

## Streszczenie:

Cel pracy: Ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej wolumetrycznego zaawansowania guza pierwotnego ( $V_{GTV}$ ) i regionalnych węzłów chłonnych ( $V_{NT}$ ) w porównaniu z kategoryzacją rangową TNM w radioterapii raka jamy ustnej i gardła środkowego.

Materiał i metodyka: Przedmiotem badania jest retrospektywna grupa 103 chorych na raka jamy ustnej lub gardła środkowego leczonych wyłącznie promieniami (RT), w jednym ośrodku w latach 2004-2012, u których oznaczono objętość guza pierwotnego ( $V_{GTV}$ ) i łączną objętość regionalnych węzłów chłonnych ( $V_{NT}$ ) oraz łączną objętość raka  $V_{TC}$  ( $V_{GTV}+V_{NT}$ ). W badanej grupie, 62 przypadków (60%) było w jednym ze stopni  $N_+$ . W radioterapii zastosowano frakcjonowanie konwencjonalne, przyspieszone „CAIR”, lub przyspieszone hiperfrakcjonowanie „CHA-CHA”. Za kryterium skuteczności RT przyjęto miejscowe (LTC) i lokoregionalne (LRC) wyleczenie, oraz częstość wznów miejscowych i/lub węzłowych. Materiał podzielono na 4 podgrupy w zależności od zaawansowania TNM, oraz na 6 podgrup (a-f) w zależności od objętości  $V_{GTV}$ , oraz na 5 podgrup  $V_{NT}$ . Trzy zmienne fizyczne parametry (TD,  $d_{fr}$  i OTT) charakteryzujące zastosowane sposoby frakcjonowania dawki znormalizowano wykorzystując model L-Q do Biologicznie Znormalizowanej Równoważnej Dawki  $EQED_{2.0/T=45d}$ , odpowiadającej dawce frakcyjnej  $d_{fr}=2$  Gy i czasie OTT=45 dni.

Wyniki: Nie stwierdzono znamiennych różnic w 3-letnim LTC między  $T_{1-2}N_0$  i  $T_{1-2}N_+$  oraz  $T_{3-4}N_0$  i  $T_{3-4}N_+$  jak również znamiennej wartości predykcyjnej i prognostycznej rang TNM w relacji do dawek fizycznych (TD) i biologicznych ( $EQED_{2.0}$  i  $EQED_{2.0/T=45d}$ ). Natomiast wzrost objętości  $V_{GTV}$  z  $\leq 5cm^3$  do ponad  $47cm^3$  znamienne ( $p<0.0006$ ) korelował z obniżeniem 3-letniego LTC z ponad 90% do 30%. Wzrostowi  $V_{GTV}$  o kolejne  $10cm^3$  odpowiadało obniżenie LTC średnio o kolejne 10%. Analiza ROC wykazała 1.5-krotnie wyższą wartość predykcyjną i prognostyczną  $V_{GTV}$  niż rangi T wg TNM. Zwiększenie  $V_{GTV}$  i  $V_{TC}$  o kolejne  $10cm^3$  wiązało się ze wzrostem ryzyka wznowy miejscowej odpowiednio o około 6% i 8-10%. Wzrost  $V_{NT}$  powyżej  $10cm^3$  korelował odwrotnie proporcjonalnie z 3-letnim LTC skutkując obniżeniem LTC o średnio 20% w porównaniu do  $V_{NT}=0$ . W celu eliminacji tego niekorzystnego wpływu  $V_{NT+}$  na miejscowe wyleczenie guza pierwotnego, uzasadniona jest rekomendacja zwiększenia dawki całkowitej (boost) o około 4-5  $izoGy_{2.0/T=45d}$ . Analiza klasterowa w utworzonych podgrupach, w których co najmniej jeden z analizowanych parametrów pozostaje jednorodny, wykazała liniową korelację wartości całkowitej objętości nowotworu  $V_{TC}$  ( $V_{GTV}+V_{NT}$ ) i objętości  $V_{GTV}$  z dawkami  $EQED_{2.0/T=45d}$ . Okazało się że dla zmiennych  $V_{GTV}$  i  $EQED_{2.0/T=45d}$  nie można wyznaczyć jednej krzywej dawki leczącej (TCD). W celu zapewnienia wysokiej szansy wyleczenia (~90%), w przypadku  $V_{GTV}$  5-33 $cm^3$  (ranga  $T_2$ ) uzasadnione jest zwiększenie dawki  $TCD_{90}$  z 60 do 80  $izoGy_{2.0}$ . Dla  $V_{GTV}$  33-47 $cm^3$  dawka całkowita 70-76  $izoGy_{2.0}$  odpowiada  $TCD_{50}$  (50% szansy wyleczenia), natomiast dla  $V_{GTV}\geq 47cm^3$ , 76  $izoGy_{2.0}$  jest jedynie dawką  $TCD_{37}$ . Duża zmienność  $V_{GTV}$  i  $V_{NT}$  w ramach jednej, określonej rangi T (8-krotna zmienność w ramach rangi  $T_2$ ) podważa zasadność stosowania jednej i tej samej dawki frakcjonowanej w określonym stopniu zaawansowania T i N według TNM.

