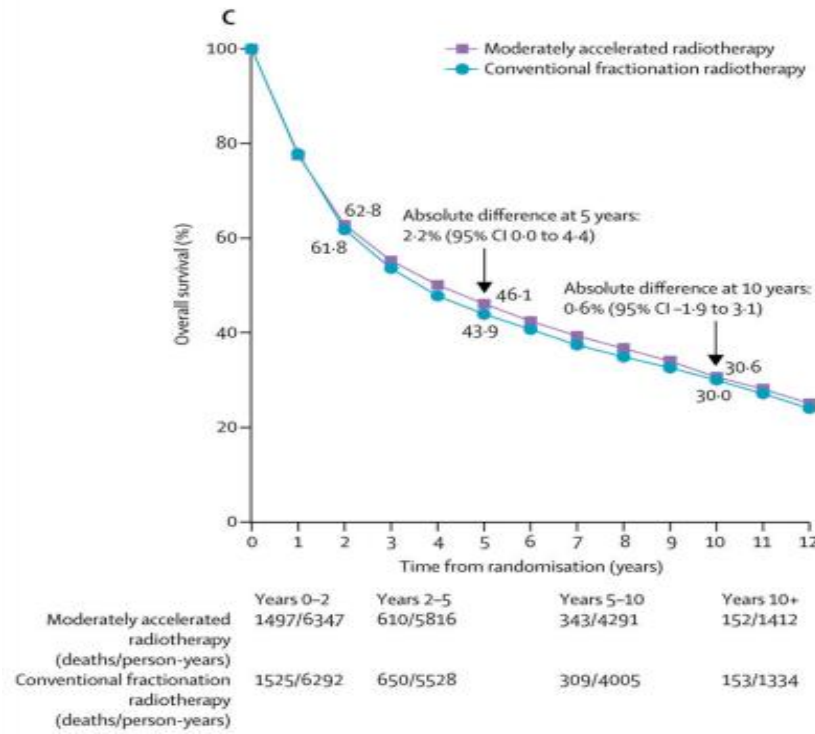
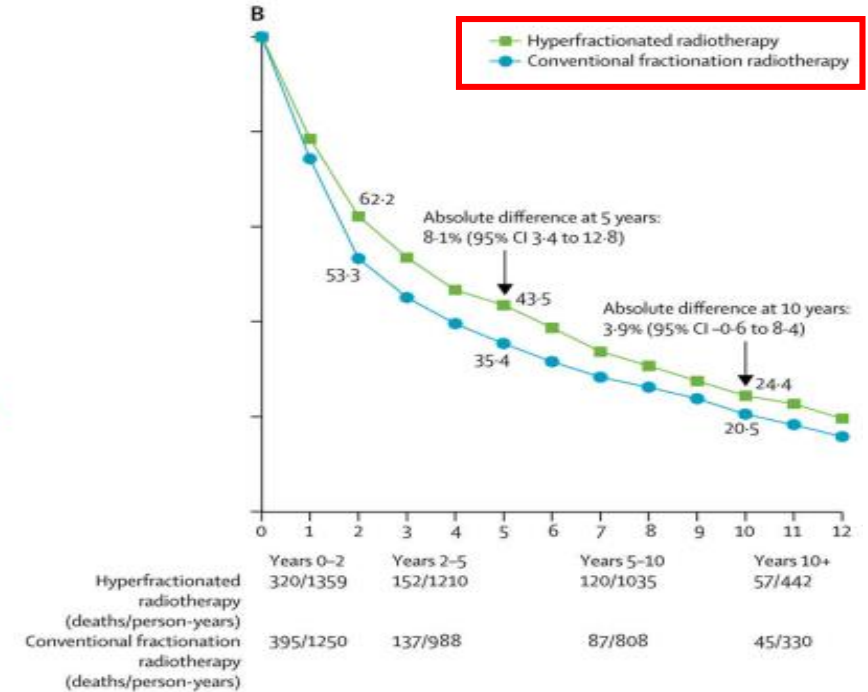
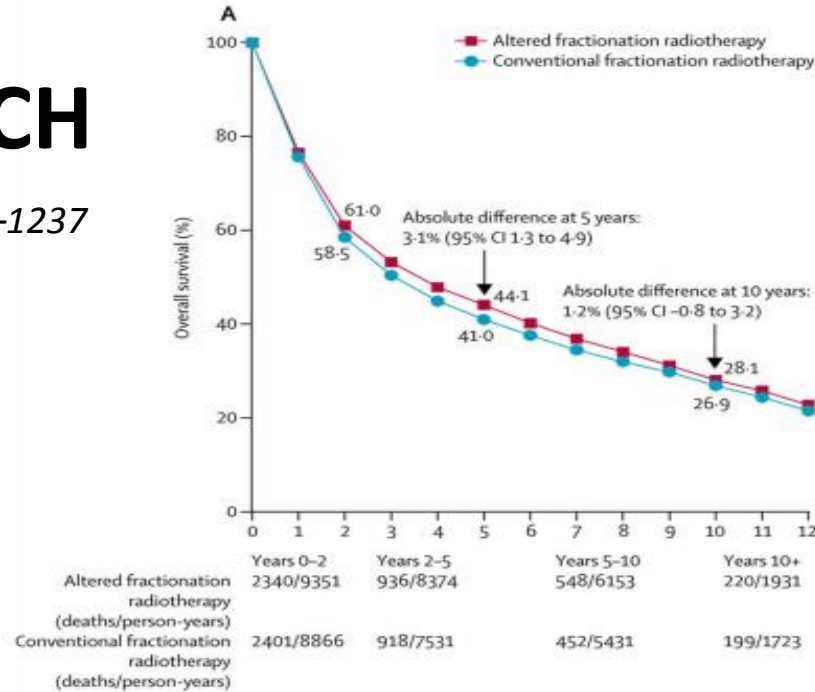
- Akcelerace režimu radioterapie = zvýšení biologického účinku (ozáření stejné dávky za kratší čas)
- Hodnota dávky, které odpovídá vyšší biologický účinek, přepočítaná na den = D_{prolif}
- U **ORL nádorů** $D_{prolif} = 0,7 \text{ Gy/den}$ - každé urychlení/prodloužení ozařovacího režimu přináší zvýšení/snížení protinádorového účinku (i vlivu na zdravé tkáně)

Tkáň	Reakce	D_{prolif} Gy/den	T_k (dny)
Časné reakce			
Kůže	Erytém	0,12	< 12
Sliznice	Mukozitida	0,8	< 12
Plíce	Pneumonitida	0,54	
Nádory			
ORL – různé		0,60-0,64	30
Larynx		0,74	21
Tonsila		0,73	
Prs		0,8	
Jícen		0,59	
NSCLC		0,45	
Meduloblastom		0,52	0-21
Prostata		0,24	52

