

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

Eliška Királyová

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**ALTERNATIVNÍ FRAKČIONAČNÍ REŽIMY V LÉČBĚ
NÁDORŮ HLAVY A KRKU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Radovan Vojtíšek

PLZEŇ 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29.3.2013

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala MUDr. Radovanu Vojtíškoví za odborné vedení práce. Role vedoucího bakalářské práce se zhostil svědomitě a na věcných konzultacích mi poskytoval cenné rady, materiální podklady a pomohl mi s výběrem vhodných pacientů pro praktickou část. Svým zodpovědným přístupem přispěl k vypracování této práce.

Anotace

Příjmení a jméno: Királyová Eliška

Katedra: Záchranářství a technických oborů

Název práce: Alternativní frakcionační režimy v léčbě nádorů hlavy a krku

Vedoucí práce: MUDr. Radovan Vojtíšek

Počet stran: číslované 58, nečíslované 21

Počet příloh: 20

Počet titulů použité literatury: 42

Klíčová slova: nádory hlavy a krku – radioterapie – frakcionace – alternativní frakcionační režimy

Souhrn:

Tato bakalářská práce se zabývá frakcionačními režimy používanými v léčbě nádorů hlavy a krku. Práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. Teoretická část v prvních kapitolách popisuje základní specifika nádorů hlavy a krku. Dále seznamuje s léčebnými možnostmi s důrazem kladeným na radioterapii. Poslední kapitola je zaměřena na frakcionaci a různé režimy ozařování. V praktické části je na kazuistikách pěti pacientů demonstrováno použití alternativních frakcionačních režimů v ORL oblasti.

Annotation:

Surname and name: Királyová Eliška

Department: Department of Paramedical Rescue Work and Technical Studies

Title of thesis: Alternative fractionation schedules in the treatment of head and neck cancers

Consultant: MUDr. Radovan Vojtíšek

Number of pages: numbered 58, not numbered 21

Number of appendices: 20

Number of literature items used: 42

Key words: head and neck cancer – radiotherapy – fractionation – alternative fractionation modes

Summary

This thesis is focused on fractionation schedules, which are commonly used for treatment of head and neck cancers. The thesis is divided into two parts- the theoretical one and the practical one. The first chapters of the theoretical part describe the main characteristics of head and neck tumors. This part also describes the therapeutical possibilities, emphasising the radiotherapy. The last chapter of the theoretical part focuses on fractionation and different schemes it. The practical part of consisted from five case reports demonstrate the use of alternative schemes of fractionation in head and neck tumors.

OBSAH

ÚVOD.....	10
TEORETICKÁ ČÁST	11
1 Anatomie orofaciální oblasti a horních dýchacích a polykacích cest	11
2 Epidemiologie nádorů hlavy a krku	14
3 Histopatologické rozdělení.....	14
4 Etiologie a patogeneze	15
4.1 Etiologické faktory uplatňující se při vzniku nádorového onemocnění	15
4.2 Možnosti prevence nádorového onemocnění.....	16
5 Klinické projevy.....	17
6 Diagnostika a staging	18
7 Léčebné možnosti.....	19
7.1 Chirurgické řešení.....	19
7.2 Radioterapie	20
7.2.1 Zevní radioterapie.....	20
7.2.2 Brachyradioterapie.....	22
7.3 Chemoterapie	23
7.4 Biologická léčba	24
8 Radioterapie	25
8.1 Postavení radioterapie v léčebném algoritmu nádorů hlavy a krku.....	25
8.2 Nastavení a fixace pacienta.....	25
8.3 Proces plánování radioterapie	26
8.4 Verifikace nastavení pacienta	27
8.5 Kombinace s ostatními onkologickými modalitami	29
8.5.1 Kombinace radioterapie a chemoterapie u nádorů hlavy a krku	29

8.5.2	Kombinace radioterapie a biologické léčby u nádorů hlavy a krku	30
8.6	Nežádoucí účinky radioterapie, jejich ošetřování a prevence.....	30
8.7	Brachyradioterapie.....	33
9	Frakcionace	34
9.1	Radiobiologické vlastnosti dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku.....	34
9.2	Konvenční frakcionace	35
9.3	Alternativní frakcionační režimy	36
9.3.1	Hyperfrakcionace.....	36
9.3.2	Akcelerace	37
9.3.2.1	Čistá akcelerace	37
9.3.2.2	Hybridní akcelerace	38
	PRAKTICKÁ ČÁST	41
10	FORMULACE PROBLÉMU	41
11	CÍL PRÁCE.....	41
12	KAZUISTIKY.....	42
12.1	Kazuistika 1	42
12.2	Kazuistika 2	45
12.3	Kazuistika 3	47
12.4	Kazuistika 4	49
12.5	Kazuistika 5	52
13	DISKUZE.....	55
	ZÁVĚR.....	58
	SEZNAM ZDROJŮ	59
	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	63
	SEZNAM PŘÍLOH	65
	Přílohy.....	66

ÚVOD

Pro svoji bakalářskou práci jsem si zvolila téma alternativní frakcionační režimy v léčbě nádorů hlavy a krku, které je velice aktuální z hlediska stoupajícího výskytu těchto nádorů a s ohledem na stoupající úroveň poznatků o biologickém chování těchto nádorů.

Nádory hlavy a krku tvoří v ČR 2-3% všech zhoubných onemocnění. Do této skupiny patří nádory dutiny ústní a jazyka, dutiny nosní, vedlejších nosních dutin, hltanu a hrtanu. Tyto tumory se vyskytují především v souvislosti s kouřením a konzumací alkoholu. Přestože je ORL oblast dobře klinicky vyšetřitelná, velká část nemocných přichází k lékaři s již pokročilým stadiem onemocnění. Pokročilost nádoru zhoršuje prognózu nádorové choroby, proto bych chtěla upozornit na důležitost pravidelných preventivních prohlídek. Pokud by lidé chodili na kontroly v pravidelných intervalech, lze předpokládat, že by stouplo procento zachycených nádorů v časných stádiích, kdy je větší pravděpodobnost dosažení lepších výsledků.

Alternativní frakcionační režimy mají nezastupitelnou roli v léčbě inoperabilních nádorů hlavy a krku. Při použití těchto režimů dochází ke zlepšení terapeutického poměru, který je založen na rozdílných odpovědích nádoru a zdravých tkání. Tyto režimy pracují s nižší jednotlivou dávkou a se zkrácením ozařovací série, která zabraňuje akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk. Nejrozšířenější technikou ozařování nádorů hlavy a krku je konkomitantní boost. Dosahuje výrazně vyššího procenta lokální kontroly než normofrakcionace, tedy konvenční frakcionační režim.

Jako cíle bakalářské práce jsem si stanovila prostudovat odbornou literaturu na dané téma a ověřit přínos léčby pomocí alternativních frakcionačních režimů u inoperabilních nádorů hlavy a krku.

Práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. V teoretické části popisují anatomii, epidemiologii a znaky nádorů hlavy a krku. Dále se více zabývám léčebnými možnostmi, především radioterapií. Zásadní kapitolou práce je frakcionace.

V praktické části udávám soubor kazuistik pěti pacientů s inoperabilním nádorem hlavy a krku, kteří podstoupili ozařování některým z alternativních frakcionačních režimů na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE OROFACIÁLNÍ OBLASTI A HORNÍCH DÝCHACÍCH A POLYKACÍCH CEST

Dutina ústní (cavitas oris) začíná jako štěrbina ústní (rima oris) a sahá až k zúžení na přechodu do hltanu, které se nazývá istmus faucium, úžina hltanová. Ohraničení dutiny ústní vpředu a zevně vytvářejí rty (labia oris) a tváře (buccae). Strop dutiny ústní tvoří patro (palatum) a uprostřed spodiny úst je jazyk (lingua). Vnější stranou zubů a dásní je vpředu a zevně oddělená předsíň dutiny ústní (vestibulum oris) a od zubů a dásní směrem dozadu je vlastní dutina ústní (cavitas oris propria).

Předsíň dutiny ústní (vestibulum oris) je podkovovitá štěrbina ohraničená zevně rty a tvářemi, navnitř zuby a dásněmi a směrem dozadu končí za posledními stoličkami slepě sliznicí, která se vyklenuje v horní a dolní klenbu. Ve výši 2. horní stoličky ústí vývod příušní žlázy. Rty (labia oris) jsou dvě silné řasy, kryté kůží zvenčí a růžovou sliznicí s nerohovějícím mnohvrstevným dlaždicovým epitelem. Střední vrstvu rtů tvoří svaly štěrbiny ústní, z nichž hlavní je kruhovitý m.orbicularis oris, svírající rty k sobě. Do stran přecházejí rty ve tváře (buccae), jejichž stavba je obdobná stavbě rtů. Podkladem je m.buccinator začínající od vazivového proužku napjatého mezi mandibulou a processus pterygoideus. Dáseň (gingiva) je světlejší sliznice kryjící alveolární výběžky čelistí. Je silnější než sliznice vestibula, rtů a tváří, její vazivo nemá elastická vlákna. Nenacházejí se v ní slinné žlázy.

Vlastní dutina ústní (cavitas oris propria) je uložena za zubními oblouky. Obsahuje zuby (dentes), které jsou pevně usazeny do zubních lůžek (alveolů) obou čelistí a jsou seřazeny do horního a dolního zubního oblouku. Slouží k uchopování, dělení a rozměňování potravy. Chrup člověka obsahuje zuby různě tvarované a tím funkčně specifické. Každý zub má tyto části: korunka zubu (corona dentis), krček zubu (collum dentis) a kořen zubu (radix dentis). Uprostřed spodiny úst je jazyk (lingua). Svalový, sliznicí pokrytý orgán. Jazyk se člení na několik oblastí. Hrot jazyka (apex linguae) je zúžená volně pohyblivá přední část, tělo jazyka (corpus linguae) pokračuje jako hlavní část orgánu a kořen jazyka (radix linguae) vytváří zadní část obrácenou dozadu do hltanu. Je velmi pohyblivý a významně se uplatňuje při mechanickém zpracování soust a při fonaci.

Sliznice je kryta mnohvrstevným dlaždicovým epitelem. Na hřbetu a na hrotu jazyka vybíhá epitel v četné výběžky (papillae). Kořen jazyka papily neobsahuje. Sliznice se zde zdvihá v četné hrbolky, pod nimiž jsou bělavé uzlíčky lymfatické tkáně. Strop dutiny ústní tvoří patro (palatum). Jako horizontální přepážka odděluje dutinu ústní od dutiny nosní. Dělíme ho na tvrdé patro (palatum durum), jehož podkladem je kostěnné patro (palatum osseum) a měkké patro (palatum molle), které je pohyblivé, navazuje na tvrdé patro a významně se uplatňuje při dýchání a polykání.

Mandle patrová (tonsilla palatina) je lymfatický orgán oválného tvaru. Je uložena v isthmus faucium, ve výklenku zvaném fossa tonsillaris. Mandle je jeden z orgánů systému obrany organismu. Bohatě jí prostupuje lymfatická tkáň, která často reaguje na styk s patologickými mikroorganismy.

Slinné žlázy úst (glandulae oris) jsou četné žlázy s vývody do dutiny ústní. Jejich výměškem je slina (saliva) obsahující hlen a enzym (ptyalin), který štěpí škroby. Slinné žlázy se dělí na malé slinné žlázy (glandulae salivariae minores) rozeté difúzně po celé ústní dutině a secernující slinu průběžně, a velké slinné žlázy (glandulae salivariae majores) vysunuté jako kompaktní větší orgány mimo dutinu ústní a spojené s ní vývody. Secernují slinu na nervový podnět. K velkým slinným žlázám patří příušní žláza (glandula parotis), podčelistní žláza (glandula submandibularis) a podjazyková žláza (glandula sublingualis).

Hltan (pharynx) je trubicovitý orgán kraniálně přirostlý ke spodině lebeční. Zpředu se do něj otevírají dutina nosní, ústní dutina a vchod do hrtanu, který je ohraničen příklopkou hrtanovou, epiglottis. Podle uvedených tří komunikací se hltan dělí na tři části: nosohltan (nasopharynx), ústní část hltanu (oropharynx) a hrtanovou část hltanu (laryngopharynx seu hypopharynx).

Nasopharynx je spojení choanami s dutinou nosní. Ústí do něj Eustachova trubice vycházející ze středního ucha. Obsahuje větší množství lymfatické tkáně označované jako tonsilla pharyngea, v zadní části hltanu, a tonsilla tubaria, při ústí Eustachovy trubice.

Oropharynx pokračuje kaudálně a otevírá se do dutiny ústní přes isthmus faucium. Ve stěně se táhne lymfatická tkáň od kořene jazyka jako tonsilla lingualis přes tonsilla palatina k tonsilla tubaria, která je spojená s tonsilla pharyngea a tím je uzavřen kruh mízní tkáně tzv. Waldeyerův lymfatický okruh.

Hypopharynx pokračuje až do výše obratle C6, kde hltan přechází v jícen.

Sliznice hltanu je kryta dlaždicovitým epitelem. Svalovina je příčně pruhovaná, obsahuje cirkulárně svěrače a podélně zdvihače, kteří umožňují sevření a zvednutí hltanu a tím vzniká polykací akt.