## Wnioski:

1. W radioterapii raka jamy ustnej lub gardła środkowego wolumetryczna klasyfikacja zaawansowania guza pierwotnego ( $V_{GTV}$ ) i węzłów chłonnych szyjnych ( $V_{NT}$ ) okazała się znamienne ( $p<0.0006$ ) **bardziej czułym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym** (optymalizacja metody radioterapii) i **prognostycznym** (szansa trwałego wyleczenia) niż rangowy system (TNM), ponieważ pośrednio odpowiada wyjściowej liczbie komórek raka, których zniszczenie jest podstawowym zadaniem radioterapii.

2. Wzrost objętości guza ( $V_{GTV}$ ) o kolejne  $10\text{ cm}^3$  znamienne koreluje z obniżeniem LTC średnio o 10%, co nie jest znamionnym atrybutem wzrostu kolejnych rang T i N według systemu TNM.
3. Oprócz znaczenia wartości frakcjonowanej dawki promieniowania, ryzyko wznowy miejscowej znamienne zależy od wyjściowej objętości guza ( $V_{GTV}$ ) i łącznej objętości raka ( $V_{TC}=V_{GTV}+V_{NT}$ ), których zwiększenie o kolejne  $10\text{ cm}^3$  generalnie skutkuje wzrostem tego ryzyka odpowiednio o około 6% i 8-10%.
4. Obecność regionalnych węzłów chłonnych szyi o objętości ( $V_{NT}$ ), stopniowo wzrastającej powyżej  $10\text{ cm}^3$ , znamienne wpływa na obniżenie 3-letniego miejscowego wyleczenia raka, średnio o 20%. W celu eliminacji tej niekorzystnej, z punktu widzenia szansy miejscowego wyleczenia raka zależności, uzasadniona wydaje się rekomendacja zwiększenia dawki całkowitej (boost) w objętości  $V_{GTV}$  o co najmniej 4-5  $\text{isoGy}_{2.0}$ .
5. Zmienność objętości  $V_{GTV}$ ,  $V_{NT}$  i  $V_{TC}$ , nawet w zakresie tej samej rangi zaawansowania T i N, wg TNM, uniemożliwia wyznaczenie jednej reprezentatywnej krzywej dawki jednakowej skuteczności (TCD), ponieważ jej wartość zależy od wyjściowych parametrów objętościowych. Wyniki badań własnych podważają zatem dotychczasową regułę stosowania jednej i stałej dawki całkowitej dla grupy raków o tej samej randzie T i N, wg TNM.

## Summary:

**Aim of study:** Evaluation of predictive and prognostic value of volumetric staging of the primary tumor ( $V_{GTV}$ ) and regional lymph nodes ( $V_{NT}$ ) compared with the rank TNM system in radiotherapy for oral cavity and oropharyngeal cancer.

**Material and Methods:** The objective of this retrospective study is the group of 103 cases of the oral cavity and oropharyngeal cancer, treated with radiotherapy (RT) alone, in a single centre in 2004-2012. Primary Tumor Volume ( $V_{GTV}$ ), Total Nodal Volume ( $V_{NT}$ ) and Total Cancer Volume ( $V_{TC}$ ) were estimated. In the study group 62 cases (60%) were N+. In radiotherapy three different dose fractionation schemes were used: Conventional, Accelerated "CAIR", and Accelerated Hyperfractionation "CHA-CHA". Local (LTC), locoregional (LRC) control and local and/or nodal recurrences were used as end-points. Clinical data were subdivided into 4 TNM subgroups, 6 subgroups (a-f) according to initial  $V_{GTV}$ , and into 4 subgroups according to  $V_{NT}$ . Three dose fractionation variables (TD,  $d_{fr}$  and OTT) were normalized, using L-Q model, to a single variable – biologically equivalent dose  $EQED_{2.0/T=45days}$ , if given in 2.0 Gy fractions in the OTT of 45 days.