Metaanalýza MARCH

Lacas B et al.; Lancet Oncol. 2017;18(9):1221–1237

Celkové přežití

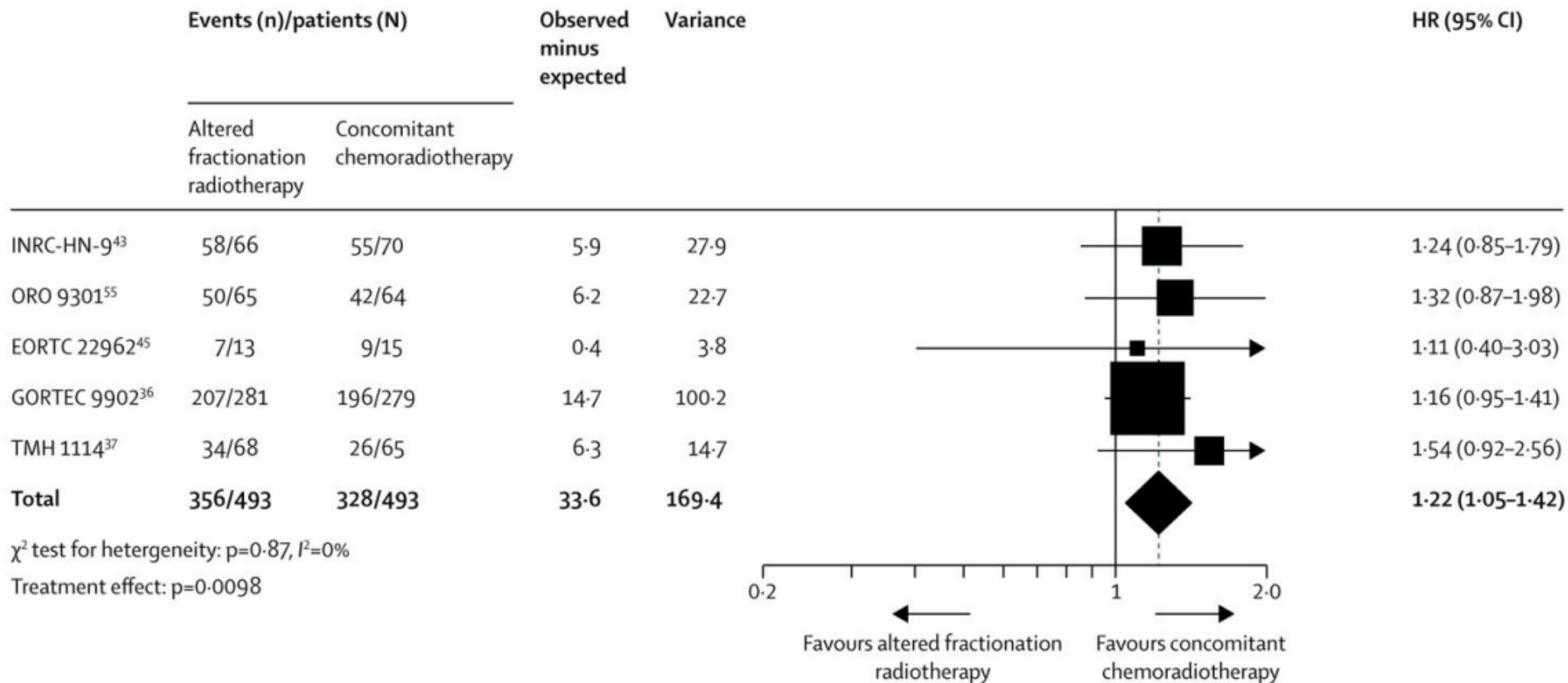


Metaanalýza MARCH - hodnocení poradiační toxicity

	Comparisons (n)	Patients (n)	Proportion of patients with toxicity receiving altered fractionation radiotherapy*	Proportion of patients with toxicity receiving conventional radiotherapy, n/N (%)	Odds ratio (95% CI)	p value for safety	I ²	p value for heterogeneity
Acute toxicities								
Mucositis (all trials)	20	8541	38.9%	1155/4233 (27.3%)	2.02 (1.81–2.26)	<0.0001	78%	<0.0001
Mucositis (no heterogeneity)	16	7051	35.2%	845/3499 (24.1%)	2.10 (1.84–2.41)	<0.0001	0%	0.66
Dermatitis (all trials)	15	4997	17.7%	410/2483 (16.5%)	1.09 (0.93–1.29)	0.29	36%	0.083
Dermatitis (no heterogeneity)	13	4314	20.1%	376/2143 (17.5%)	1.20 (1.01–1.42)	0.041	0%	0.83
Weight loss (all trials)	5	2053	3.6%	43/1023 (4.2%)	0.87 (0.56–1.36)	0.54	7%	0.37
Need for feeding tube (all trials)	6	2859	52.1%	563/1420 (39.6%)	1.75 (1.49–2.05)	<0.0001	89%	<0.0001
Need for feeding tube (no heterogeneity)	4	1871	35.6%	252/929 (27.1%)	1.63 (1.34–1.99)	<0.0001	3%	0.38
Late toxicities								
Xerostomia (all trials)	12	4726	51.3%	1193/2337 (51.0%)	1.01 (0.88–1.14)	0.94	20%	0.25
Xerostomia (no heterogeneity)	11	4414	54.6%	1181/2182 (54.1%)	1.02 (0.90–1.17)	0.73	0%	0.50
Bone toxicity (all trials)	11	3219	4.4%	64/1585 (4.0%)	1.12 (0.80–1.57)	0.52	0%	0.77
Mucosal toxicity (all trials)	8	2298	14.5%	149/1114 (13.4%)	1.10 (0.87–1.40)	0.41	49%	0.058
Mucosal toxicity (no heterogeneity)	7	1921	14.4%	140/937 (14.9%)	0.96 (0.74–1.24)	0.74	0%	0.64
Neck fibrosis (all trials)	15	5557	7.6%	188/2744 (6.9%)	1.13 (0.92–1.39)	0.23	70%	<0.0001
Neck fibrosis (no heterogeneity)	12	4250	7.0%	138/2109 (6.5%)	1.09 (0.85–1.38)	0.50	0%	0.45

Metaanalýza MARCH

Celkové přežití - Alterované režimy RT vs normofrakcionovaná konkomitantní CHRT



Srovnání sekvenčního a simultánního integrovaného boostu u IMRT

- Pacienti s RT pro nově dg. NPC randomizováni mezi SEQ-IMRT a SIB-IMRT +/- CHT; 2010 – 2013, CTCAE v4.0, 122 pts, median follow-up 16,8 měsíců
 - SEQ-IMRT – 2 plány: 25x 2 Gy low-risk (PTV-LR) + 10x 2 Gy high-risk (PTV-HR) vs SIB-IMRT – 33x 2,12 Gy na PTV-HR a 33x 1,7 Gy na PTV-LR
 - Akutní toxicita stejná mezi SEQ a SIB IMRT, při CHRT – akutní toxicita G3-5 převážně mukositida (15,4% vs 13,6%, SEQ vs SIB, $p = 0,788$); dysfagie (9,6% vs 9,1%, $p = 1,000$) a xerostomie (9,6% vs 7,6%, $p = 0,748$).
 - 1 leté OS 95,8% SEQ-IMRT a 98% SIB-IMRT ($p = 0,472$)
Songthong AP et al. Radiat Oncol. 2015;10:166.
- Pacienti s RT pro nově dg. NPC randomizováni mezi SEQ-IMRT a SIB-IMRT +/- CHT, 2010-2015, 209 pts NPC; medián follow-up 41 měsíců
 - SEQ-IMRT – 2 plány: 25x 2 Gy low-risk (PTV-LR) + 10x 2 Gy high-risk (PTV-HR) vs SIB-IMRT – 33x 2,12 Gy na PTV-HR a 33x 1,7 Gy na PTV-LR
 - Akutní toxicita G3-5 stejná mezi SEQ a SIB IMRT, při CHRT - převážně mukositida; celková akutní toxicita 59,8% u SEQ vs. 58,9% u SIB; $p = 0,892$).
 - Pozdní toxicita grade 3-4 stejná mezi SEQ a SIB IMRT (hearing loss 2,9 vs. 8,4%), poškození temporálního laloku (2,9 vs. 0,9%), poškození hlavových nervů (0 vs. 2,8%) a xerostomie (2 vs. 0,9%).
 - 31-leté PFS 72,7% u SEQ vs. 73,4% u SIB ($p = 0,488$) a 86,3 vs. 83,6% ($p = 0,938$)
Lertbutsayanukul C et al. Strahlenther Onkol. 2018;194(5):375-385

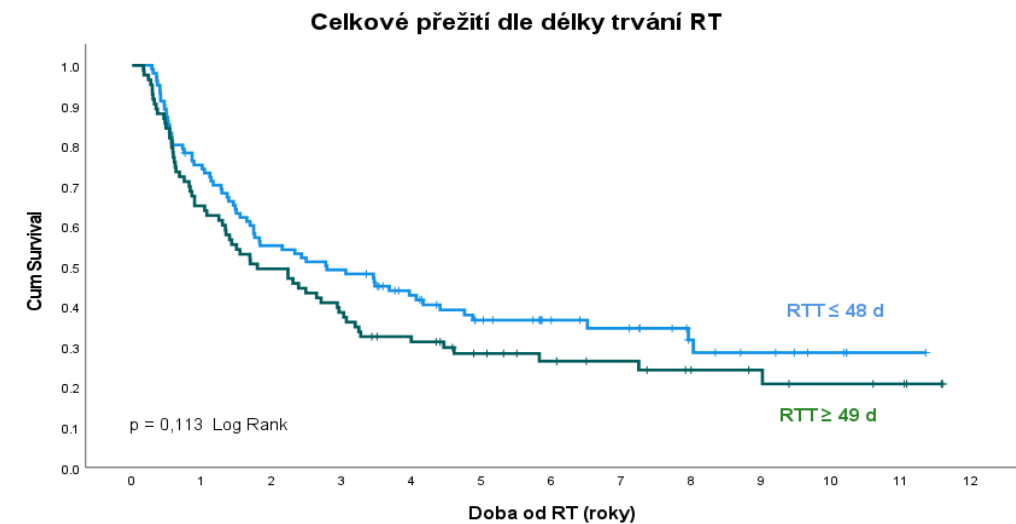
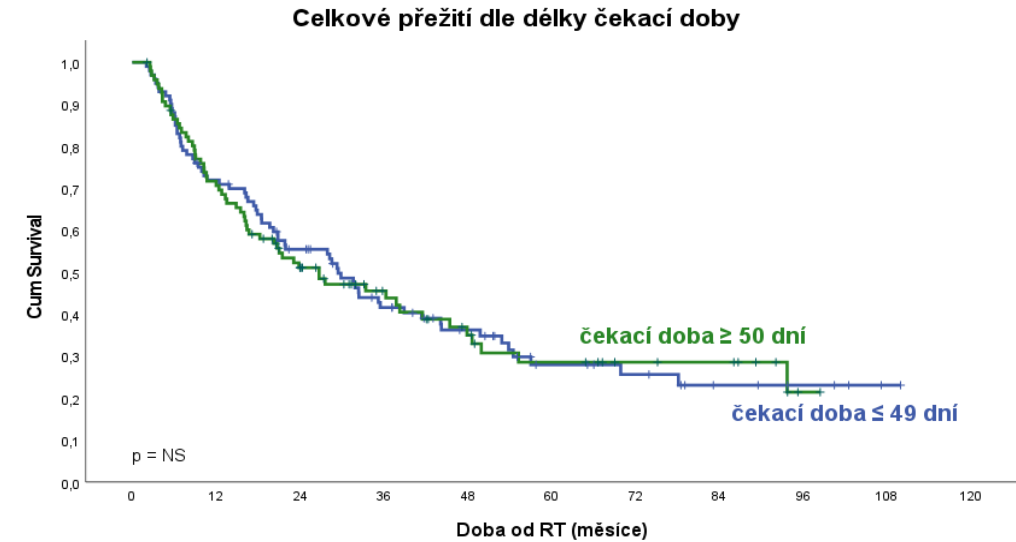
Strategie ke kompenzaci prodloužení radikální radioterapie