Nos (nasus) se dělí na zevní nos (nasus externus) a dutinu nosní (cavitas nasi). Zevní nos má tvar trojboké pyramidy vyčnívající z obličeje. Skelet tvoří nosní kůstky, které jsou ve spojení s čelní kostí a čelními výběžky maxily. Kaudálně navazují na nosní kůstky chrupavky. Dutina nosní, je rozdělena na předsíň dutiny nosní (vestibulum nasi) a vlastní dutinu nosní (cavitas nasi propria). Předsíň je vystlána sliznicí s dlaždicovým epitelem s četnými chlupy. Vlastní dutina nosní je vystlána cylindrickým řasinkovitým epitelem a rozdělena septem, přepážkou, na dvě nestejně velké části. Septum nasi má kostěnou část, která je tvořena vomerem a lamina perpendicularis čichové kosti. Mezi tyto kosti je včleněna chrupavka (cartilago septi nasi). Z bočních stěn prominují do nosní dutiny tři skořepy, které rozdělují dutinu do tří průduchů. V horní části laterální stěny a septa je čichová oblast (regio olfactoria) obsahující čichové buňky.

Vedlejší dutiny nosní (sinus paranasales) jsou pneumatizované prostory v kostech obklopujících nosní dutinu. Působí jako rezonanční prostory při tvorbě hlasu. K vedlejším dutinám nosním patří velká dutina horní čelisti (sinus maxillaris), dutina kosti čelní (sinus frontalis), sklípky kosti čichové (sinus ethmoidales) a dutina kosti klínové (sinus sphenoidalis).

Hrtan (larynx) je nepárový dutý orgán uložený ve střední čáře krku. Slouží k respiraci a fonaci. Základem kostry hrtanu je chrupavčitý skelet, v němž jsou jednotlivé chrupavky pohyblivě spojeny klouby, vazy a svaly tak, že vzniká trubice se slizniční výstelkou. Hrtan je dorzálně spojen s hltanem a je zavěšen vazivovou membránou na jazylce. Chrupavky hrtanu jsou nepárové a párové. Mezi nepárové chrupavky patří chrupavka štítná (cartilago thyroidea) tvořená dvěma ploténkami, chrupavka prstencová (cartilago cricoidea) má tvar vodorovného pečetního prstenu a chrupavka příklopky hrtanové (cartilago epiglottis), elastická chrupavka tvaru listu, stopkou připojeného ke štítné chrupavce. Nepárové chrupavky jsou největší a tvoří kryt hrtanu. Z párových chrupavek je funkčně nejdůležitější chrupavka hlasivková (cartilago arytenoidea), která svým usazením na kloubní plošky prstencové chrupavky umožňuje složité pohyby hlasivkové štěrbiny. ^(1, 2, 3, 4)

2 EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ HLAVY A KRKU

Nádory hlavy a krku tvoří v ČR 2-3 % všech nádorových onemocnění. U mužů zastupují asi 6 %, u žen 2 % všech zhoubných nádorů. Muži onemocní až 4krát častěji než ženy, ale například u nádorů hrtanu je to až 11krát. Naproti tomu nádory slinných žláz se objevují více u žen. Průměrný věk pacientů je mezi 50.- 65. rokem. Celková incidence nádorů v ORL oblasti v roce 2009 v ČR dosahovala 37,18 případů na 100 000 obyvatel. Incidence u mužů byla 28,77/100 000 a mortalita 15,84/100 000 obyvatel. Incidence u žen byla 8,41/100 000, mortalita 3,34/100 000 obyvatel. Nejčastěji se objevuje nádor hrtanu. Jeho incidence v roce 2009 odpovídala 4,84/100 000 obyvatel. Ve srovnání s ostatními zeměmi je ČR na 37. místě. Nejvyšší výskyt je v jihovýchodní Asii. Z evropských zemí jsou na vyšších příčkách Maďarsko, Lucembursko, Francie a Bulharsko. ⁽⁵⁾

3 HISTOPATOLOGICKÉ ROZDĚLENÍ

Nejčastějším histologickým typem nádorů hlavy a krku je dlaždicobuněčný (spinoelulární) karcinom. Vychází z povrchového epitelu horních dýchacích a polykacích cest a představuje až 90 % všech tumorů v této lokalizaci. Je typický lokálně invazivním až destruktivním růstem a lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin. Nejčastější morfoloogickou formou spinoelulárního karcinomu je ulcerativní typ. Dalšími, méně častými formami, jsou infiltrativní a exofytický typ. V infiltrativní formu mohou progredovat ulcerativní léze. Exofytický typ je charakterizovaný povrchovým růstem a pozdějším metastazováním. V nosní dutině a paranasálních dutinách se nejvíce objevuje adenokarcinom, nádor vznikající ze žlázového epitelu. Specifickou lokalizací je z histopatologického hlediska nasopharynx. Ve velké míře se zde vyskytují nediferencované karcinomy nazývané pro hojné nakupení lymfatické tkáně lymfoepiteliomy (dříve Schminckeho–Régaudův nádor). Histologickými typy karcinomů slinných žláz jsou nejčastěji adenoidně cystický karcinom, adenokarcinom a mukoepidermoidní karcinom. Dále se v ORL oblasti mohou vyskytnout melanomy (zhoubné nádory melanocytů), sarkomy (nádory pojivové tkáně) a lymfomy (nádory lymfatické tkáně a mízních uzlin). ^(6, 7, 8)

4 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

4.1 Etiologické faktory uplatňující se při vzniku nádorového onemocnění

Nejzávažnějším etiologickým faktorem při vzniku nádorů hlavy a krku je kouření. Uvádí se, že v tabákovém kouři je obsaženo více než 40 kancerogenů. Tabákový kouř neohrožuje jen vlastní kuřáky, ale i nekuřáky, kteří pobývají v zakouřených prostorách a vdechují vzduch se značným obsahem karcinogenů. Dále se mohou na rozvoji onemocnění podílet i chronické tepelné dráždění, změna pH sliznic a chronické dráždění částicemi tabáku. Další formy konzumace tabáku (žvýkání, šňupání) mají stejný potenciál indukovat nádory jako jeho kouření. Není rozhodující koncentrace, ale délka působení kancerogenních látek.

Dalším závažným etiologickým činitelem je alkohol. Snižuje obranu organismu před kancerogenními látkami a chová se jako kokarcinogen, tedy jako látka, která nemá schopnost vyvolat vlastní nádorové onemocnění, ale v přítomnosti karcinogenu, například kombinací s kouřením tabáku, vyvolává a podporuje vznik nádoru.

Je prokázáno, že i vysoce rizikový lidský papilomavirus (HPV) se podílí na vzniku nádorů hlavy a krku. HPV se v lidské populaci vyskytuje běžně, ale pouze u malé skupiny infikovaných dojde k vývoji karcinomu. Společně s nádorem děložního čípku je nádor orofaryngu nejčastější malignitou spojenou s HPV infekcí, zvláště pokud vyrůstá nádor z kořene jazyka nebo z patrové tonsily. Epidemiologické studie zjišťují, že u osob ve věku 20-44 roků dochází k nárůstu ročního výskytu karcinomu orofaryngu (v oblasti kořene jazyka o 2,1 %, v oblasti patrových mandlí o 3,9 %), zatímco výskyt v jiných lokalitách klesá. Tento vyšší výskyt je spojen se změnou sexuálního chování a s infekcí HPV, zvláště typu 16. Rizikovými faktory vzniku HPV infekce jsou vedle imunosuprese i určité sexuální praktiky (orální sex), vyšší počet sexuálních partnerů, HPV pozitivní anogenitální karcinom v anamnéze. Poněkud více jsou ohroženi muži, jejichž ženy mají v anamnéze karcinom in situ nebo invazivní karcinom děložního čípku a muži infikovaní HIV. HPV pozitivita je častější u mladých nekuřáků a abstinentů. Nádory hlavy a krku spojené s HPV mají lepší prognózu a lépe odpovídají na chemoradioterapii.

Mezi další DNA viry patří Epstein-Barrové virus (EBV), který se uplatňuje u karcinomu nazofaryngu. V souvislosti s vyšším endemickým výskytem tohoto nádoru v Asii se diskutuje o vlivu úpravy slaných ryb, ve kterých byl prokázán dimetylnitrosamin.

Z dalších etiologických faktorů se uplatňují v oblasti dutiny ústní nízká úroveň ústní hygieny a chronická mechanická iritace, dřevný prach (tanin) při vzniku nádoru dutiny nosní a paranasálních dutin, u nádorů slinných žláz ionizující záření a UV záření u nádoru rtů. Na vzniku nádorů se obecně podílí systémová a nutriční vyčerpanost, imunodeficience a různé druhy hypovitaminózy. ^(6, 7, 9, 10)

4.2 Možnosti prevence nádorového onemocnění

Prevence je soubor opatření, který má za cíl předvídat, zabránit a včas zachytit progresi nádorového onemocnění. Musí být komplexní a dotýká se nejen časného zachytu nádorů, ale také důsledků progresu a léčby. Onkologická prevence se dělí na primární, sekundární a terciární.

Primární prevence má eliminovat rizikové faktory, které mají prokazatelný vliv na vznik malignit, a tím zajistit snižování výskytu zhoubných nádorů. Je zapotřebí podporovat screeniny a různé kampaně, které jsou velmi důležité pro informovanost veřejnosti. V prevenci nádorů hlavy a krku je především zapotřebí podporovat programy pro odvykání kouření a léčbu závislosti na tabáku a alkoholu. Podpořit vakcinaci proti papillomavirům, která se využívá k prevenci karcinomu cervixu, a má velkou možnost potenciálně zabránit výskytu karcinomu orofaryngu. Dodržovat zdravý životní styl a osobní hygienu. Velice důležité jsou také preventivní prohlídky a návštěvy stomatologa.

Sekundární prevence je zaměřena na včasný záchyt a rozpoznání nádorového onemocnění v plně vyléčitelném stadiu. Je důležité provádět dispenzarizaci osob se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádoru na základě rodinné anamnézy. Diagnostikování nádorů hlavy a krku a přednádorových stavů záleží na včasném vyhledání lékaře nemocným a pečlivém vyšetření celé orofaciální oblasti.

Terciární prevence, ve formě důsledné dispenzarizace, má zachytit případný návrat nádorového onemocnění a urychlit neprodlené léčení. ^(6, 10, 11)

5 KLINICKÉ PROJEVY

Nádory hlavy a krku mohou zůstat dlouhou dobu bez klinických příznaků nebo mohou připomínat běžná zánětlivá onemocnění horních dýchacích cest.

Nádory v oblasti nosu, nosohltanu a paranasálních dutin se projevují nosní neprůchodností nebo výraznou dlouhodobou sekrecí z nosu s poruchou čichu. Varovným signálem by měla být jednostrannost příznaků a sekrece s příměsí krve. Může se objevit i zápach z nosu a zhoršení zraku, například zdvojené vidění.

Nádory dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu způsobují pocit cizího tělesa v krku nebo v ústech. Objevují se obtíže a bolestivost při polykání (dysfagie a odynofagie), krvácení z dutiny ústní a zápach (foetor ex ore).

Příznaky nádorů hrtanu se liší podle primární lokalizace a pokročilosti onemocnění. Karcinom hlasivek se projevuje již v časných stádiích chrapotem, v ostatních lokalizacích hrtanu se nádorové onemocnění většinou zjistí v pokročilém stadiu pocitem cizího tělesa v krku, vykašláváním krve a polykacími a dýchacími obtížemi.

Nádory slinných žláz se zpočátku projevují jako pozvolna rostoucí zduření. Později, v důsledku růstu do okolí, dochází k bolestivosti a u nádoru příušní žlázy se může objevit parestézie a obrna lícního nervu.

Zduření na krku, většinou nebolestivé, bývá projevem metastatického šíření nádoru do spádových lymfatických uzlin nebo přímého prorůstání nádoru. ^(6, 12)

6 DIAGNOSTIKA A STAGING

K úspěšnému stanovení diagnózy přispívá pečlivě provedená anamnéza spojená se správným zhodnocením prvních příznaků onemocnění, sociálních zvyklostí a rizikových faktorů. Poté následuje klinické vyšetření. Většina nádorů hlavy a krku je dobře přístupná aspekci, palpaci a přímým i nepřímým endoskopickým metodám. Ze všech zjištěných novotvarů je nutné odebrat vzorek na histologické vyšetření, které stanoví typ a vlastnosti nádorového onemocnění. V rámci vyšetření, vedoucích ke stanovení rozsahu vlastního nádoru, postižení spádových lymfatických uzlin a eventuelního výskytu vzdálených metastáz, se provádí různé zobrazovací metody, jako například USG krku, CT vyšetření, vyšetření magnetickou rezonancí a PET/CT.

Ultrasonografie krčních uzlin umožňuje posoudit vztah nádoru ke krční tepně a vyšetření hmatných i nehmatných krčních uzlin, ve kterých se až u 50% pacientů s maligním nádorem ORL oblasti vyskytují metastázi.

Prostý rentgenový snímek, CT vyšetření nebo zobrazení magnetickou rezonancí přináší zásadní informace o rozsahu nádorového onemocnění a o spádových lymfatických uzlinách.