**Results:** 3-yr LTC for  $T_{1-2}N_0$  vs  $T_{1-2}N_+$  and  $T_{3-4}N_0$  vs  $T_{3-4}N_+$  did not differ except  $T_{1-2}N_{0/+}$  vs.  $T_{3-4}N_+$ , and predictive and prognostic power of the TNM ranks were not significant in relation to physical TD and biological  $EQED_{2.0}$  and  $EQED_{2.0/T=45d}$  as well. Significant ( $p < 0.0006$ ) adverse correlation between increasing  $V_{GTV}$  volumes from below  $5cm^3$  to more than  $47cm^3$  and 3-yr LTC was documented, and the LTC decreased from 90% to 30%. The increase of  $V_{GTV}$  by consecutive  $10cm^3$  resulted in a decrease of 3-yr LTC by a successive 10% on average. The ROC analysis has shown about 1.5 times higher predictive and prognostic power of the  $V_{GTV}$  than T ranks of the TNM system. Continuous  $V_{GTV}$  and  $V_{TC}$  increase above  $5cm^3$  resulted in the increasing risk of local recurrence by 6% and 10% respectively. The  $V_{NT}$  increase has inverse impact on 3-yr LTC which decreased by about 20% compared with  $V_{NT}=0$ . To eliminate such negative impact of increasing  $V_{NT}$ , increase of total dose by extra 4-5 Gy (boost) is highly recommended. Cluster analysis using selected subgroups with at least single variable being constant, shows linear correlation between Total Cancer Volume ( $V_{TC}=V_{GTV} + V_{NT}$ ),  $V_{GTV}$  and  $EQED_{2.0/T=45d}$ . In case of  $V_{TC}$  and  $V_{GTV}$  up to  $10cm^3$  3yr LTC was high (90%) and decreased to about 29% when  $V_{GTV}$  was  $>50cm^3$  and  $V_{TC}$  in the range of  $60-80cm^3$ . It has been shown that for  $V_{GTV}$  and  $EQED_{2.0/T=45d}$  variables, estimation of a single isoeffective dose curve for  $EQED_{2.0/T=45d}$  was not possible. An increase of the  $V_{GTV}$  in the range from  $4.2cm^3$  to  $33cm^3$  ( $T_2$ ) stage needs increment of the  $TCD_{90}$  (tumor cure dose for 90% probability of local control) from 60 to 80  $izoGy_{2.0/T=45d}$ . Dose of 70-76  $izoGy_{2.0/T=45d}$  becomes  $TCD_{50}$  for the  $V_{GTV}$  of  $33cm^3-47cm^3$ , whereas these does for larger  $V_{GTV}$  became only  $TCD_{37}$ . Relatively wide variation of  $V_{GTV}$ 's and  $V_{NT}$ 's within a single T stage (8-fold difference within  $T_2$  stage) questions legitimacy of planning and delivery of a single and same dose fractionation for a given T and N stage of the cancer estimated based on rank TNM system.

## Conclusions:

1. In radiotherapy for oral cavity and oropharyngeal cancer, volumetric staging of primary tumour ( $V_{GTV}$ ) and total nodal volume ( $V_{NT}$ ), which indirectly reflects initial number of cancer cells, occurred to be significantly ( $p < 0.0006$ ) much more sensitive and independent predictive (optimal dose fractionation) and prognostic (tumour cure probability) factors than rank TNM staging.
2. Increase of tumour volume ( $V_{GTV}$ ) by consecutive  $10cm^3$  inversely correlates with the LTC, which decreases by 10% on average. This is not a significant attribute of consecutive T and N ranks in the TNM system.

3. Except importance of dose fractionation, risk of local recurrence significantly depends on initial tumour volume ( $V_{GTV}$ ) and total cancer volume ( $V_{TC}=V_{GTV}+V_{NT}$ ) which consecutive increment by  $10\text{cm}^3$  generally results in an increase of that risk by 6% and 8-10% respectively.
4. Positive regional neck lymph nodes with volume ( $V_{NT}$ ) gradually increasing above  $10\text{cm}^3$  has significant negative impact on 3-yr local tumour control, which decreases by about 20%. To eliminate such unfavorable for local control correlation, total dose (boost) higher by about 4-5  $\text{izoGy}_{2.0}$  should be recommended.
5. Variability of the  $V_{GTV}$  and  $V_{NT}$ , even within the same T and N stage according to TNM, does not allow to estimate a single curve of the isoeffective dose (TCD), which value strongly depends on initial  $V_{GTV}$ ,  $V_{NT}$  and  $V_{TC}$  volumes. Therefore, results of own analysis likely question current rule to use single and constant total dose for group of tumours within the same T and N stage.