1. **Transfer pacienta na druhý ozařovač**
2. **Dodržení celkové doby a dávky na frakci**
 - 2.a. radioterapie o víkendech – ideální způsob kompenzace pauz v radioterapii bez zvýšení pozdních reakcí při stejné kontrole nádoru,
 - 2.b. dvě stejné frakce během 1 dne s odstupem min. 6 hodin – při stejné kontrole nádoru je mírně vyšší riziko pozdních komplikací v závislosti na počtu kompenzovaných dní.
3. **Dodržení celkové doby a zvýšení jednotlivé denní dávky**
 - 3.a. zvýšení dávky na frakci pro stejný počet dní jako přerušení s přepočtem izoefektivní dávky na tumor – při stejné kontrole nádoru je vyšší riziko pozdních komplikací v závislosti na počtu kompenzovaných dní,
 - 3.b. zvýšení dávky na frakci pro stejný počet dní jako přerušení s přepočtem izoefektivní dávky na zdravé tkáně – při stejném riziku pozdních komplikací je nižší kontrola nádoru v závislosti na počtu kompenzovaných dní,
 - 3.c. zvýšení dávky na frakci pro všechny zbývající dny – při stejné kontrole nádoru je vyšší riziko pozdních komplikací v závislosti na počtu kompenzovaných dní.
4. **Akceptace prodloužení doby a přidání extra frakcí**

– nejméně vhodný způsob kompenzace pauzy během radioterapie, při stejné kontrole nádoru je poměrně významně zvýšené riziko pozdních komplikací (D_{prolif} u spinocelulárních nádorů např. ORL a jícnu je 0,6–0,7 Gy/den; pro NSCLC 0,45 Gy/den a u karcinomu prostaty 0,24 Gy/den)

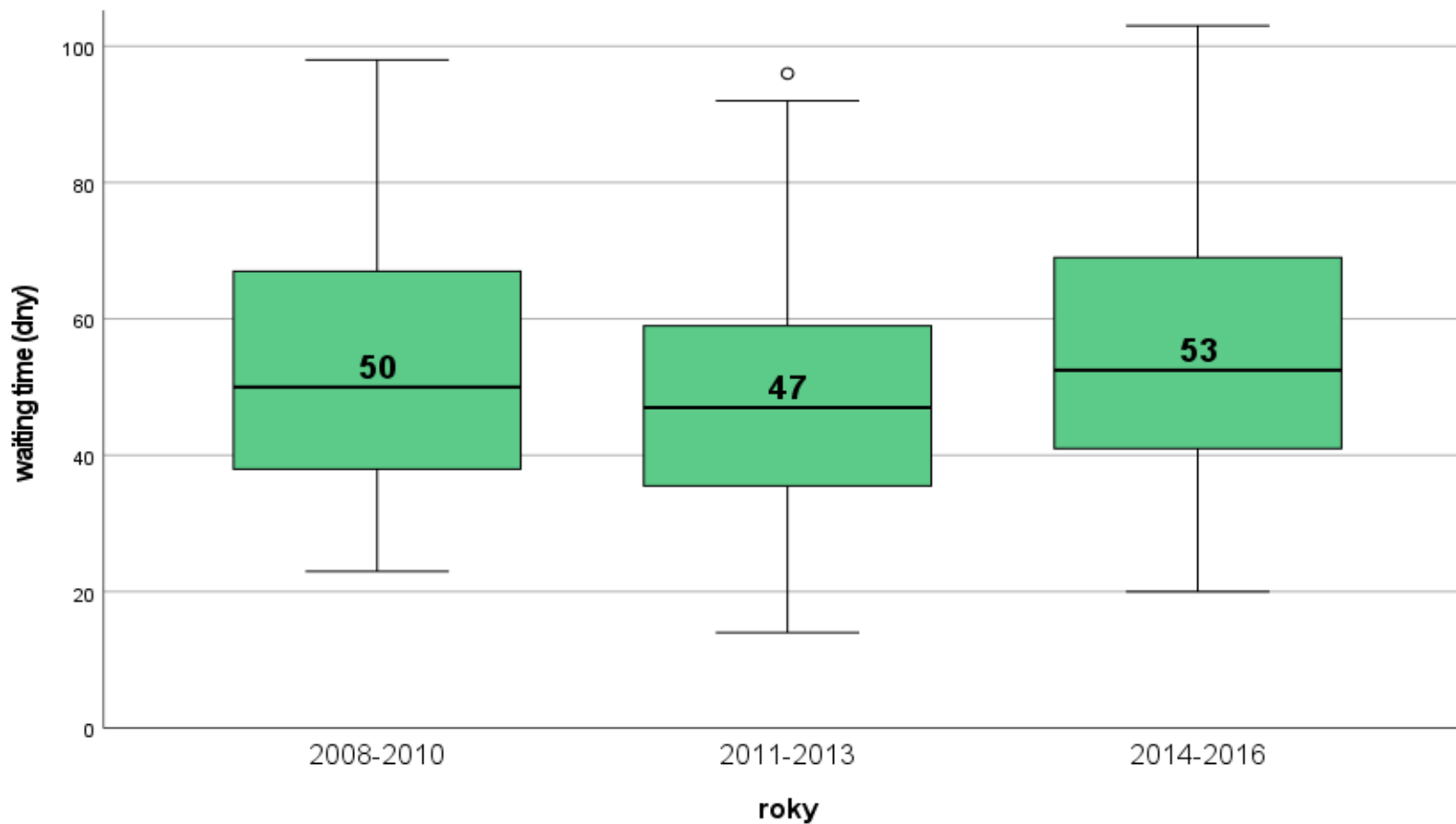
Radikální IMRT, 2008-2016, 208 pacientů FN Motol

- Lokálně pokročilé ca ORL 69,96 Gy/33 fr/6,5 tý (min. doba RT 45 dní)
- Čekací doba (biopsie – zahájení RT):
 - Průměr 55,4 dní (14-237)
 - **Medián 49 dní**
- Celková doba RT (zahájení – ukončení RT):
 - průměr 48,6 (38-80)
 - **Medián 48 dní**
- V multivariační analýze časový faktor méně významný ve srovnání s KS a p16+