Dále se provádí punkční biopsie nebo exstirpace uzlin s následným histologickým vyšetřením. V případě nejasného nálezu nebo při absenci primárního tumoru lze provést punkční biopsii anebo raději exstirpaci suspektní uzliny pro histologické zpracování. Při vyhledávání vzdálených metastáz se provádí RTG hrudníku, případně CT hrudníku, sonografie břicha a celotělová scintigrafie skeletu.

Přesný staging v době diagnózy je nejdůležitějším faktorem pro plánování léčby a určení prognózy onemocnění. Základem je TNM klasifikace. TNM systém slouží k popisu anatomického rozsahu nemoci a je založen na hodnocení tří složek: T (tumor) znázorňuje rozsah primárního nádoru, N (nodes) nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách, M (metastases) nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz. Přiřazením číslice 0-4 k těmto třem složkám je udán rozsah onemocnění. Bližší informace o primárním nádoru uvádí histopatologický stupeň diferenciacce, tzv. grading. Udává 4 stupně vyžralosti nádoru, G1- G4. ^(11, 13)

7 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

Léčba nádorového onemocnění je komplexní. Volbu nejvhodnějšího způsobu léčby ovlivňuje řada faktorů. Přihlíží se především k pokročilosti nádoru, jeho lokalizaci a histologickému typu a přítomnosti metastáz. Dále je rozhodujícím biologický a nutriční stav pacienta, vedlejší onemocnění a věk. Po zvážení všech parametrů se rozhodne o kurativním nebo paliativním záměru léčby. Cílem kurativní léčby je úplné odstranění nádorové choroby, u paliativní léčby je snaha o částečný ústup nádoru, zastavení další progresu a zmírnění obtíží spojených s tumorem.

Nádory hlavy a krku jsou charakterizovány především lokálním a regionálním šířením s relativně malou přítomností vzdálených metastáz. U léčebné strategie musí být především kladen důraz na lokální kontrolu onemocnění, kterou zajišťují chirurgie a radioterapie. Význam chemoterapie a biologické léčby většinou spočívá v simultánním podání s radioterapií. Tím dochází k zesílení účinku léčby. ^(7, 8, 11)

7.1 Chirurgické řešení

Operační odstranění nádoru zůstává jedním ze základních pilířů protinádorové terapie. Je léčbou v řadě případů radikální a tím i vysoce účinnou, často představující jedinou naději na vyléčení nebo dlouhodobější přežití nemocného postiženého zhoubným nádorem. Chirurgie umožňuje odstranění primárního nádoru, dokáže radikálně ošetřit spádový lymfatický systém a zrekonstruovat operovanou krajinu. Při odstranění celého nádoru i s dostatečně širokým bezpečnostním okrajem je považována chirurgická léčba za léčebnou možnost, která poskytuje nejvyšší procento uzdravení pacienta. Předpokladem splnění tohoto požadavku je vysoká chirurgická erudice operátora a ošetřujícího personálu.

Chirurgická léčba je základem léčby nejméně dvou třetin případů solidních nádorů hlavy a krku. Účinnost klesá s pokročilostí nádoru. U časných stadií je použita samostatně, v lokálně pokročilých stadiích se většinou doplňuje pooperační radioterapií. Při chirurgickém výkonu se neodstraní jen primární nádor, ale často se odstraňují i příslušné spádové lymfatické uzliny formou některé z tzv. blokových disekcí. Ty se dále rozdělují na úplné, kdy dojde k odstranění všech uzlin na krku, selektivní, kdy jsou odstraněny pouze ty

skupiny uzlin, které jsou postižené nebo mají největší pravděpodobnost postižení a rozšířené, kde je zahrnuta i resekce dalších lymfatických a nelymfatických struktur.

Vhodnost léčby se volí také podle typu nádoru. U radiorezistentních nádorů, kterými jsou především karcinomy slinných žláz, je operace jednoznačnou metodou volby. U pokročilých stadií onemocnění je chirurgie mutilující a vede často k výraznému snížení kvality života. Na rozdíl od radioterapie nemůže pacientovi zajistit záchovu orgánů, což je zejména u laryngu klíčový ukazatel kvality života. ^(8, 11, 14, 15)

7.2 Radioterapie

Radioterapie patří mezi základní metody léčby nádorů a je účinnou lokální či loko-regionální metodou léčby nádorových onemocnění. Využívá se především elektromagnetické záření a elektronový svazek. Radioterapie se obecně dělí dle polohy zdroje záření na zevní (externí) radioterapii a brachyradioterapii. U zevní radioterapie je zdroj záření mimo tělo ozařovaného pacienta. Při brachyterapii je zdroj zaveden do těsné blízkosti nádoru. Obě metody se užívají samostatně nebo se vzájemně kombinují.

7.2.1 Zevní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) dnes patří ke standardní léčebné metodě. Konformní techniky ozařování přizpůsobují tvar ozařovaného objemu nepravidelnému tvaru nádoru. Ve srovnání s dříve používanou konvenční radioterapií (2D radioterapie) je nyní možné ozářit cílový objem s minimálním lemem a tím docílit menšího zatížení zdravých tkání. Použitím konformní radioterapie lze zvýšit dávku v cílovém objemu, což přináší vyšší lokální kontrolu. Mezi nejmodernější a velice přesné konformní techniky patří radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT radioterapie) a stereotaktické ozařování.

Při IMRT technice je kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu upravena i intenzita svazku. Umožňuje i ozáření s rozdílným rozložením dávky v cílovém objemu v rámci jedné frakce. Například je zároveň aplikována vysoká dávka na oblast nádoru a nižší dávka na oblast mikroskopického postižení. Při vytváření ozařovacího plánu

se používá tzv. inverzní plánování. To znamená, že lékař do systému zadá požadované pokrytí dávkou pro cílový objem a kritické orgány. Plánovací systém poté rozdělí svazek záření na jednotlivé části s různou intenzitou tak, aby co nejlépe vyhověl zadaným kritériím. Docílí tím výrazně lepší prostorové distribuce dávky než jiné metody. Velký význam má tato technika především při ozařování konkávních tvarů nebo pokud je nádor lokalizován v blízkosti kritických orgánů a tkání. Pro kontrolu přesné polohy pacienta na ozařovacím stole se používá portálový verifikační systém, který dokáže zobrazit umístění ozařovaného pole na pacientovi při reálných ozařovacích podmínkách, a tím zkontrolovat pozici izocentra.

Právě z důvodu optimálního rozložení dávky a šetření okolních struktur je IMRT technika velice výhodná při ozařování nádorů hlavy a krku. V této oblasti se nalézají velmi významné kritické struktury. Díky této technice je možné šetřit mimo jiné i příušní žlázy. Tím dochází k redukci pozdní xerostomie a zlepšení kvality života. Nyní se pozornost soustředí i na šetření faryngo-ezofageální oblasti kvůli snížení rizika pozdní dysfagie. Z hlediska konformity se s oblibou využívá navýšení jednotlivé dávky v podoběmu s nejvyšším rizikem recidivy, tzv. simultánní integrovaný boost. Současně tento princip umožňuje zkrácení celkové doby ozařování, tím by mělo být sníženo i riziko akcelerované repopulace nádorových buněk. ^(7, 16, 17, 18, 19)

Stereotaktické metody (radiochirurgie a radioterapie) pracují na principu stereotaxe, kdy je lokalizován přesný cílový objem pomocí trojrozměrného koordinačního systému a zobrazovací metody (CT/MR). Další velkou výhodou při využití stereotaktického ozařování je prudký spád dávky mimo cílový objem, je tedy možné aplikovat vysoké dávky záření. Největší využití stereotaktických metod je v léčbě intrakraniálních nebo extrakraniálních nádorů. Při stereotaktické radiochirurgii je aplikována jedna vysoká dávka záření do cílového objemu za současného šetření okolní zdravé tkáně. Tato metoda je limitována velikostí ozařovaného ložiska na maximální průměr 3 cm. Stereotaktická radioterapie využívá frakcionační režimy ozařování. Vyšší dávka je rozdělena do několika frakcí, proto lze tuto metodu využít i k ozáření větších ložisek. Obě metody se provádějí na gama nožích, stereotaktických urychlovačích, kybernetických nožích a eventuálně pomocí helikální tomoterapie.

U nádorů hlavy a krku je možné použít stereotaktické metody pro nádory v oblasti baze lební, nasofaryngu a vedlejších nosních dutin. Dalšími indikacemi jsou jednak

benigní nádory, recidivy nádorů k reiradiaci nebo je možné stereotaktické ozařování využít jako boost na oblast primárního nádoru v kombinaci s radioterapií. (17, 19, 20)

7.2.2 Brachyradioterapie

Brachyterapie je ozařování z krátké vzdálenosti. Zdroj záření je aplikován přímo do nádoru nebo do jeho těsné blízkosti. Vysoká dávka záření se koncentruje přímo v místě aplikace a prudce klesá do okolí. To umožňuje použít, ve srovnání se zevní radioterapií, vyšší dávku v kratším čase. Brachyterapie je vhodnou léčbou pro malé, dobře přístupné a ohraničené nádory. Může být indikována jako primární radikální léčba u malých nádorů s minimálním šířením do okolí, ale více se používá k dosycení dávky do oblasti nádoru společně se zevní radioterapií. Brachyterapii dělíme podle způsobu umístění zářiče v těle pacienta na intrakavitární, intraluminální, intersticiální a povrchovou (muláž). Při intrakavitární aplikaci je aplikátor umístěn do tělní dutiny, ze které nádor vychází. Intraluminální brachyterapie se provádí, pokud se nádor nalézá uvnitř trubicového orgánu. U intersticiální aplikace se zavádí aplikátor přímo do nádorového ložiska. Ta se dále dělí na aplikaci dočasnou nebo permanentní. Povrchová brachyterapie využívá speciální aplikátory ve formě muláží, které se přikládají na povrch postižené kůže nebo sliznice.

Brachyterapie se využívá v léčbě nádorů hlavy a krku vzhledem ke schopnosti aplikovat vysoké dávky při relativním šetření okolní zdravé tkáně. Lze ji aplikovat u nádoru rtu, dutiny ústní a orofaryngu. Indikuje se u recidiv či v adjuvantní léčbě po chirurgickém zákroku s pozitivními resekcními okraji. Při výběru léčebné modalit je třeba brát ohled i na výsledný kosmetický efekt. U karcinomu rtu mají chirurgie i radioterapie srovnatelné léčebné výsledky, ale brachyterapie dosahuje u tumorů T1,2 lokální kontroly téměř u 90 % pacientů. Nejzávažnější komplikací je postradiační nekróza, která se až u 70% pacientů zhojí spontánně do 6 měsíců. Brachyterapie časného stadia karcinomu jazyka je při pětileté lokální kontrole 80-90% vhodnou alternativou chirurgie. Tumor musí být povrchový a do velikosti 30mm. U invazivního nádoru kořene jazyka se brachyterapie užívá jako boost k zevní radioterapii. (7, 17, 21)

7.3 Chemoterapie

Principem chemoterapie je nitrožilní podání toxických látek, tzv. cytostatik. Cytostatika se dělí na cytotoxické, které jsou pro buňku jedovaté, a cytostatické, ty zastavují růst a dělení buněk. Tyto látky narušují buněčné dělení a poškozují především ty buňky, které se rychle dělí. Kromě nádorových buněk, pro které je rychlé dělení charakteristické, jsou to dále zejména buňky sliznice trávicího traktu, krvetvorné buňky kostní dřeně, buňky reprodukčních orgánů a buňky vlasových váčků. Protinádorové léky mohou také v některých případech poškozovat buňky srdce, ledvin, močového měchýře, plic a nervového systému. Chemoterapie má proto mnoho nežádoucích účinků, které se projevují především trávicími obtížemi, změnami v krevním obrazu, vypadáváním vlasů a únavou. Častá je i psychická odezva na léčbu chemoterapií. Léčba standardně probíhá v několika cyklech. Přestávky mezi cykly umožňují obnovu buněk v zasažených zdravých tkáních, které mají zpravidla lepší schopnost regenerace než nádorové buňky. Po skončení chemoterapie se buňky orgánů rychle obnoví, proto odezní i většina obtíží způsobených cytostatiky.

Chemoterapie se u nádorů hlavy a krku užívá ve dvou základních indikacích. V paliativní léčbě recidivujících nebo metastatických nádorů nebo jako léčba lokálně pokročilých nádorů v kombinaci s radioterapií nebo chirurgií. Léčba chemoterapií musí být pečlivě zvážena kvůli celkovému stavu pacienta, předchozí léčbě, rozsahu a lokalizaci nádorového onemocnění a z hlediska možné toxicity. Již před 20 lety bylo zkoušeno velké množství cytostatik. U nádorů hlavy a krku byly nejvíce podávány cisplatina, metotrexát, 5-fluorouracil a bleomycin. V různých studiích dosahují novější látky, například taxany, vyššího procenta remisí. Zlepšení výsledků léčby přinesly i kombinační postupy. Dnes se nejvíce používá kombinace cisplatinu a 5-fluorouracilu. Význam chemoterapie v kombinaci s radioterapií u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku je podstatně vyšší. Konkomitantní chemoterapie se stala standardem v léčbě místně pokročilých i neresekovatelných nádorů. ^(8, 22, 23)

7.4 Biologická léčba

Biologická (cílená) léčba využívá obranyschopnosti organismu proti nádorovému onemocnění nebo některým autoimunitním chorobám díky znalosti struktury a pochodu na povrchu i uvnitř buňky. Na základě toho podaná léčiva působí pouze na tyto molekuly a pochody, zlepšují a opravují schopnost sebeobrany organismu. Látky, používané v biologické léčbě, se nazývají modifikátory imunitní odpovědi. Jsou schopné blokovat imunitní procesy a napravovat nežádoucí účinky jiné léčby. Kromě zastavení procesů nádorového růstu také zabraňují nádorovým buňkám v šíření do jiných orgánů a dělají je více rozpoznatelnými. Každá léčba má své nežádoucí účinky. U biologické léčby se jedná většinou o mírné a krátkodobé, ale popisují se i závažné a dlouhodobé nežádoucí účinky. Mezi nejčastější patří chřipkové příznaky, únavnost, potíže s trávením, alergické reakce a při dlouhodobém podávání látek může být zvýšené riziko některých infekcí.