Čekací doba od biopsie do zahájení RT dle let

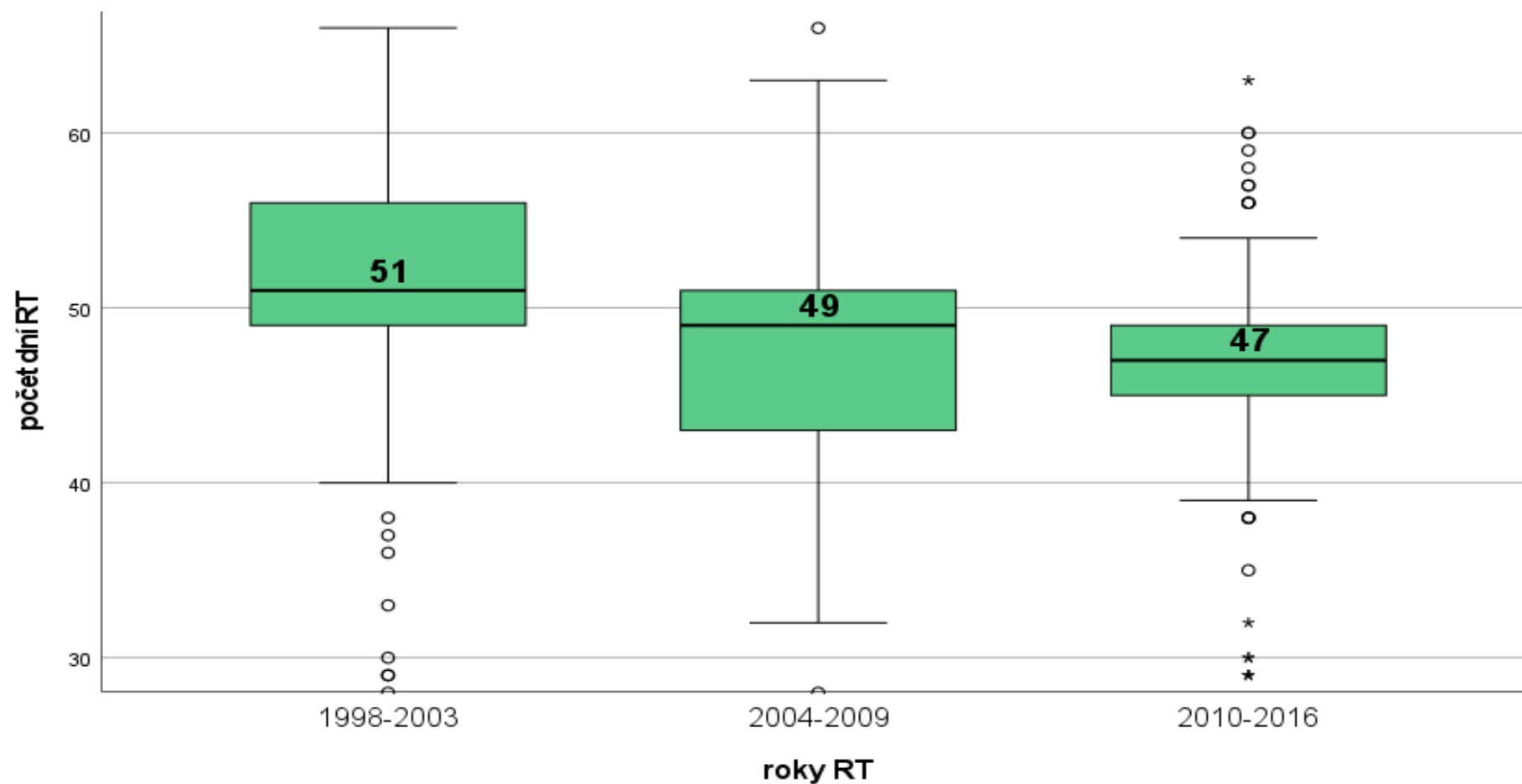
Radikální IMRT, 2008-2016, 208 pacientů, FN Motol
p NS



Celková doba radikální RT u ORL nádorů v průběhu let

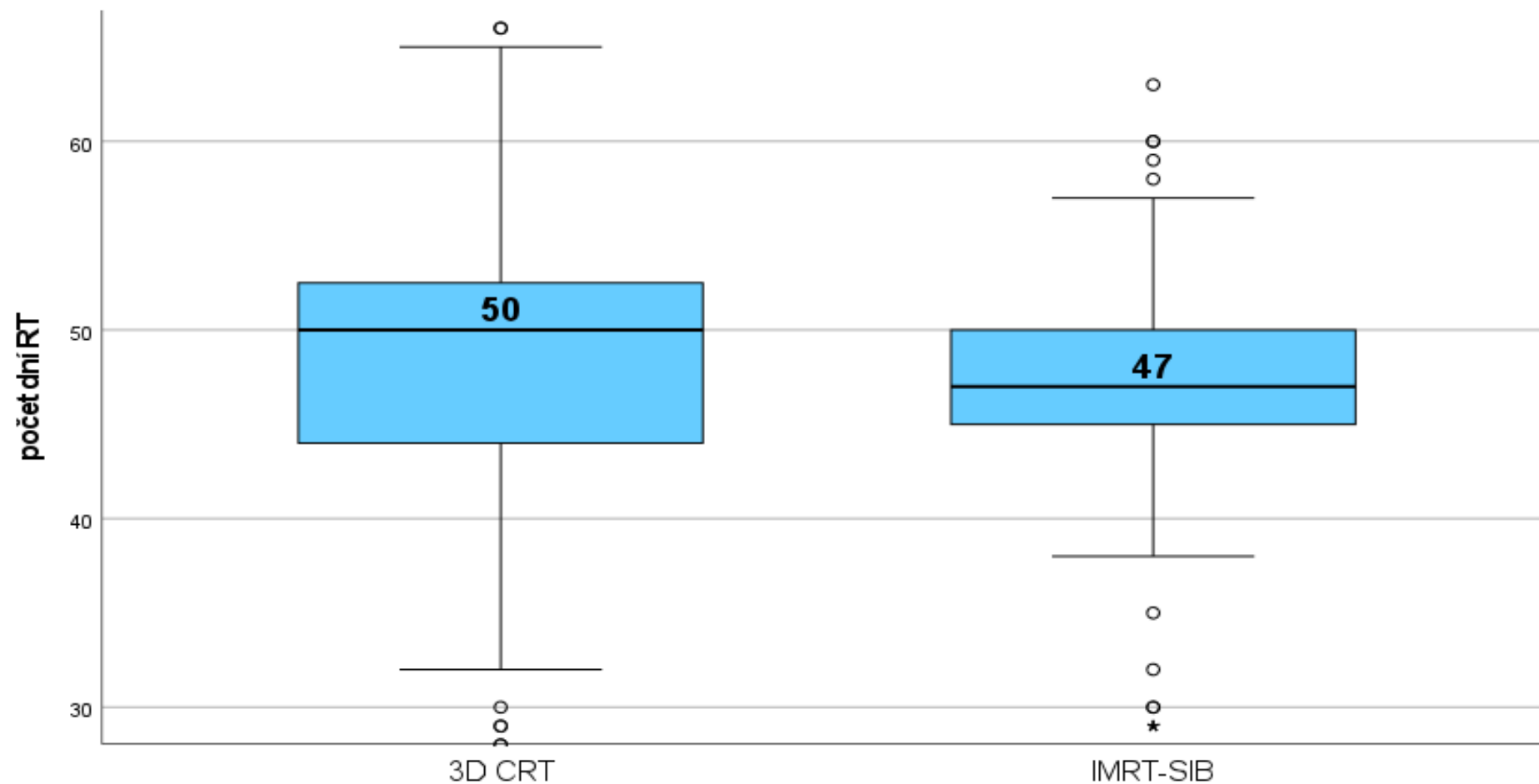
Radikální 3DCRT + IMRT, 1998-2016, FN Motol (21% do 45d, 58% do 48d)

p NS

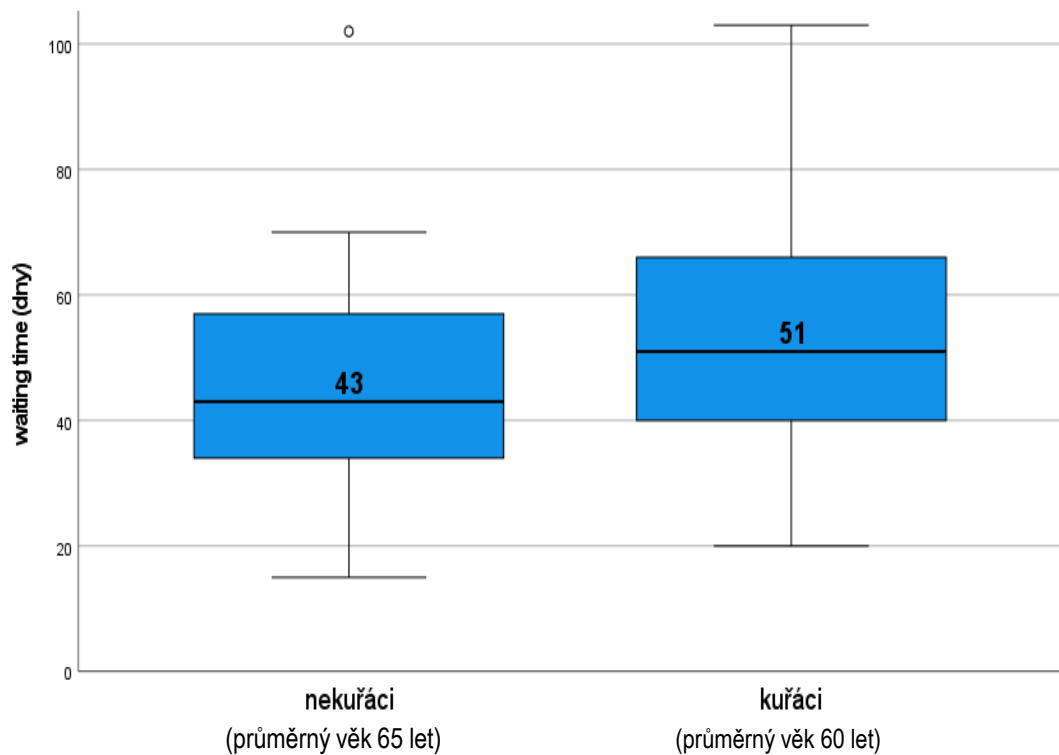


Celková doba radikální RT u ORL nádorů dle techniky RT

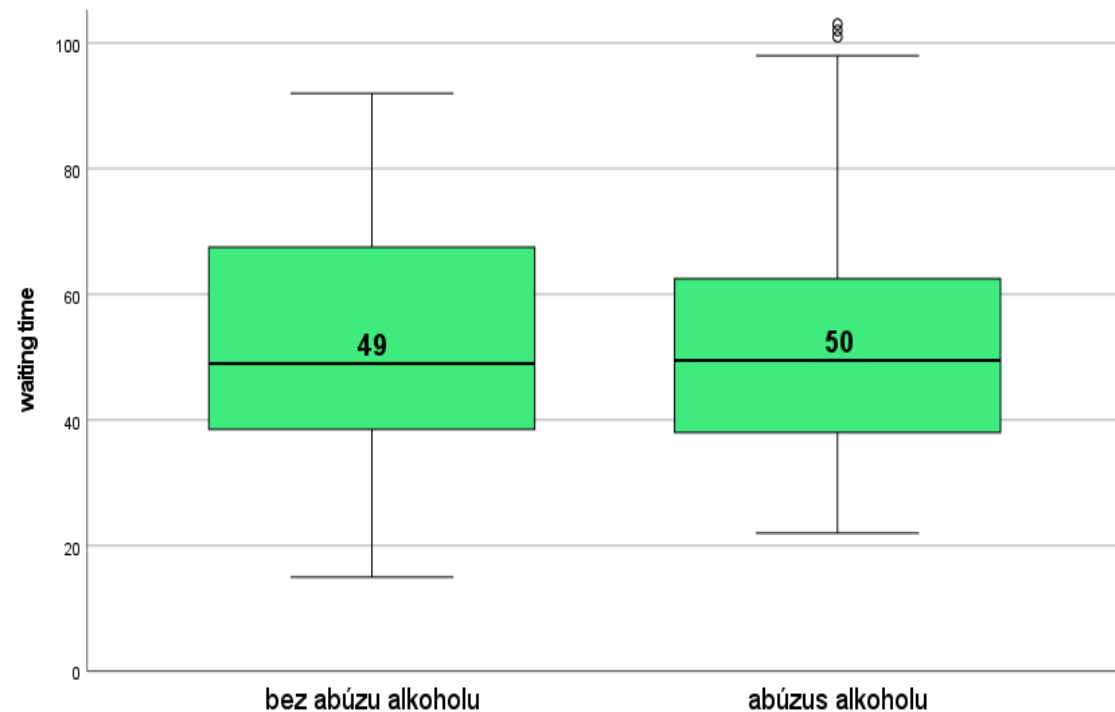
Radikální IMRT, 1998-2016, FN Motol, p NS



Čekací doba od biopsie do zahájení RT dle abúzu alkoholu a nikotinismu

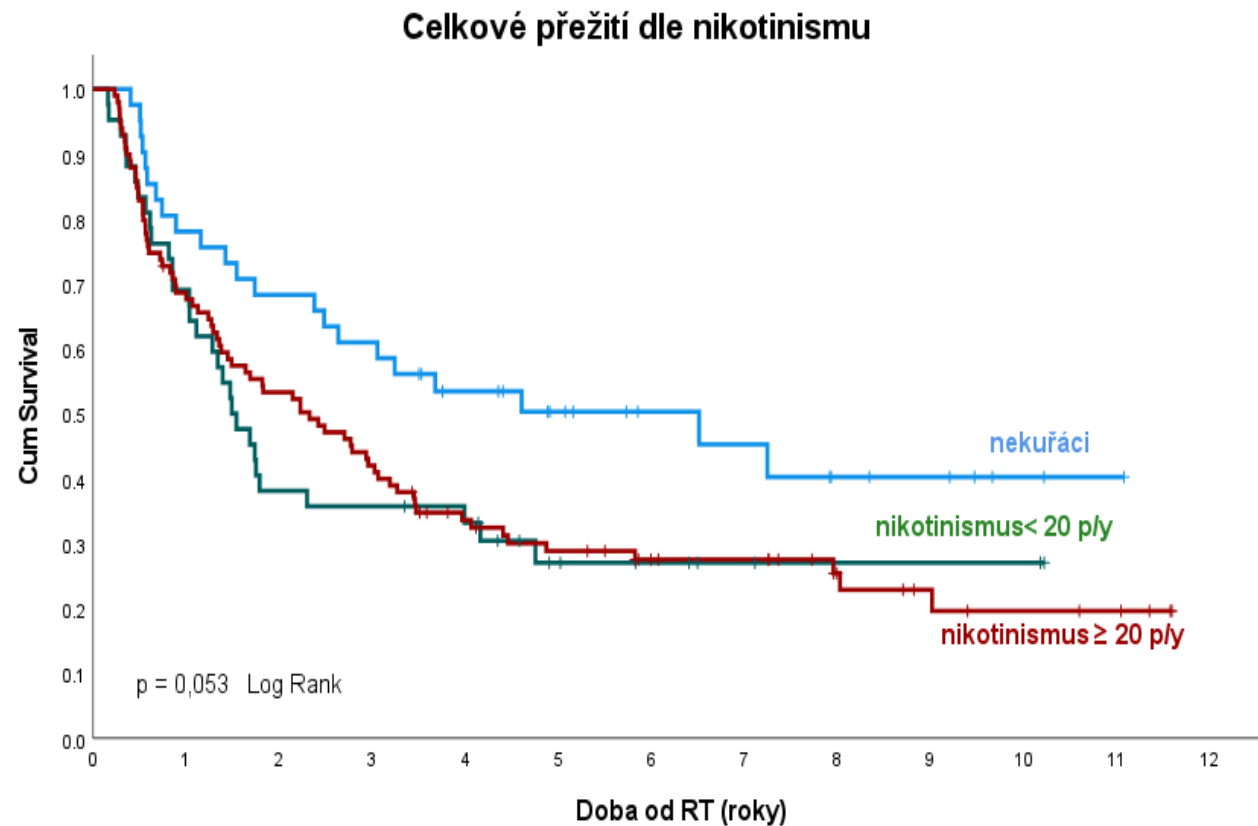
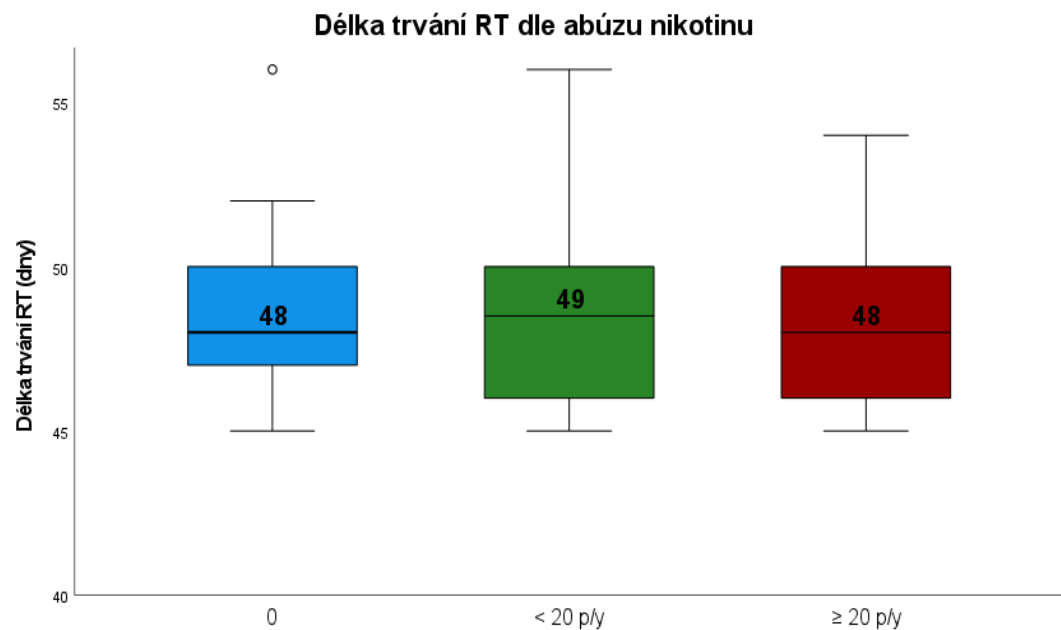