Epidermoidní karcinomy hlavy a krku potřebují po svůj růst růstový faktor (EGF) a jsou proto typické vysokou expresí jeho receptoru (EGFR). Monoklonální protilátka anti-EGFR (cetuximab, erbitux) blokuje EGFR a je schopna zabránit nádorové proliferaci. Cetuximab se v léčbě nádorů hlavy a krku používá u místně pokročilých, recidivujících nebo metastazujících nádorů a v léčbě HPV pozitivních karcinomů orofaryngu. Biologická léčba se nejvíce využívá v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami.

Kombinací cetuximabu a chemoterapie došlo k výraznému prodloužení celkového přežití ze 7,4 na 10,1 měsíců. Přidání cetuximabu k radioterapii u nemocných s místně pokročilým nádorem hlavy a krku výrazně prodloužilo trvání lokoregionální kontroly a celkového přežití. ^(8, 24, 25)

8 RADIOTERAPIE

8.1 Postavení radioterapie v léčebném algoritmu nádorů hlavy a krku

Radioterapie je spolu s chirurgií a chemoterapií základní léčebnou modalitou v léčbě nádorů hlavy a krku. U časných stadií nádoru jsou léčba radio(chemo)terapií a chirurgická léčba považovány za rovnocenné. Volbu léčebného postupu ovlivňuje jak riziko pozdních komplikací v lokalitě nádoru, tak preference pacienta. U lokálně a regionálně pokročilých karcinomů hlavy a krku se radioterapie uplatňuje v adjuvantní pooperační indikaci nebo jako primární léčba u inoperabilních stadií. Zlepšení lokální kontroly a celkového přežití lze dosáhnout při použití konkomitantní radiochemoterapie nebo kombinací s biologickou (cílenou) léčbou. Je však nutné počítat s výrazně vyšší toxicitou. Účinek radioterapie lze navýšit upravením frakcionace a volbou vhodného alterovaného režimu. Zlepšení dávkové distribuce za současného šetření zdravých tkání je možné zajistit použitím IMRT techniky, zvláště pomocí tzv. simultánního integrovaného boost (SIB).^(7, 8, 16, 17, 18, 19)

8.2 Nastavení a fixace pacienta

Pro radikální ozařování je nutná co nejdokonalejší fixace pacienta. Je to důležitá podmínka pro správné provedení léčby. Volba vhodné polohy a fixace probíhá na simulátoru. Musí být zajištěna přesná, stabilní a vždy dobře reprodukovatelná poloha pacienta. Při ozařování v oblasti hlavy a krku je pacient v poloze na zádech, hlava je uložena rovně a ramena pacient obvykle tlačí kaudálně.

Fixace se provádí pomocí fixačních a polohovacích pomůcek. Při ozařování nádorů v ORL oblasti jsou při imobilizaci pacienta v průběhu plánování a vlastního ozáření používány termoplastické masky. Termoplastická maska může fixovat jen hlavu nebo hlavu i ramena. Je to snímatelný umělohmotný otisk, který se tvaruje přímo na pacientovi. Použití masek má i psychologický význam. Odpadá označení ozařovaných polí přímo na kůži pacienta, což většinu pacientů traumatizuje a dokonce odrazuje od léčby zářením. Pro větší komfort při ozařování se používají soustavy klínů, bloků a podložek pod hlavu a klíny pod kolena.^(7, 17, 26, 27)

8.3 Proces plánování radioterapie

Plánování radioterapie zahrnuje celý řetězec na sebe navazujících kroků. Pacient nejprve přichází na simulátor, kde se za použití fixačních pomůcek provede prvotní lokalizace nádorového objemu podle anatomie skeletu. Jedná se o izocentricky konstruovaný diagnostický rentgenový přístroj, který je schopen napodobovat ozařovací podmínky. Zakreslením značek na pacienta nebo fixační pomůcku je vymezena oblast zájmu.

Poté pacient podstoupí plánovací CT vyšetření, vyšetření magnetickou rezonancí nebo PET/CT, kde jsou vytvořeny transversální řezy oblasti zájmu. Pro plánování radioterapie nádorů hlavy a krku se s velkou výhodou čím dál tím častěji využívá PET/CT vyšetření. PET/CT je hybridní zobrazovací metoda, která kombinuje pozitronovou emisní tomografii (PET) a výpočetní tomografii (CT). Spojením obou modalit je získána informace o morfologii a současně o metabolismu vyšetřované oblasti. Tím se zvyšuje jak senzitivita, tak specifita vyšetření. Stanovení rozsahu nádorového onemocnění orofaciální oblasti je velice obtížné díky komplikované anatomii a špatnému odlišení reaktivně zvětšených a metastaticky postižených uzlin na krku. Série snímků je základem ozařovacího plánu a je přenesena do plánovacího systému. Na jednotlivých řezech vyznačí lékař obrys těla a kontury cílových objemů a kritických struktur. Podle doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) jsou definovány tři základní objemy:

1. GTV (gross tumor volume) je objem vlastního nádoru. Lze ho dále rozdělit na GTV-T (primární tumor) a GTV-N (infiltrované lymfatické uzliny),
2. CTV (clinical target volume) neboli klinický cílový objem zahrnuje lem potenciálního mikroskopického šíření nádoru a
3. PTV (planning target volume) neboli plánovací cílový objem je lem, který zahrnuje fyziologické změny pozice cílového objemu a chyby při nastavení pacienta.

Mezi kritické struktury v ORL oblasti patří především mícha, mozkový kmen, štítná žláza, velké slinné žlázy, optické nervy a chiasma opticum. Pro tyto struktury jsou stanoveny toleranční limity, které musí být respektovány. Při tvorbě plánu lékař určí dávku a počet frakcí a zvolí vhodnou techniku ozařování. Donedávna nejčastěji používanou technikou pro nádory hlavy a krku byla technika postupného zmenšování polí (shrinking field technika). U většiny nádorů hlavy a krku bylo indikováno ozařování

primárního tumoru a oboustranných krčních uzlin. Nyní se využívá radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT, intensity modulated radiotherapy).

Ze získaných dat je vytvořen ozařovací plán pomocí počítačového plánovacího systému, který obsahuje uložená data o daném ozařovači (energii, druh, velikosti polí). Vždy je vytvořeno více variant plánu. Při plánování je možné zobrazení vyznačených struktur z pohledu svazku záření (BEV= beam's eye view), které se využívá pro vykrytí zdravých tkání pomocí vícelamelového kolimátoru (MLC, multi leaf collimator). Pokud není MLC součástí lineárního urychlovače, využívají se konvenční lité bloky. Po zvolení ozařovací techniky je vypočítána distribuce dávky v požadovaném cílovém objemu, která je zobrazena pomocí isodóz. Optimalizace plánu se provádí podle dávkově objemových histogramů (DVH, dose volume histogram), které znázorňují dávku v určitém objemu (v cm^3 či v %). Systém umožňuje porovnání histogramů různých plánů a výběr nejvhodnějšího. Je možné vytvořit digitálně rekonstruovaný rentgenogram (DRR) pro verifikaci nastavení pacienta na simulátoru a následně na lineárním urychlovači. Výstupem plánování je ozařovací plán s danými parametry nastavení ozařovače pro každé pole (poloha stolu, sklon ramene, klíny, bloky, počet monitorovacích jednotek). ^(7, 17, 28, 29)

8.4 Verifikace nastavení pacienta

Zhotovený plán se vytiskne a data jsou odeslána k simulaci. Pacient se poté vrací zpět na simulátor, kde je nastaven do stejné polohy jako při plánovacím vyšetření. Na tělo pacienta nebo na fixační pomůcku jsou přeneseny a zakresleny vypočtené souřadnice izocentra. Poté probíhá simulace ozařovaných polí, zakreslení jejich vstupů a kontrola polohy lamel vícelamelového kolimátoru. Obraz pole na simulátoru a jeho vztah ke kostěným strukturám musí odpovídat digitálně rekonstruovanému rentgenogramu z plánovacího systému. Po simulaci jsou parametry jednotlivých polí a data z plánovacího systému odeslány na lineární urychlovač. Při prvním ozáření je provedena kontrola správnosti nastavení polohy pacienta pomocí verifikačních systémů.

Vznik dvojrozměrného obrazu umožňuje tzv. elektronický portálový zobrazovací systém (EPID, Electronic Portal Image Device). Jedná se o plošný detektor megavoltových (MV) fotonů, tvořený maticí detektorů, který je umístěn pod pacientem naproti zdroji megavoltových fotonů. Proveďte se předozadní a laterální projekce ozařované oblasti těla. Pořízené snímky jsou následně porovnány s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem.

Viditelné kostní struktury umožňují korigovat pozici stolu tak, aby odpovídala kostním strukturám na DRR.

Pokud je použita radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) provádí se verifikace pomocí CBCT (cone-beam CT) obrazem řízené radioterapie (IGRT, Image-Guided Radiotherapy). Je to metoda, která umožňuje trojrozměrné zobrazení cílového objemu a kritických struktur před ozářením a trojrozměrnou korekci polohy pacienta. Zaručuje větší přesnost nastavení, která je předpokladem eskalace dávky v cílovém objemu. Na rozdíl od EPID pracuje CBCT s kilovoltovou (kV) rentgenkou a flat-panel detektorem. Na pořízeném snímku lze dobře rozlišit různé anatomické struktury, jako jsou kosti, cévy, tělesný tuk a svalová hmota. Tento snímek je dále porovnán s plánovacím snímekem. Výpočet velikosti a směru odchylek je vyhodnocen automaticky nebo manuálně. Radioterapie řízená obrazem zajišťuje precizní měření pohybu orgánů a kontrolu chyb při nastavení. Umožňuje přizpůsobit léčbu změnám tvaru, poloze a velikosti nádoru, ke kterým dochází během terapie.

Verifikace se vždy provádí před prvním ozářením a poté se pravidelně během cyklu opakuje. Verifikace přesného dodání předepsané dávky během ozařování se provádí pomocí polovodičové dozimetrie. Kontrola vstupní dávky poskytuje informaci o nastavení pacienta, výpočtu monitorovacích jednotek a přesnosti výpočtu při plánování. Diody pro měření je nutné připevnit na povrch těla vstupních míst centrálních paprsků jednotlivých polí. (7, 17, 27, 30)

8.5 Kombinace s ostatními onkologickými modalitami

8.5.1 Kombinace radioterapie a chemoterapie u nádorů hlavy a krku

V léčbě nádorů hlavy a krku se standardně používají různé kombinace léčebných modalit s cílem zvýšit letální účinek terapie na nádorovou tkáň, a tím zlepšit léčebné výsledky. Chemoterapie se v současné době podává jako součást radikální léčby společně s radioterapií (konkomitantní radiochemoterapie) nebo jako úvodní léčba před radioterapií nebo chirurgií (indukční chemoterapie).

Indukční chemoterapie v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku znamená podání několika cyklů chemoterapie, zhodnocení efektu a následný chirurgický výkon nebo radioterapie. U neoadjuvantní chemoterapie je zásadním cílem prodloužit přežití pacienta, snížit morbiditu standardní léčby a minimalizovat potřebu mutilujícího chirurgického výkonu se záchranou funkce orgánu. Mezi výhody indukčního podání chemoterapie patří možnost dopravení účinné látky do nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní, zmenšení nádoru, které může vést k méně radikálnímu chirurgickému výkonu nebo představuje příznivější situaci pro následující podání radioterapie. Indukční chemoterapie přináší i řadu nevýhod. Mezi nejzávažnější nevýhody se řadí vysoká toxicita, možnost rozvoje mutantních rezistentních kmenů, prodloužení léčby a oddálení definitivní terapie u pacientů neodpovídajících na chemoterapii.

Při aplikaci konkomitantní radiochemoterapie dochází mezi zářením a cytostatiky k řadě interakcí. Tyto interakce zvyšují účinek léčby. Po podání cytostatik se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk, a tím i jejich vnímavost k ozáření. Na druhé straně může radiochemoterapie ve větší míře poškodit zdravé tkáně. Indikace musí být tedy zvažována s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta. Při léčbě nádorů hlavy a krku jsou nejčastěji používány deriváty platiny, 5- fluorouracil a nově také taxany.