Radikální IMRT, 2008-2016, 208 pacientů, FN Motol
p = 0,189



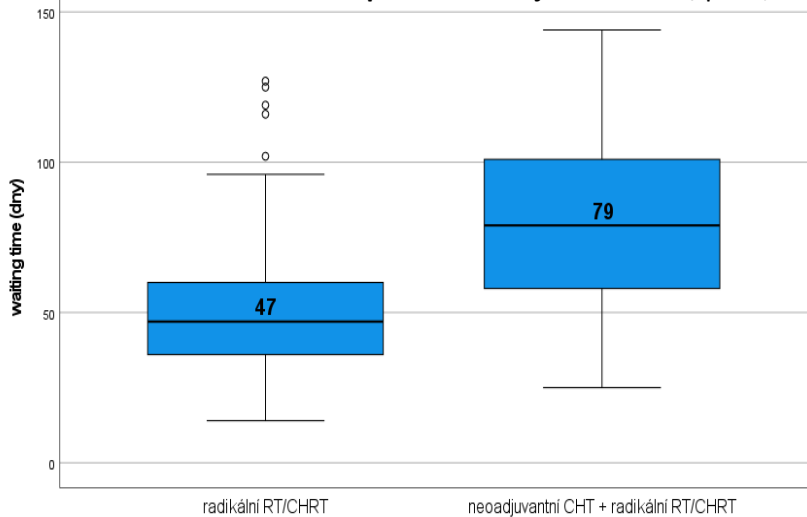
Radikální IMRT, 2008-2016, 208 pacientů FN Motol
p NS

Celková doba radikální RT u ORL nádorů dle nikotinismu

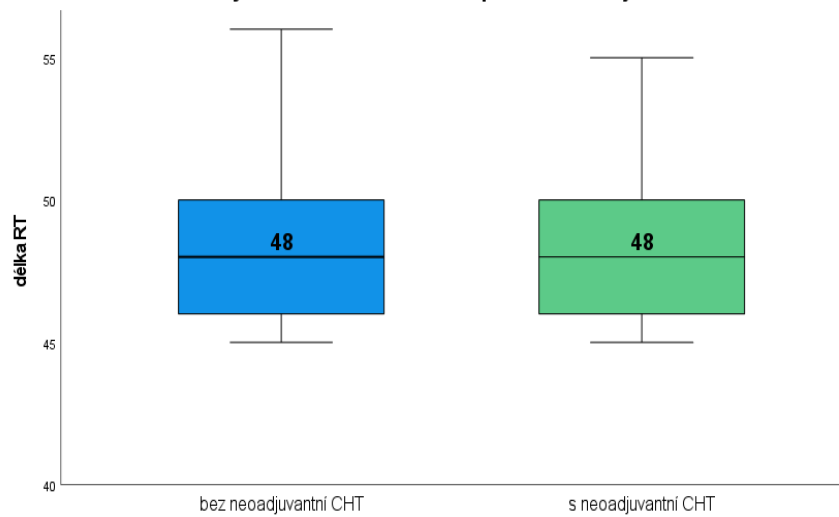


Celková doba radikální RT u ORL nádorů dle neoadjuvantní CHT

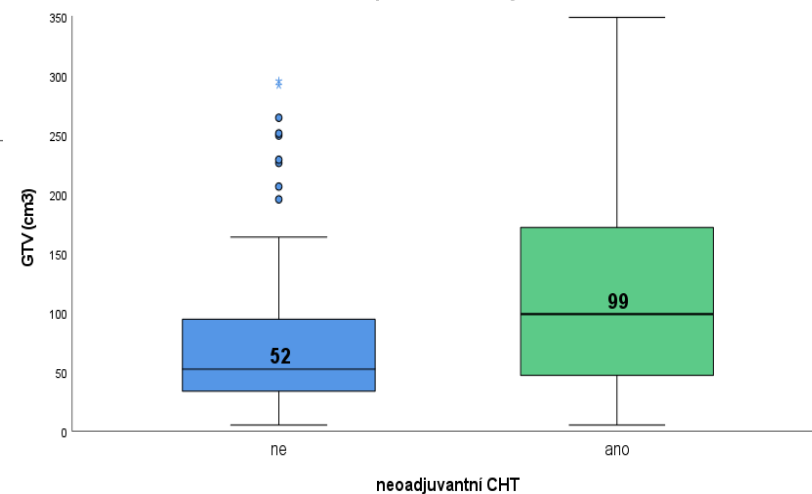
Čekací doba do RT dle aplikace neoadjuvantní CHT, $p < 0,001$



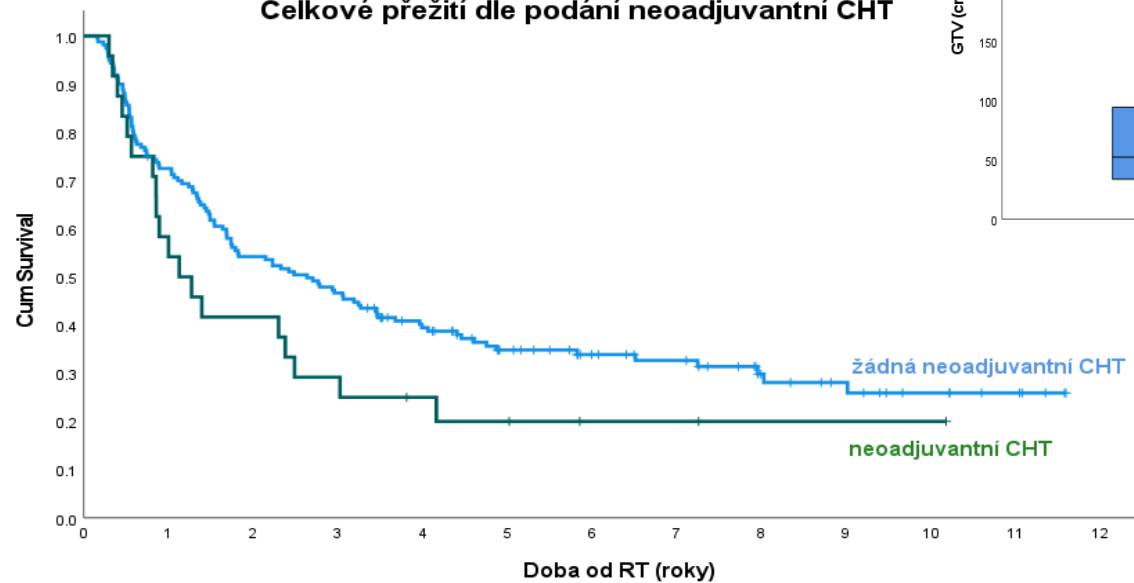
Medián délky radikální CHRT/RT dle podání neoadjuvantní CHT



Velikost GTV dle aplikace neoadjuvantní CHT



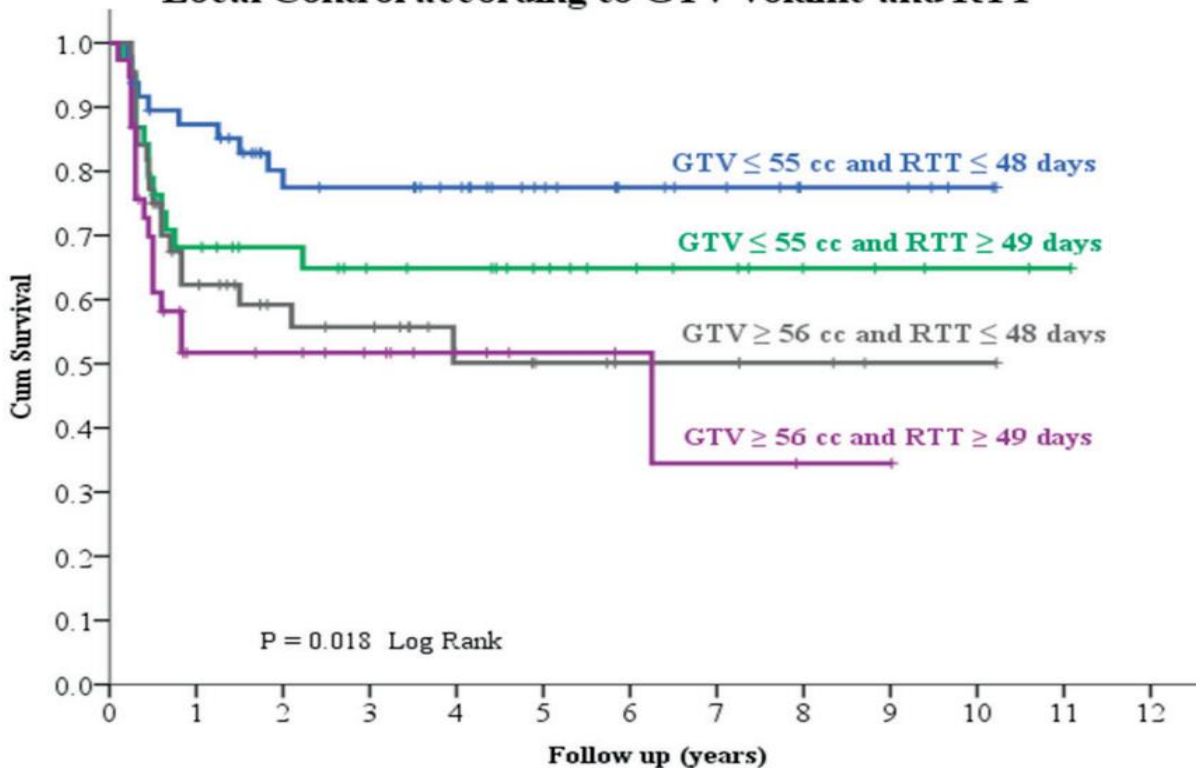
Celkové přežití dle podání neoadjuvantní CHT