Konkomitantní radiochemoterapie je u lokálně pokročilých nádorů efektivnější než aplikace jednotlivých metod samostatně. Mnohé studie potvrdily zlepšení lokální kontroly onemocnění a pětiletého celkového přežití až o 8%. Radiochemoterapie se dnes stala standardní léčbou u inoperabilních karcinomů nosohltanu. Její význam byl ověřen randomizovanými studiemi, které prokazují zlepšení lokální kontroly onemocnění a celkového přežití. Kombinovaná terapie je používána také jako kurativní terapie u

primárně operabilních nádorů hlavy a krku (zvláště hrtanu) s cílem zachovat funkci orgánu, což je možné až u 60-70% případů. ^(11, 23, 31, 32, 33)

8.5.2 Kombinace radioterapie a biologické léčby u nádorů hlavy a krku

Bylo již provedeno několik studií, které porovnávají radioterapii v kombinaci s cetuximabem oproti radioterapii samotné v léčbě lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy a krku. Nejznámější a nejzásadnější pro tuto problematiku je studie Bonnera a kol., kteří jasně potvrdili, že přidáním cetuximabu došlo k výraznému zlepšení pětiletého přežití. Podávání cetuximabu konkomitantně s radioterapií vykazuje odlišný profil toxicity oproti radiochemoterapii s akcentací kožní toxicity, ale s minimální systémovou toxicitou. Na základě analýzy léčebných výsledků, toxicity a léčebných nákladů je biologická léčba u nádorů hlavy a krku účinnější, méně toxická a vyžaduje výrazně nižší náklady než chemoradioterapie. Léčba se tak může stát alternativou pro pacienty nevhodné k radiochemoterapii s cisplatinou. ^(34, 35)

8.6 Nežádoucí účinky radioterapie, jejich ošetřování a prevence

Při léčbě zářením se nelze zcela vyhnout rozvoji změn ve zdravých tkáních. Toxicita radioterapie se dělí na časnou (akutní) a pozdní (chronickou). Neplatí, že akutní morbidita přechází v morbiditu pozdní. Jedná se o dvě různá poškození, na sobě prakticky nezávislá.

Akutní reakce nastává v průběhu léčby a do tří měsíců po léčbě. Změny jsou nejvýznamnější ve tkáních s rychle proliferujícími buňkami, jako je kůže, sliznice nebo hematopoetický systém. Tyto orgány mají vysokou proliferativní aktivitu kmenových buněk, a proto jsou vysoce radiosenzitivní již v nízkých dávkách. Klíčovým faktorem časně morbidit je počet frakcí, nikoli velikost jednotlivé dávky.

Chronické změny se neprojevují během ozařovacího cyklu, ale nastávají se zpožděním několika týdnů až měsíců, v řadě případů i let. Vyskytují se ve tkáních s nízkým a pomalým obratem buněk, jako je podkožní tkáň, plíce, ledviny, mozek, srdce, játra a svaly. Změny jsou rozmanité, například charakteru atrofie, nekrózy, fibrózy nebo poškození mikrovaskulatury. Zásadním faktorem ovlivňujícím pozdní morbiditu je výše jednotlivé dávky. Práh pro poškození tkání je relativně vysoký, a tak s rostoucí jednotlivou dávkou prudce roste pravděpodobnost jejich poškození.

Anatomická oblast hlavy a krku obsahuje mnoho tkáňových a orgánových struktur, z nichž každá má svoji specifickou odpověď na ozáření. V prevenci a léčbě nežádoucích účinků je vždy důležitá edukace a spolupráce pacienta.

U kůže a podkožní tkáně je vznik akutní toxicity (radiodermatitida) velmi častý, zejména při použití konkomitantní chemoradioterapie. Ta se může projevovat několika stupni poškození. Prvním stupněm je erytém (zarudnutí). Častý erytém může vznikat již po 2. dni ozařování. Pozdní erytém přechází do suché nebo vlhké deskvamace. V případě vlhké deskvamace je kůže nateklá a vznikají puchýře. Pokožka se odlupuje. Dalším stupněm je mokvání, kdy se pokožka v cárech olupuje a silně secernuje. Typická je velmi silná bolest a vysoké riziko infekce. Posledním stupněm je radiační nekróza. Ta se dnes objevuje minimálně a projevuje se mokváním a bolestivostí, bez tendence k hojení.

Nejčastěji vzniká radiodermatitida kolem druhého a třetího týdne léčby s vrcholem přibližně týden po ukončení ozáření. Většina reakcí se zhojí během 4-6 týdnů po ozáření. Preventivně je vhodné vyvarovat se mechanickému, fyzikálnímu či chemickému dráždění. Nedoporučuje se nadměrné slunění a používání dráždivých kosmetických přípravků. Pokožka by se měla omývat vlažnou vodou s použitím neparfemovaného mýdla a jen lehce osušit ručníkem. Od začátku ozařování, v době vzniku erytému a suché deskvamace je vhodné pokožku promazávat v tenké vrstvě indiferentními preparáty (vepřové sádlo, bílá vazelína) nebo preparáty, které obsahují kyselinu pantotenovou. Při ošetření vlhké deskvamace se musí dodržovat aseptické podmínky. Provádí se oplachy a dezinfekce defektu a následné krytí určené pro vlhké ošetřování ran. Z trvalých chronických změn může dojít k atrofii kůže, depilaci, sklerotizaci podkožního vaziva, poškození adnex, změnám pigmentace, poškození mikrovaskulatury se vznikem teleangiektázií. Fibróza a ztráta elasticity podkoží je výraznější u pacientů po operaci, často doprovázená lymfedémem.

Poškození sliznice dutiny ústní (mukozitida) se vyskytuje u většiny ozařovaných pacientů. Dochází k prosáknutí sliznic, postupně s rozvojem exsudativní mukozitidy a prohlubováním defektů krytých pablánou a ke vzniku fibrinózní mukozitidy. Ve velice těžkých případech se mohou objevit i slizniční krvácivé projevy a vznik vředové léze. Podobné změny vznikají i na sliznici hltanu a horní části jícnu. Po ozáření chuťových pohárků může nastat částečná (hypogeusie) nebo úplná ztráta chuti (ageusie). Se závažností mukozitidy se stupňuje i bolestivé polykání a riziko infekcí. Velice důležitá je

běžná péče o dutinu ústní a vhodné výplachy nedráždivými roztoky, například sterilní voda, chlorhexidin, a komerčně nabízenými preparáty na ochranu sliznic.

Preventivně je před zahájením léčby doporučeno vyšetření stomatologem a ošetření všech patologických procesů. Mukozitida může velice komplikovat příjem potravy, proto se již standardně se souhlasem pacienta zavádí PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) a to ještě před zahájením vlastní léčby.

Mezi další závažné nežádoucí účinky radioterapie patří xerostomie, která vzniká následkem ozáření velkých i malých slinných žláz. Nastupuje již na začátku léčby a pokles produkce slin může pokračovat i několik měsíců po léčbě. V tomto případě je velice důležitá prevence vzniku této reakce, protože chronická xerostomie je pro pacienta velmi stresující a léčba často málo efektivní. Novou možností je použití techniky IMRT, která vede ke snížení rizika vzniku pozdní xerostomie. Při akutní reakci mohou pomoci látky stimulační produkty slin nebo umělé náhražky slin, svlažování sliznic a žvýkání žvýkaček bez cukru.

Po ozáření mohou vzniknout i některé chronické změny. Osteoradionekróza je chronické poškození kostní tkáně. Výskyt je velice variabilní. Důležitá jsou preventivní opatření, mezi které patří již zmíněné vyšetření u stomatologa před ozářením. Léčba osteoradionekrózy je náročná a zdlouhavá za použití konzervativních nebo chirurgických léčebných postupů. Po ozařování nádorů hlavy a krku může dojít k hypofunkci štítné žlázy, proto je vhodné pravidelné vyšetřování tyreoidálních hormonů po léčbě. Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky patří tzv. Lhermitteův syndrom. Jedná se o přechodné reverzibilní poškození míchy, které je popisováno jako elektrické záškuby nebo parestézie vyzařující z krku do horních končetin. Příznaky odezní spontánně.

Kvůli možnému vzniku akutních a chronických nežádoucích účinků je pacient pravidelně sledován ORL lékařem a radiačním onkologem v průběhu i po ukončení léčby.^(36, 37)

8.7 Brachyradioterapie

Brachyterapie v léčbě nádorů hlavy a krku má stále své pevné místo. Používá se již od začátku 20. století, ale přesto je v praxi prováděna pouze na několika pracovištích. V mnoha případech může nahradit mutilující chirurgický výkon. Největší výhodou brachyterapie je možnost aplikovat vysoké dávky záření přímo do nádoru za současného šetření okolních zdravých tkání.

V léčbě nádorů hlavy a krku může být použita samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií nebo pro reiradiaci u lokálních recidiv nádorů. Při aplikaci samotné brachyterapie je celková doba léčby relativně krátká a výsledný kosmetický efekt velmi dobrý. Vhodnými indikacemi k použití jsou nádory spodiny dutiny ústní, pokud nejsou větší než 3 cm a nešíří se do těsné blízkosti mandibuly, nádory předních dvou třetin jazyka a nádory rtu. U nádorů hlavy a krku je nejvíce využívána intersticiální aplikace brachyterapie pomocí techniky afterloadingu, tedy dodatečného zavedení zdroje záření do aplikátoru. Hlavní výhodou této techniky je ochrana zdravotnického personálu, který při zavádění zářičů není v blízkosti pacienta. Vlastní technika provedení intersticiální brachyterapie zahrnuje nejdříve zavedení dutých jehel do oblasti ozáření a protažení plastových vodičů a vyjmutí jehel. Poté jsou kaudální konce vodičů připojeny na spojovací hadice, které vedou k automatickému afterloadingu.

Výkon je proveden v celkové anestezii. K definování cílového objemu se stejně jako v zevní radioterapii využívá CT vyšetření. Intersticiální brachyterapie nádorů hlavy a krku je velmi efektivní metodou. Poskytuje dobrou lokální kontrolu onemocnění i s velmi dobrými kosmetickými i funkčními výsledky. V řadě zemí má brachyterapie dlouho tradici a patří mezi standardní možnosti léčby nádorů hlavy a krku. V České republice není význam brachyterapie doceněn. Příčinnou jsou zejména nedostatečné zkušenosti s touto invazivní technikou. ^(7, 38)

9 FRAKCIONACE

Pojem frakcionace označuje vztah mezi velikostí jednotlivé dávky, celkové dávky, počtem frakcí a délkou ozařovací série. U nádorů hlavy a krku se s výhodou aplikují tzv. alternativní frakcionační režimy s cílem potenciace léčby zářením.

9.1 Radiobiologické vlastnosti dlaždícobuněčných nádorů hlavy a krku

Radiobiologie nádorů je mnohem komplikovanější než radiobiologie zdravých tkání. Zdravé tkáně jsou předvídatelné díky svým fyziologicky daným vlastnostem. Radiobiologie nádorů je komplikovaná chaotičností a neorganizovaností nádorového růstu a rozmanitostí populace nádorových buněk. Buňky nádoru jsou obecně citlivější na ozáření než buňky zdravé tkáně, proto je možné zářením nádor zničit. Tumory mají různou citlivost na ozáření. Nejcitlivější jsou nádory z lymfatických a zárodečných tkání, středně citlivé jsou epitelové nádory a radiorezistentní jsou především nádory mozku nebo pojivové a svalové tkáně. Citlivost nádoru na ozáření (radiosenzitivita) ovšem neznamená zároveň vyléčitelnost nádorového onemocnění (radiokurabilitu).

Radiobiologické vlastnosti (radiosenzitivita, radiorezistence, radiokurabilita) nádorů jsou dány více faktory:

- Vlastní senzitivitou nádorových buněk k ionizujícímu záření, zejména schopností reparace ze subletálního poškození, která je v lineárně kvadratickém (LQ) modelu vyjádřena poměrem α/β . LQ model je znázornění vztahu mezi aplikovanou dávkou, časem a toxicitou na zdravých tkáních pomocí křivek. Vlastností modelu je rozlišení mezi akutní a pozdní toxicitou a jejich rozdílnou citlivostí na výši jednotlivé dávky. Koeficienty α, β udávají senzitivitu tkání k ionizujícímu záření. Čím větší je poměr těchto dvou koeficientů, tím více má daná tkáň charakter rychle proliferující tkáně. Pro nádory hlavy a krku se uvádí nízká schopnost reparace ze subletálního poškození s poměrem α/β okolo 10. Použitím alternativních frakcionačních režimů dochází ke zvýšení hodnot až okolo 40. Příčinou je zrychlování nebo naopak zkracování buněčného cyklu vzhledem ke zkrácení času na reparaci v G1 fázi.

- Růstovou frakcí buněk v nádoru a oxygenací nádoru, které spolu úzce souvisí. Růstová frakce je závislá na velikosti a prokrvení nádoru. Během ozařování se zvyšuje se zmenšováním tumoru.

- Schopností repopulace nádorových buněk. U nádorů hlavy a krku je akcelerovaná repopulace zásadní jev. Je to stav, ve kterém dochází k rychlému nárůstu počtu klonogenních nádorových buněk. Doba nástupu se udává mezi 21. a 28. dnem při standardní radioterapii. Cílem alternativních frakcionačních režimů je vyhnout se fenoménu akcelerované repopulace. U těchto režimů je léčba dokončena dříve nebo poblíž doby nástupu repopulace.