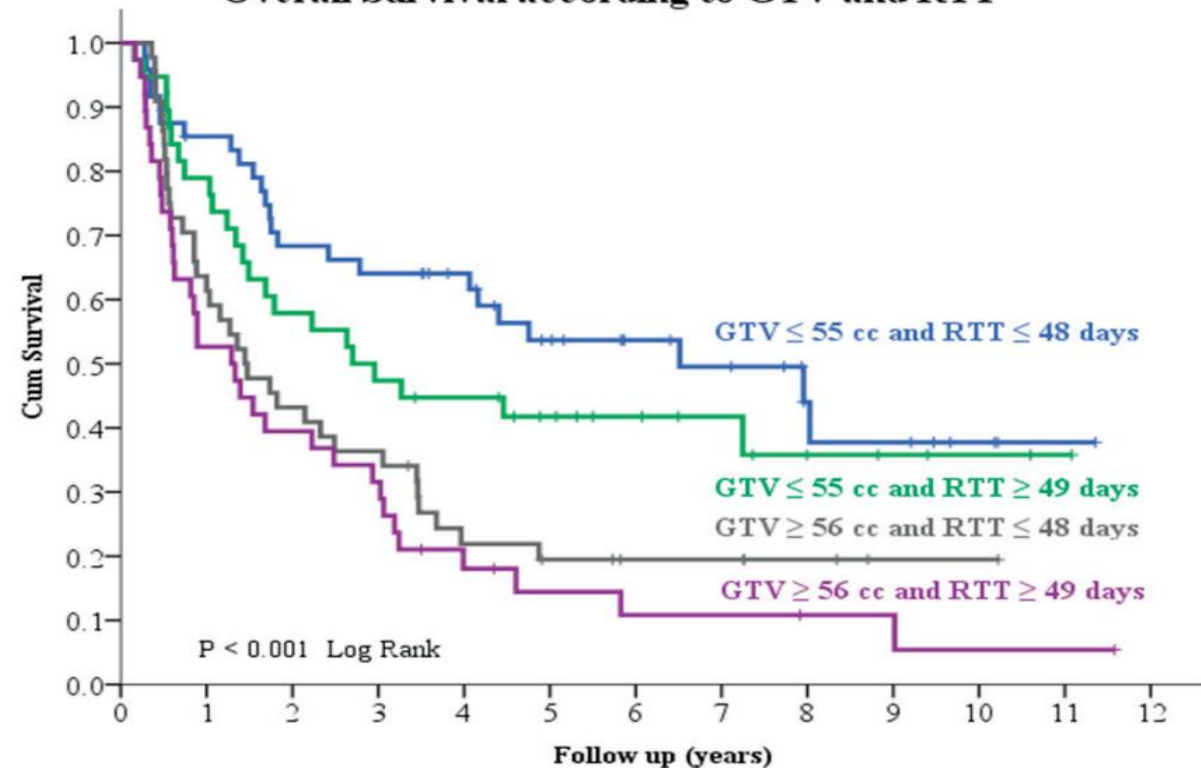
Nádorový objem (GTV) a doba trvání RT (RTT) - nejdůležitější prognostický faktor

- Retrospektivní hodnocení souboru 184 pacientů s lokálně pokročilými nádory hlavy a krku po radikální IMRT
- nejdelší přežití dosahovali pacienti s $GTV \leq 55 \text{ cm}^3$ a $RTT \leq 48$ dní (průměr LC 8,1, DFS 7,1 a OS 6,4 roku) a nejhorší výsledky byly u $GTV > 55 \text{ cm}^3$ a $RTT > 48$ dní (průměr LC 4,4, DFS 3,2 a OS 2,6 roku).

Local Control according to GTV volume and RTT

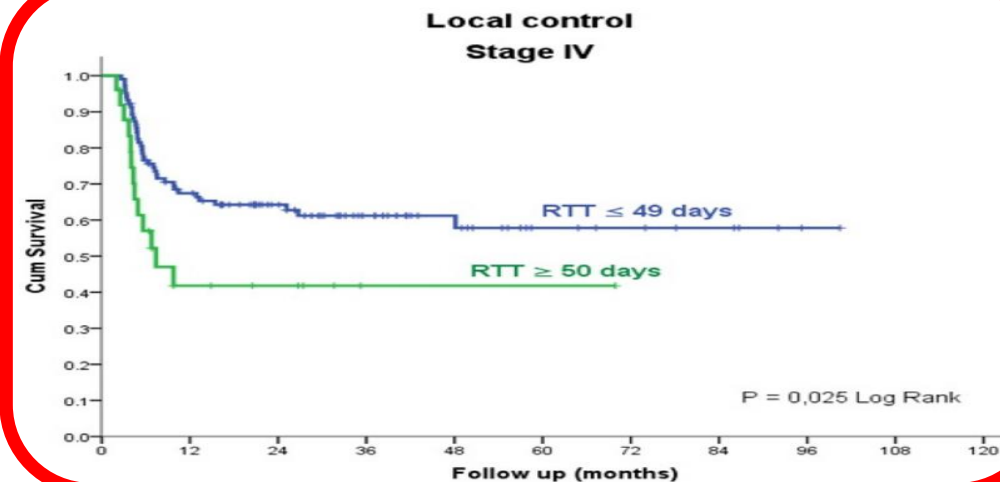
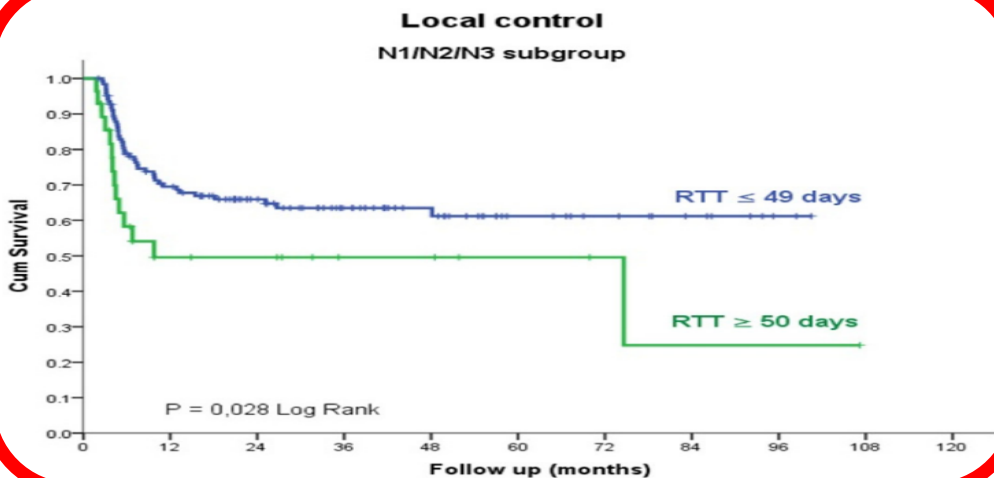
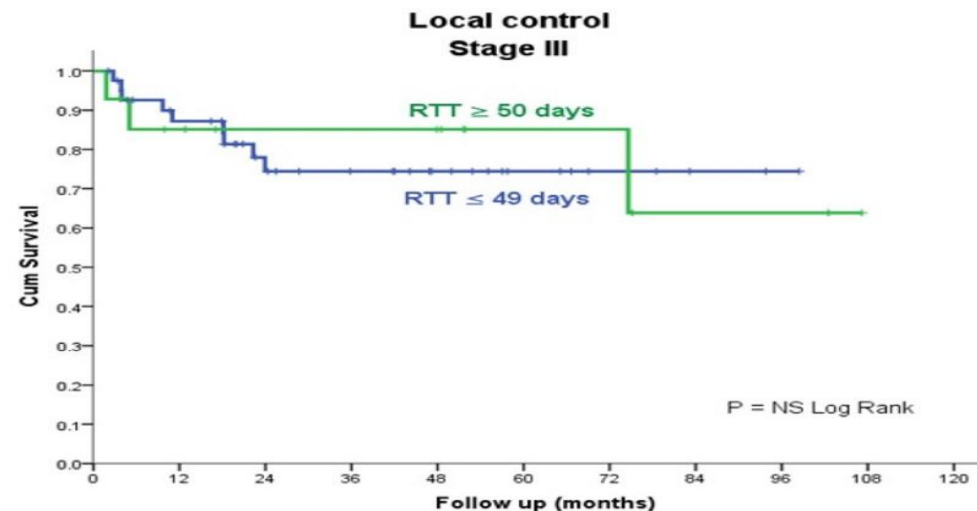
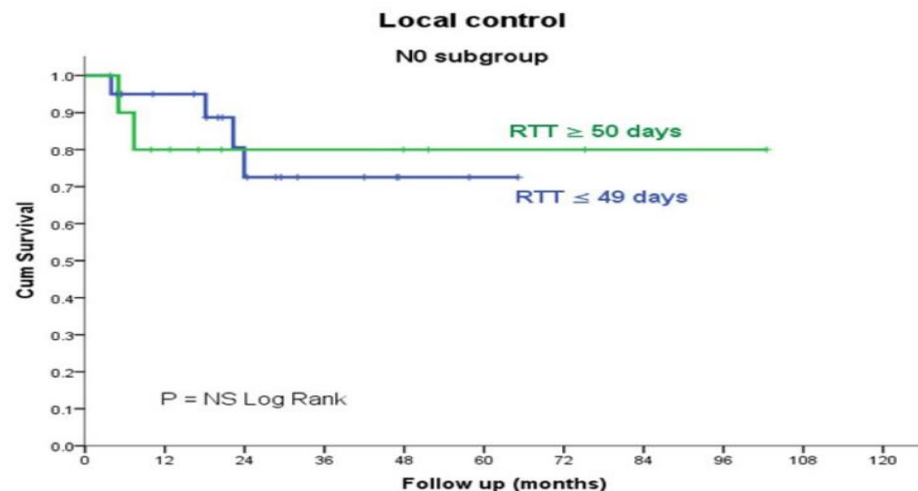