- Rychlostí proliferace nádorových buněk, která je vyjádřena potenciálním zdvojnásobovacím časem, T_{pot} (potential doubling time). T_{pot} je doba, za kterou se počet buněk ve tkáni zdvojnásobí. Pro nádory hlavy a krku se udává 5 dnů (medián 2-20). Během frakcionované radioterapie není tato hodnota konstantní a v průběhu léčby se výrazně mění s výchozími hodnotami okolo 20 dnů a s konečnými hodnotami zkrácenými až na 2 dny.^(7,37)

9.2 Konvenční frakcionace

Standardní frakcionace (normofrakcionace) je režim pro radikální terapii většiny nádorů, při kterém se aplikuje dávka až 66-70 Gy frakcionovaně po 1,8-2 Gy jedenkrát denně, 5 dní v týdnu, v průběhu 6-7 týdnů. Výhodou normofrakcionace je vyváženost efektu a nežádoucích účinků. Mezi nevýhody patří nedostatečná účinnost u některých typů nádorového onemocnění, u paliativní léčby je mnohdy naopak zbytečně intenzivní a časově náročná. Při ozařování nádorů v ORL oblasti není normofrakcionace ideální. Četné studie naznačily, že lokální kontrola nádorů hlavy a krku může být zlepšena zvýšením celkové dávky a zkrácením doby ozařování.

9.3 Alternativní frakcionační režimy

Při použití alterované frakcionace dochází ke zlepšení terapeutického poměru, který je založen na rozdílných odpovědích nádoru a zdravých tkání. Randomizované klinické studie, publikované v 90. letech, jasně dokazují vyšší účinnost těchto režimů ve srovnání s normofrakcionací. Klinické studie byly prováděny u různých nádorových lokalit, ale největší terapeutický přínos alternativních frakcionačních režimů je u dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku a u nemalobuněčných plicních karcinomů.

9.3.1 Hyperfrakcionace

U režimu hyperfrakcionace je aplikována menší jednotlivá dávka ve více než pěti frakcích za týden, tedy nejčastěji dvě frakce denně. Umožňuje podání vyšší celkové dávky bez překročení tolerančních limitů u pozdně reagujících tkání. Poškození těchto tkání může výrazně zhoršit kvalitu života. Hyperfrakcionace je biologicky účinnější na nádor, ale také na akutně reagující tkáň. Je to dáno vysokým počtem frakcí, které vyvolávají především u rychle proliferujících tumorů větší stupeň poškození. Stejně ale reagují rychle proliferující zdravé tkáň, a tím dochází k vysoké akutní morbiditě. Důležitý je také dostatečný odstup mezi jednotlivými frakcemi, který umožňuje u zdravých tkání reparaci ze subletálního poškození. Poločasy reparace pro pozdně reagující tkáň se udávají v rozmezí 4-9 hodin. Obecně akceptovaný interval mezi frakcemi je 6 hodin.

V roce 1992 publikovali Horiot et al. studii, ve které srovnávali hyperfrakcionaci s normofrakcionací. U režimu hyperfrakcionace byla aplikována 2krát denně jednotlivá dávka 1,15 Gy po dobu 7 týdnů. Bylo zahrnuto 356 pacientů s nádorem orofaryngu T2-3 N1. Studie potvrdila lepší lokální kontrolu v pěti letech, horší akutní reakce a žádný rozdíl u pozdních reakcí.

V randomizované studii Cummingse et al. z roku 2000 byla porovnávána hyperfrakcionace 1,45 Gy 2krát denně po dobu 4 týdnů oproti konvenční frakcionaci dávkou 2,55 Gy. Při účasti 331 pacientů bylo výsledkem lepší pětileté přežití ve prospěch hyperfrakcionace.

Dokončené randomizované studie, které porovnávaly hyperfrakcionaci a standardní frakcionaci při léčbě tumorů hlavy a krku prokázaly signifikantně lepší lokální kontrolu nádoru a zlepšení celkového přežití než standardní frakcionace.

Všechny studie poukázaly na výrazně častější akutní reakce, pozdní nežádoucí účinky však ovlivněny nebyly. ^(7, 26, 37, 39)

9.3.2 Akcelerace

Režim akcelerace využívá efektu zkrácení celkové doby léčby. Má za cíl zabránit akcelerované repopulaci klonogenních nádorových buněk, ke které dochází zejména v posledních dvou týdnech při použití normofrakcionace. Akcelerovaná radioterapie má při stejné dávce aplikované za kratší čas vyšší biologický účinek na nádor a lepší lokální kontrolu. Celková doba ozařovací série má význam pro průběh i stupeň akutní i pozdní morbiditidy zdravých tkání. Často si akutní reakce vynutí snížení celkové dávky, což může mít negativní dopad na konečný výsledek léčby.

9.3.2.1 Čistá akcelerace

Čistá akcelerace spočívá pouze ve zkrácení celkové doby ozařování beze změn celkové dávky a velikosti frakcí.

Skladowski et al. porovnávali režim akcelerace v aplikaci 35 frakcí během 5 týdnů, 7 frakcí za týden jednotlivou dávkou 2 Gy se standardní frakcionací. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů. U pacientů v experimentální skupině se objevil dvojnásobný výskyt těžké konfluentní mukozitidy a pozdních nežádoucích účinků (v důsledku akutní reakce). Poté došlo ke snížení dávky na frakci na 1,8 Gy a nebyla dále pozdní toxicita pozorována. V experimentálním rameni došlo k výraznému zlepšení lokální kontroly a celkového přežití ve třech letech.

Overgaard et al. srovnávali v jiné studii podobné režimy se zkrácením celkové léčby o jeden týden. Studie se zúčastnilo 1485 pacientů.

Z obou studií vyplývá, že zkrácení ozařování o jeden týden vede k významnému zvýšení lokální kontroly, ale také k častějším akutním reakcím. ^(7, 26, 37)

9.3.2.2 Hybridní akcelerace

U hybridní akcelerace se mění celková doba léčby i celková dávka, velikost frakce a časová distribuce dávek. Mezi hybridní režimy patří kontinuální hyperfrakcionovaná akcelerace (CHART), split-course hyperfrakcionovaná radioterapie a technika konkomitantního boostu. Tyto režimy kombinují výhody akcelerace i hyperfrakcionace.

Režim CHART se snaží úplně zabránit akcelerované repopulaci maximálním zrychlením ozařovací série. Spočívá v podání tří frakcí denně, celkem 12 po sobě jdoucích dnů včetně víkendů. Z hlediska minimálního provozu radioterapeutického pracoviště o víkendech byl vyvinut nový režim CHARTWEL, který vynechává víkendy. Prodloužení celkové ozařovací doby je kompenzováno zvýšením celkové dávky.

Pilotní studie režimu CHART proběhla v roce 1989. Zúčastnilo se jí 48 pacientů s nádory ORL oblasti. Došlo ke zvýšení akutní toxicity a byly zaznamenány i dva případy radiačního poškození krční míchy (radiační myelopatie). Příčinou byla krátká doba mezi frakcemi, která se poté prodloužila ze 4 hodin na 6 hodin. Po prodloužení intervalu se poškození neopakovala a byla zjištěna výrazně lepší lokální kontrola nádoru.

V roce 1990 byla provedena randomizovaná studie kolektivu Dische et al., která srovnávala režim CHART s jednotlivou dávkou 1,5 Gy 3krát denně, 36 frakcí celkem 12 po sobě jdoucích dní s konvenční frakcionací s jednotlivou dávkou 2 Gy, 33 frakcí, 6,5 týdnů. Do studie bylo zapojeno 918 pacientů s lokálně pokročilým nádorem hlavy a krku. Výsledkem studie byla stejná lokální kontrola i celkové přežití. U režimu CHART došlo k výrazně větší akutní reakci, ale byl prokázán signifikantně nižší počet pozdních nežádoucích účinků. ^(37, 40)

Split-course hyperfrakcionovaná radioterapie využívá dvou týdnů pauzy během ozařování. Organizace EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zkoušela režim split-course akcelerované radioterapie ozařováním 3krát denně s akcelerací a vložení splitu 1,5-2 týdne. Došlo ke 13% zlepšení pětileté lokální kontroly, ale k vyššímu výskytu akutních reakcí a několika případům těžké pozdní neurologické toxicity. Proto byl tento režim opuštěn. ^(7, 39)

Technika konkomitantního boostu je nejrozšířenější technikou ozařování nádorů hlavy a krku, která dosahuje výrazně vyššího procenta lokální kontroly než konvenční frakcionace. Tento režim pracuje se zkrácením celkové doby ozařování, a tím omezuje akcelerovanou repopulaci, a bere v úvahu změny v kinetice růstu nádoru během radioterapie. Jedná se o ozáření dvěma frakcemi denně s vyšší denní dávkou než u klasické hyperfrakcionace. Nejdříve probíhá ozařování jednou denně dávkou 1,8 Gy na makroskopickou a mikroskopickou chorobu. Poté (posledních 12 frakcí) je přidána druhá denní frakce po 1,5 Gy ozařující menší cílový objem, který zahrnuje tumor a postižené lymfatické uzliny. Cílem režimu konkomitantního boostu je eskalace dávky v místě nádoru při současné minimalizaci akutní i pozdní toxicity.

Specifickým druhem konkomitantního boostu je simultánní integrovaný boost (SIB), který se využívá především u nádorů hlavy a krku. Principem je navýšení jednotlivé, případně i celkové dávky v menším objemu s nejvyšším rizikem recidivy (oblast tumoru). Předpokladem režimu SIB je použití radioterapie s modulovanou intenzitou. Pomocí IMRT lze docílit nehomogenního ozáření s maximem dávky na oblast tumoru, nižší dávkou v oblasti mikroskopické choroby a minimální dávkou v oblasti kritických struktur. Ve srovnání s technikami postupného zmenšování polí je při použití simultánního integrovaného boostu nižší celková integrální dávka a vyšší konformita distribuce dávky v cílovém objemu.

V roce 2011 Clavel et al. publikovali srovnávací studii, která hodnotila lokální kontrolu a celkové přežití u režimu SIB a konvenční radioterapie kombinovanou s konkomitantní chemoterapií. Studie se zúčastnilo 249 pacientů s lokálně pokročilým nádorem hlavy a krku. Závěrem po třech letech byla lepší lokální kontrola i celkové přežití ve prospěch SIB. Po celou dobu sledování navíc prokazovala technika SIB nižší stupeň postradiační dermatitidy a xerostomie. ^(18, 26, 37, 39)

Rozsáhlou studií alternativních frakcionačních režimů u nádorů hlavy a krku provedli Fu et al. (studie RTOG 9003) v roce 2000. Studie se zúčastnilo 1073 pacientů s lokálně pokročilým nádorem v ORL oblasti, kteří byli rozděleni do čtyř režimů frakcionace:

1. standardní frakcionace (5krát 2 Gy, 7 týdnů)
2. hyperfrakcionace (1,2 Gy 2krát denně, 7 týdnů)
3. hyperfrakcionovaná akcelerace se splitem (1,6 Gy 2krát denně, na 67,2 Gy, 6 týdnů, včetně 2- týdenní pauzy po 38,4 Gy)
4. konkomitantní boost (30krát 1,8 Gy, 6 týdnů na PTV1, posledních 12 frakcí současně 12krát 1,5 Gy na PTV2)

Při hodnocení po dvou letech byla zjištěna u pacientů léčených hyperfrakcionací a konkomitantním boostem významně lepší lokální kontrola než u pacientů léčených standardní frakcionací. Akcelerace se splitem měla podobný výsledek jako normofrakcionace. Z hlediska toxicity došlo ve srovnání s konvenční frakcionací oproti ostatním režimům k významně častější akutní toxicitě, u pozdních reakcí nebyl žádný rozdíl. ⁽⁴¹⁾

V roce 2006 byla publikována metaanalýza 15 randomizovaných studií, které se zabývaly použitím alternativních frakcionačních režimů u nádorů hlavy a krku. Do metaanalýzy bylo zapojeno 6515 pacientů především s nádorem orofaryngu a hrtanu, z nichž 74% s lokálně pokročilým onemocněním ve stadiu III-IV. Výsledkem byl signifikantní benefit alterovaných režimů oproti normofrakcionaci. Bylo zjištěno zlepšení pětiletého celkového přežití, především u režimu hyperfrakcionace, a signifikantně lepší lokální kontrola alternativních režimů ve srovnání s konvenční frakcionací. ^(26, 42)

PRAKTICKÁ ČÁST

10 FORMULACE PROBLÉMU

Přestože je ORL oblast dobře klinicky vyšetřitelná, velká část nemocných přichází k lékaři s již pokročilým stadiem onemocnění. V praxi se často setkáváme s již lokoregionálně pokročilými a tedy inoperabilními stadii choroby. Je tomu tak i v kazuistikách pěti pacientů, kteří navštívili ambulanci lékaře s výraznými bolestmi a pokročilým nálezem. V léčebné strategii těchto nádorů mají alternativní frakcionační režimy nezastupitelnou roli. Na základě mnoha randomizovaných klinických studií jsou považovány za vhodnou indikaci u inoperabilních tumorů ORL oblasti, protože mohou vést k lokoregionální kontrole onemocnění.