Overall Survival according to GTV and RTT



Podskupiny pacientů a vliv RTT na LC (OS NS)

Prodloužení RT asociováno s horší LC u podskupin N+, KS IV, ca orofaryngu – vhodná prioritizace u kompenzace radikální RT LAHNSCC.



Chronoradioterapie – vliv doby aplikace RT

- **Lepší onkologické výsledky u RT v zimním „DARK“ období**

- Léčebná sezóna DARK vs. LIGHT (rovnodennost září/březen) - porovnáno datum středů RT
- vlivu denní doby a ročního období na výsledek radikální RT u 655 pacientů s SCC hlavy a krku M0 (2002-2015), medián follow-up 47 měsíců (Bern University Hospital, retrospektivní studie)
- **Lepší 5-letá lokální kontrola v DARK - 73% vs. 61%; p = 0,0108 a PFS lepší v DARK období 51% vs. 43%; p = 0,0374**
- Dopoledne (AM) vs. odpoledne (PM) NS

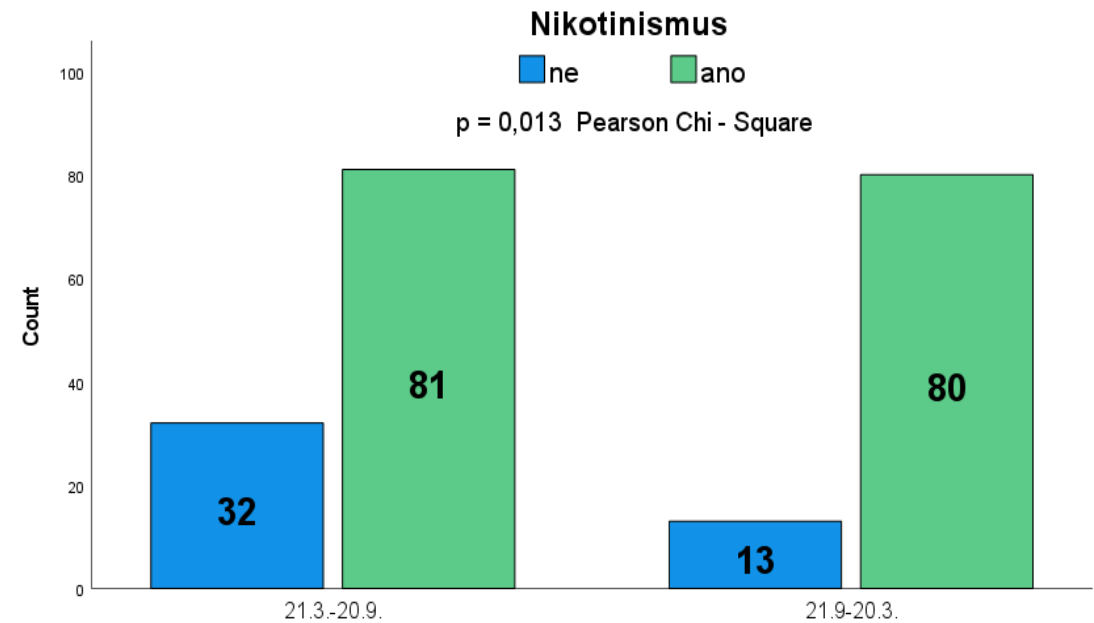
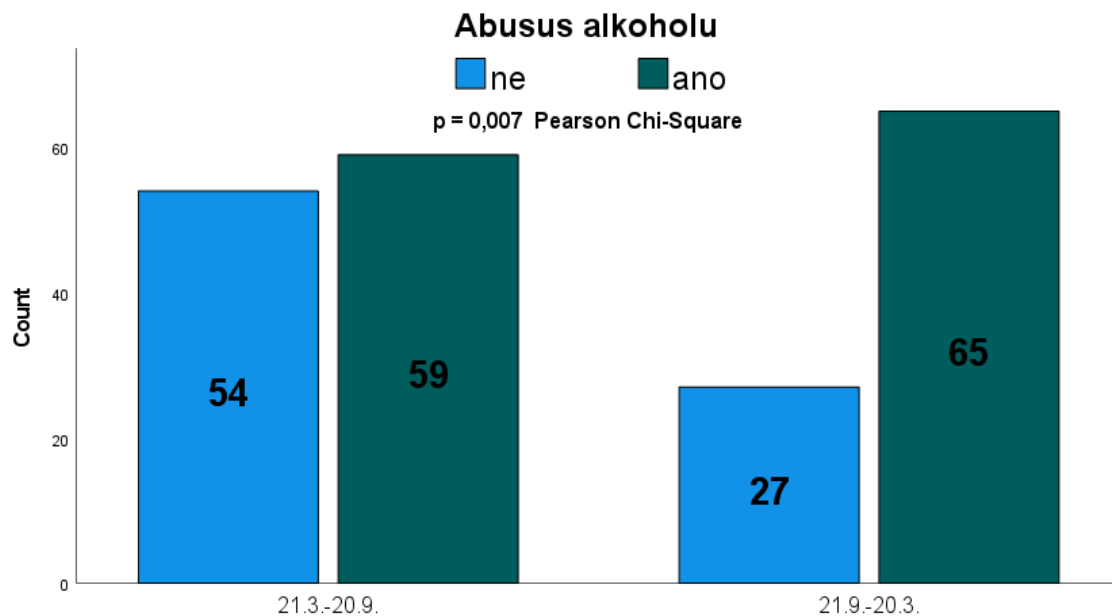
Elicin O et al.: The prognostic impact of daytime and seasonality of radiotherapy on head and neck cancer. Radiother Oncol. 2021;158:293-299.

- **Akutní poradiační toxicita je horší při RT v „DARK“ období (září/březen)**

- Léčebná sezóna DARK vs. LIGHT (rovnodennost září/březen) - porovnáno datum středů RT
- Retrospektivní hodnocení 617 pacientů – akutní a pozdní reakce (2002 – 2015, medián follow up 51 měsíců)
- V multivariační analýze **vyšší akutní toxicita DARK vs. LIGHT (p = 0,0127) a NS pozdní (p = 0,1699)**
- Dopoledne (AM) vs. odpoledne (PM) NS

Brolese EK et al.: The impact of delivery daytime and seasonality of radiotherapy for head and neck cancer on toxicity burden. Radiother Oncol. 2021;158:162-166.

- V našem souboru **vliv období roku (DARK/LIGHT) neprokázán** ani na LC, DFS, OS a ani na toxicitu akutní (dermatitida/mukositida) či pozdní (xerostomie, fibróza, dysfagie, dysgeusie, únava, hypotyreosa)
- **V DARK období se léčí RT signifikantně méně nekuřáci a nealkoholici**



Závěr

- Ideální v RT „**Minimum waiting x No breaks**“ – reálně optimalizace čekacích dob a kompenzace prodloužení celkové doby radikální RT v souladu s MRS
 - **Každý týden čekání na zahájení RT = ztráta účinku 1 Gy**
 - **Každý den prodloužení radikální RT = ztráta účinku 1 Gy**
- Zahájení radikální RT kategorie I v pondělí (grade D, level 4) u režimu s 30 nebo 35 frakcemi
- Soulad s léčebnými doporučeními a dodržení časového plánu léčby patří mezi indikátory high-quality care

Děkuji za pozornost