11 CÍL PRÁCE

Jako cíle bakalářské práce jsem si stanovila prostudovat odbornou literaturu na dané téma a ověřit přínos léčby pomocí alternativních frakcionačních režimů u inoperabilních nádorů hlavy a krku. Praktickou část tvoří soubor pěti kazuistik pacientů s nádorem v ORL oblasti, kteří byli ozařováni některým z alternativních frakcionačních režimů. Jednotlivé případy byly vybrány s cílem poukázat na nedílnou součást těchto režimů v léčebné strategii. Především u inoperabilních nádorů mají alternativní frakcionační režimy nezastupitelnou roli.

12 KAZUISTIKY

12.1 Kazuistika 1

68letý pacient, nekuřák, hypertonik a diabetik II. typu na dietě, bez abúzu alkoholu navštívil v 4/2012 ambulanci ORL specialisty pro bolest levého ucha. Zde byl zjištěn nejasný nález v oblasti levé tonsily. Tonsila byla palpačně tvrdá, patologického vzhledu se suspektním tumorem, vlevo submandibulárně byla nalezena další hmatná tuhá uzlina. Z tumoru byl odebrán bioptický vzorek a histologicky byl verifikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom, HPV pozitivní.

Pacient byl odeslán na doplňující USG vyšetření krku, kde byla popsána submandibulárně vlevo metastaticky postižená uzlina velikosti 3 cm, dále podél velkých cév benigně vyhlížející uzliny do 10 mm.

Na MR vyšetření krku byl patrný expanzivní proces v levé tonsile cca 25 x 23 x 23 mm, dobře ohraničený s edémem okolních měkkých tkání, kaudálně a laterálně od tumoru zvětšená uzlina asi 30 mm velká s kolokvovaným obsahem, na dolním krku vlevo ještě jedna uzlina hraniční velikosti (18 mm). Stagingové CT hrudníku bylo bez patologického nálezu. Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom levé tonsily s metastatickým postižením levostranné submandibulární uzliny, bez vzdálené generalizace, dle TNM klasifikace T2N2bM0, G2. Chirurgicky se nález jevil jako inoperabilní, a proto byl pacient indikován k radikální radiochemoterapii na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

Výzkumná otázka:

Domnívám se, že i přes lokoregionální pokročilost nádoru lze použitím konkomitantní radiochemoterapie s alterovaným frakcionačním režimem dosáhnout lokoregionální remise choroby.

Dne 6. 6. 2012 se pacient dostavil na radioterapeutické pracoviště, kde mu byla na RTG simulátoru vytvořena fixační termoplastická maska a byla provedena příprava před plánovacím vyšetřením. Jako optimální bylo zvoleno PET/CT vyšetření trupu s 18F

flouorodeoxyglukózou. Vyšetření proběhlo v ozařovací poloze s fixačními pomůckami určenými pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Byl prokázán metabolicky aktivní expanzivní proces levé tonsily (velikost cca 25 x 23 x 23 mm), kaudálně od něj centrálně nekrotická 3 cm velká uzlina, dále submandibulárně vlevo dvě drobné FDG kumulující uzliny, v levém nadklíčku rovněž dvě FDG kumulující uzliny, bez známek vzdálené generalizace onemocnění.

V období 6-7/2012 podstoupil pacient radikální konkomitantní radiochemoterapii technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB-IMRT). Cílový objem byl rozdělen na tři podobjemy s různými dávkovými hladinami:

PTV1 (orofarynx, uzlinové skupiny I-V bilaterálně, retrofaryngeální uzliny) á 1,63 Gy/fr. do totální referenční dávky 54 Gy.

PTV2 (orofarynx, uzlinové skupiny Ib-V vlevo, retrofaryngeální uzliny) á 1,8 Gy/fr. do totální referenční dávky 59,4 Gy.

PTV3 (tumor levé tonsily) á 2,12 Gy/fr. do totální referenční dávky 70 Gy.

Ozařování probíhalo ve 33 frakcích ze 7 polí, na lineárním urychlovači, brzdným svazkem o energii 6 MV. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone-beam CT.

Ozařování bylo potencováno konkomitantně podávanou chemoterapií. Pacient celkem absolvoval 3 cykly monoterapie cisplatinou v dávce 70 mg. Podání bylo zahájeno ambulantně, ale po 3. cyklu bylo od dalších cyklů upuštěno pro špatnou toleranci s kolapsovými stavy, jednou s bezvědomím. Z tohoto důvodu probíhala další léčba za hospitalizace.

Během léčby docházelo u pacienta k akutním projevům postradiační toxicity. Nejdříve pacient pociťoval otok levé poloviny tváře s výraznou xerostomií a dysgeusií. Poslední týdnů ozařování se objevily silné bolesti v dutině ústní a v hrdle a výrazně zhoršené polykání. I přes kolapsový stav nebylo nutné přerušování radioterapeutického cyklu.

Při průběžných kontrolách v průběhu ozařování již byla patrná pomalá regrese primárního tumoru. Nežádoucí účinky postradiační toxicity byly v průběhu ozařování ošetřovány pravidelným vyplachováním nedráždivými roztoky.

Po 1 měsíci po ukončení léčby byl pacient klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie, což potvrdilo i kontrolní PET/CT vyšetření.

V rámci následné dispenzarizace pacient dochází na kontroly v pravidelných intervalech. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění, ale stále přetrvává xerostomie, jakožto projev pozdní postradiační toxicity.

Závěr:

Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že radikální radiochemoterapie s využitím simultánního integrovaného boostu může vést k dosažení lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života.

12.2 Kazuistika 2

69letý pacient kuřák v 5/2011 navštívil ambulanci ORL specialisty pro dlouhotrvající bolesti v krku, hlavně při polykání, vystřelující do pravého ucha. Pacient zaznamenal i váhový úbytek 10 kg za posledních 6 měsíců.

Následně byl odeslán na stomatochirurgii, kde byl odebrán vzorek tkáně tumoru s nálezem dobře diferencovaného karcinomu pravé hrany jazyka se šířením na bazi dutiny ústní, kořen jazyka a patrový oblouk.

Dále pacient podstoupil doplňující USG vyšetření, kde byly popsány metastaticky postižené krční a submandibulární uzliny.

Onemocnění bylo klasifikováno jako dobře diferencovaný dlaždicový karcinom pravé hrany jazyka s šířením na bazi dutiny ústní, kořene jazyka a pravého patrového oblouku s metastatickým postižením pravostranných krčních uzlin, dle TNM klasifikace T3N2bM0, G1. Pacient byl indikován k radikálnímu ozáření na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

Vzhledem k obtížnému polykání byl 14 dnů před plánovanou léčbou zaveden PEG.

Výzkumná otázka:

Domnívám se, že i přes lokoregionální pokročilost nádoru lze použitím ozařovací techniky konkomitantní boost dosáhnout lokoregionální remise choroby.

Dne 22. 8. 2011 se pacient dostavil na pracoviště RTG simulátoru, kde mu byla vytvořena fixační termoplastická maska a byla provedena příprava před plánovacím vyšetřením. Jako optimální plánovací vyšetření bylo zvoleno kontrastní CT. Vyšetření proběhlo v ozařovací poloze s fixačními pomůckami určenými pro ozařování v oblasti hlavy a krku.

Pacient byl hospitalizován a v období 8-9/2011 bylo provedeno radikální ozáření 3D konformní radioterapií technikou konkomitantního boostu.

Ozařování bylo rozděleno na dvě fáze. V době 22. 8. - 2. 9. 2011 pacient podstoupil ozáření jazyka, baze dutiny ústní a svodné lymfatiky, jednou denně, dávkou 2 Gy do totální referenční dávky 20 Gy, celkem 10x.

Poté byla přidána druhá denní frakce a bylo pokračováno technikou concomitant boost, kdy probíhalo ozáření 2x denně, 5 dní v týdnu, celkem 15x. Ranní frakce 1,8 Gy se

stejným cílovým objemem do totální referenční dávky 27Gy (v součtu se vstupní dávkou 47Gy) odpolední frakce 1,5 Gy s cílovým objemem redukováným na tumor a lymfadenopatii na krku vpravo, zde v součtu dosaženo 69,5 Gy.

Ozařování probíhalo ve 25 frakcích, posledních 15 frakcí současně s konkomitantním boostem, na lineárním urychlovači, brzdným svazkem o energii 6 a 18MV. Verifikace probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone-beam CT.

Ozáření pacient snášel bez větších komplikací. Po celou dobu hospitalizace se bez obtíží živil PEGem, měkkou stravu přijímal ústy. V druhém týdnu ozařování se objevila mukositida postupně s rozvojem aftozní až ulcerózní stomatitidy se soorem. Při běžném ošetřování ne podráždivými roztoky došlo postupně ke zlepšení nálezu.

Při ukončení ozáření byla na pravé hraně jazyka patrná zbytková ulcerace průměru 1cm s mělkou spodinou žlutě povleklou, vpravo submandibulárně bylo hmatné reziduum uzlin. V rámci následné dispenzarizace pacient dochází na kontroly v pravidelných intervalech. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění.

Závěr:

Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že použitím techniky konkomitantní boost lze dosáhnout lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života.

12.3 Kazuistika 3

65letý pacient, silný kuřák, diabetik II. typu na dietě navštívil ordinaci praktického lékaře pro dlouhotrvající bolest v krku. Následně byl odeslán k ORL specialistovi, kde byl objeven nádor pravé tonsily. Z tumoru byl odebrán bioptický vzorek a histologicky byl verifikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom.

Doplňující USG vyšetření krku prokázalo metastaticky postižené pravostranné krční uzliny.

Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom pravé tonsily s prorůstáním do hrany a kořene jazyka vpravo, do base dutiny ústní vpravo, s metastatickým postižením pravostranných krčních uzlin, dle TNM klasifikace T4aN2bM0, G2. Chirurgicky se nález jevil jako inoperabilní, proto byl pacient indikován k radikální radiochemoterapii na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

Pro dysfagické obtíže byl pacientovi zaveden bez komplikací PEG.

Výzkumná otázka:

Domnívám se, že i přes lokoregionální pokročilost nádoru lze použitím konkomitantní radiochemoterapie technikou IMRT dosáhnout lokoregionální remise choroby.

Dne 22. 11. 2011 se pacient dostavil na pracoviště RTG simulátoru, kde mu byla vytvořena fixační termoplastická maska a byla provedena příprava před plánovacím vyšetřením. Jako optimální bylo zvoleno PET/CT vyšetření trupu s FLT. Vyšetření proběhlo v poloze s fixačními pomůckami určenými pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Byla prokázána vysoká proliferační aktivita v oblasti zadní poloviny pravé hrany jazyka (velikost 30 x 16 x 17 mm) s okrajovou infiltrací spodiny dutiny ústní. Dále metastatické postižení uzlin na pravé polovině krku, v pravém nadklíčku, v pravé axile a paratracheálně v mediastinu.

V období 5. 12.- 19. 1. pacient absolvoval radikální ozáření orofaryngu a spádové lymfatiky technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB-IMRT) v potenciaci s chemoterapií. Cílový objem byl rozdělen na tři podobjemy s různými dávkovými hladinami:

PTV 1 (orofarynx, krční uzliny bilaterální) á 1,63 Gy/fr. do totální referenční dávky 54Gy.
PTV2 (orofarynx, uzlinové skupiny- Ib-V vpravo, retrofaryngeální uzliny) á 1,8 Gy/fr. do totální referenční dávky 59,4Gy
PTV3 (tumor tonsily a hrany jazyka) á 2,12 Gy/fr. Do totální referenční dávky 70Gy.

Ozařování probíhalo ve 33 frakcích z 9 polí, na lineárním urychlovači brzdým svazkem o energii 6 MV. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone-beam CT.

Ozařování bylo potencováno chemoterapií cisplatinou v dávce 70 mg, 1krát týdně.

Během léčby se u pacienta objevily vystupňované akutní projevy postradiační toxicity. Při pravidelných kontrolách pacient pociťoval nejdříve bolest v ozařované oblasti. Byl doporučen klidový režim a pravidelné promašťování ozařované kůže. V posledních týdnech ozařování se objevila pálivá silná bolest celé tváře s vystřelováním do ucha a s výraznou dysgeusií a xerostomií. Pacient si v průběhu ozařování ošetřoval dutinu ústní vyplachováním neдрáždivými roztoky a promašťováním ozařované kůže.

Měsíc po ozařování byl pacient klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie. V rámci následné dispenzarizace dochází na pravidelné kontroly. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění, ale u pacienta stále přetrvává mírný otok ozařované oblasti a zhoršené polykání.

Závěr:

Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že radikální radiochemoterapie s využitím simultánního integrovaného boostu může vést k dosažení lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života

12.4 Kazuistika 4

80letý pacient, kuřák s nádorovou triplicitou: papilokarcinom močového měchýře T1NxM0 (7/2001), středně diferencovaný karcinom levé tonsily G2 T3N0M0 (8/2010) a karcinom processus alveolaris maxillae T4N0M0 (8/2011)

Pacient navštívil 8/2010 ambulanci ORL specialisty pro občasnou bolest levého ucha a obtížné polykání. Levá tonsila byla hypertrofická s tumorózně změněným povrchem. Nádor přesahoval na levý patrový oblouk. Z tumoru byl odebrán bioptický vzorek a histologicky byl verifikován středně diferencovaný dlaždicový karcinom.

Dále pacient podstoupil doplňující USG vyšetření krku a RTG plic. Z hlediska možného metastatického postižení skeletu pacient podstoupil celotělovou scintigrafii skeletu ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), kde nebyl zjištěn žádný nález.

Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicový karcinom levé patrové tonsily, bez vzdálené generalizace, dle TNM klasifikace T3N0M0, G2. Chirurgicky se nález jevil jako inoperabilní, proto byl pacient indikován k radikální radioterapii technikou konkomitantní boost na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

Před začátkem radioterapie byl pacientovi preventivně zaveden bez obtíží PEG.

Výzkumná otázka:

Domnívám se, že i přes lokoregionální pokročilost nádoru lze použitím techniky konkomitantní boost dosáhnout lokoregionální remise choroby.

Dne 18. 10. 2010 se pacient dostavil na pracoviště RTG simulátoru, kde mu byla vytvořena fixační termoplastická maska a byla provedena příprava před plánovacím CT vyšetřením. CT vyšetření proběhlo v ozařovací poloze s fixačními pomůckami určenými pro ozařování v oblasti hlavy a krku. Byl prokázán tumor levého parafaryngeálního prostoru, který vycházel zřejmě z levé tonsily. Široce se šířil do okolí, obklopoval levostranné velké cévy. Nebyla prokázána krční, nadklíčková ani horní mediastinální lymfadenopatie.

V období 10-12/2010 pacient podstoupil radikální radioterapii technikou konkomitantní boost. Ozařování bylo rozděleno na dvě fáze:

Nejdříve byl ozařován objem PTV1 (tumor, krční uzliny I-V bilaterálně, retrofaryngeální uzliny) jednou denně, dávkou 1,8 Gy do totální referenční dávky 54 Gy, celkem 18x. Poté byla přidána druhá denní frakce a bylo pokračováno technikou konkomitantní boost. Ozařování tedy probíhalo 2krát denně s odstupem 6-8 hodin, 5 dní v týdnu, celkem 12x. Ranní frakce dávkou 1,8 Gy se stejným cílovým objemem a odpolední frakce dávkou 1,5 Gy s cílovým objemem redukováným na tumor orofaryngu (PTV2), zde v součtu dosaženo 72 Gy. Ozařování probíhalo ve 30 frakcích, posledních 12 frakcí současně s konkomitantním boostem, na lineárním urychlovači. Pacient byl ozařován isocentrickou technikou celkem ze 17 polí brzdným svazkem o energii 6 a 18 MV. Ozařovací plán byl vytvořen ve 3D dle plánovacího CT vyšetření. Verifikace nastavení probíhala v průběhu ozařování pomocí systému cone-beam CT.

Během léčby postupně docházelo k nárůstu projevů akutní postradiační mukositivity. Při ukončení ozařování měla tato reakce charakter exsudativní mukositivity s ložisky nekrotizace, zejména na sliznici tvrdého patra. Pacient si intenzivně ošetřoval dutinu ústní vhodnými nedráždivými roztoky, které mu byly doporučeny při pravidelných kontrolách během ozařování. Projevila se i akutní kožní postradiační reakce charakteru difúzní hyperpigmentové dermatitidy. Při kontrolách si pacient stěžoval na zahleněnost a obtížné vykašlávání.

Tři měsíce po ukončení léčby (3/2011) byl u pacienta zjištěn reziduální nález v oblasti levé tonsily. Pacient podstoupil levostrannou tonsilektomii, která prokázala přítomnost reziduálních nádorových buněk. Následujících 5 měsíců byl pacient bez známek onemocnění.

V 8/2011 si pacient stěžoval na bolest zubů. I když byl bez známek klinického onemocnění, následně byl odeslán na CT orofaciální oblasti. CT vyšetření prokázalo lokálně destruktivní karcinom postihující alveolární výběžek maxily vlevo s propagací na tvrdé patro, do levého maxilárního sinu, levé orbity a zygomaticomaxilárního přechodu. Onemocnění bylo klasifikováno jako karcinom processus alveolaris maxillae, dle TNM klasifikace T4N0M0, G2. Klinicky se jednalo o rychle rostoucí nádor, proto byla

indikována systémová léčba chemoterapií společně s hyperfrakcionačním režimem pouze na oblast tumoru.

V období 8-9/2011 pacient podstoupil 2 cykly chemoterapie 5- fluorouracilem a cisplatinou. Podle kontrolního CT vyšetření byly známky progresu onemocnění. Z tohoto důvodu byl pacient indikován k reiradiaci dané oblasti hyperfrakcionačním režimem technikou IMRT. Radioterapie byla cílená na objem oblasti tumoru alveolárního výběžku maxily vlevo a to hyperfrakcionovaným schématem 1,2 Gy/fr., 2krát denně do totální referenční dávky 60 Gy. Ozařování probíhalo v 50 frakcích ze 6 konvergentních polí, na lineárním urychlovači brzdným svazkem o energii 6 MV. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone-beam CT.

Během léčby se u pacienta objevily vystupňované projevy akutní postradiační mukositivity, které výrazně alterovaly příjem potravy. Stěžoval si především na xerostomii a dysgeusii. Po celou dobu se pacient živil převážně cestou PEG. Intenzivně si ošetřoval dutinu ústní, přesto byly na konci léčby patrné drobné okrsky nekrotické na sliznici tvrdého patra. Kožní reakce měla charakter erytematozní dermatitidy.

Při průběžných kontrolách byla patrná klinicky významná regrese nádoru.

Po 1 měsíci od ukončení reiradiace (11/2011) pacient podstoupil kontrolní PET/CT vyšetření s aplikací FLT. Byla prokázána hraničně zvýšená proliferativní aktivita v oblasti maxily vlevo, metastatické postižení celkem 5 uzlin na pravé polovině krku, v levé polovině manubria sternu a v zygomatické oblouku. Nález nevyločil zbytkovou aktivitu tumoru, proto byla doporučena časná kontrola k posouzení dalšího vývoje.

Po 3 měsících (2/2012) byla odhalena další recidiva onemocnění v maxile, tvrdém patře a v maxilárním sinu. Pacient podstoupil kontrolní PET/CT s FLT, které prokázalo rozsáhlou recidivu karcinomu v maxile s mnohočetnými kostními metastázami splanchocrania a sternu a krční metastázi do lymfatických uzlin. Klinicky byly uvnitř dutiny ústní nalezeny četné nekrotické masy, které se šířily na alveolární výběžek, tvrdé patro a sliznici dásní.

Pacientovi byla indikována symptomatická léčba, zejména podáním silných analgetik. Také začal užívat perorální bisfosfonáty a pravidelně docházel na kontroly.

Onemocnění bylo stále v progresi. Pacient umírá v 10/2012 .

Závěr:

Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že radikální radioterapie s použitím techniky konkomitantní boost může vést k dosažení lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života. Dále bylo potvrzeno, že je možné použít hyperfrakcionační režim k reiradiaci již ozářených oblastí.

12.5 Kazuistika 5

55letý pacient, kuřák navštívil v 12/2009 ambulanci ORL specialisty pro zhoršení otevírání úst a zvětšující se rezistenci v oblasti levé tonsily. Tonsila byla palpačně tvrdá, patologického vzhledu. Byl odebrán bioptický vzorek a histologicky byl verifikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom.

Pacient byl odeslán na RTG plic a doplňující USG vyšetření krku, kde byly popsány submentálně až submandibulárně metastaticky postižené uzliny. Na základě všech provedených vyšetření bylo onemocnění klasifikováno jako středně diferencovaný dlaždicobuněčný rohovějící karcinom vycházející z levé tonsily a postihující horní alveolární výběžek a měkké patro až na bazi nosní dutiny s metastatickým postižením krčních uzlin vlevo, dle TNM klasifikace T4bN2aM0, G2. Chirurgicky se nález jevil jako inoperabilní, proto byl pacient indikován k radikální radioterapii akcelerovaným frakcionačním režimem konkomitantní boost na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

Před plánovanou léčbou byl preventivně zaveden PEG.

Výzkumná otázka:

Domnívám se, že i přes lokoregionální pokročilost nádoru lze použitím alternativního frakcionačního režimu konkomitantní boost dosáhnout lokoregionální remise choroby.

Dne 22. 2. 2010 se pacient dostavil na radioterapeutické pracoviště, kde mu na RTG simulátoru byla vytvořena fixační termoplastická maska a byla provedena příprava před plánovacím CT vyšetřením. Vyšetření proběhlo v ozařovací poloze s fixačními pomůckami určenými pro ozařování v oblasti hlavy a krku.

V období 2-3/2010 pacient podstoupil radikální radioterapii akcelerovaným frakcionačním režimem konkomitantní boost. Ozáření bylo rozděleno na dvě fáze.

Nejdříve pacient podstoupil ozařování cílového objemu PTV1 (tumor, krční uzliny I-V, retrofaryngeální uzliny bilaterálně) jednou denně, 2 Gy/fr. do totální referenční dávky 20 Gy, celkem 10 x. V další fázi bylo pokračováno technikou konkomitantní boost. Pacient byl ozařován 2 frakcemi denně s odstupem 6-8 hodin, 5 dní v týdnu, celkem 15x. Ranní frakce 1,8 Gy se stejným cílovým objemem do totální referenční dávky 27 Gy (v součtu se

vstupní dávkou 47 Gy) odpolední frakce 1,5 Gy s cílovým objemem PTV2 (tumor orofaryngu a lymfadenopatie), zde v součtu dosaženo 69,5 Gy.

Ozařování probíhalo isocentrickou technikou celkem ze 17 polí brzdným svazkem o energii 6 a 18 MV na lineárním urychlovači. Plán byl vytvořen ve 3D dle plánovacího CT vyšetření. Verifikace nastavení probíhala v průběhu radioterapie pomocí systému cone-beam CT.

V průběhu ozařování docházelo u pacienta k projevům akutní postradiační toxicity. Objevil se otok ozařované oblasti, který znemožnil příjem stravy ústy. Pacient si stěžoval na xerostomii a dysgeusii, proto mu bylo doporučeno vyplachovat dutinu ústní roztokem řepíku. Na kůži ozařované oblasti se objevil erytém s mírnou deskvamací.

Po 1 měsíci byl pacient klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie.

V rámci následné dispenzarizace pacient dochází na pravidelné kontroly. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění, ale stále přetrvávají akutní projevy, především xerostomie.

Závěr:

Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že radikální radioterapie s použitím alternativního frakcionačního režimu konkomitantní boost může vést k dosažení lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života.

13 DISKUZE

V praktické části bakalářské práce jsem se snažila zjistit přínos léčby použitím alternativních frakcionačních režimů u inoperabilních nádorů hlavy a krku.

K ověření cíle jsem zvolila kazuistiky pěti pacientů s ORL malignitou. Případy se týkaly inoperabilních nádorů, které byly klasifikovány různými stupni pokročilosti nádorového onemocnění.

Podklady k vypracování praktické části mi byly poskytnuty v období odborné praxe na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.

V každé kazuistice předkládám výzkumnou otázku, která se týká indikované léčby frakcionačními režimy. U všech případů se potvrdil předpoklad, že použití těchto režimů vede k dosažení lokoregionální kontroly onemocnění bez výrazného ovlivnění kvality života. Pouze v jednom případě došlo k recidivě onemocnění (Kazuistika 4), ale i v tomto případě bylo možné použít alternativní frakcionační režim k reiradiaci. Jednotlivé kazuistiky potvrzují, že alternativní frakcionační režimy mají nezastupitelnou roli v léčbě inoperabilních nádorů.

V první kazuistice se jedná o pacienta se středně diferencovaným dlaždicobuněčným karcinomem levé tonsily s metastatickým postižením levostranné submandibulární uzliny. Onemocnění bylo dle TNM klasifikováno jako T2N2bM0, G2. Pacient byl indikován k radikální konkomitantní radiochemoterapii technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB- IMRT). Radioterapie byla potencionována chemoterapií cisplatinou. Pacient celkem absolvoval 3 cykly monoterapie, ale pro špatnou toleranci léčby bylo od dalších cyklů upuštěno. Během léčby docházelo u pacienta k akutním projevům postradiační toxicity. Díky pravidelnému ošetřování došlo z části k jejich samovolnému zhojení. U pacienta stále přetrvává xerostomie, jako projev pozdní postradiační toxicity. Nyní je pacient klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie.

Ve druhé kazuistice se jedná o pacienta s dobře diferencovaným dlaždicobuněčným karcinomem pravé hrany jazyka s šířením na bazi dutiny ústní, kořene jazyka a pravého patrového oblouku s metastatickým postižením pravostranných krčních uzlin. Onemocnění bylo dle TNM klasifikováno jako T3N2bM0, G1. Pacient byl indikován k radikálnímu ozáření technikou konkomitantní boost. Průběh ozařování snášel bez větších komplikací.

Ve druhém týdnu se objevila mukositida, která byla ošetřována vhodnými roztoky. Pacient dochází na kontroly v pravidelných intervalech. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění.

Ve třetí kazuistice byl u pacienta diagnostikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom pravé tonsily s prorůstáním do hrany a kořene jazyka a do baze dutiny ústní s metastatickým postižením pravostranných krčních uzlin. Onemocnění bylo klasifikováno dle TNM jako T4aN2bM0, G2. Pacient byl indikován k radikální konkomitantní radiochemoterapii technikou simultánního integrovaného boostu svazkem s modulovanou intenzitou (SIB-IMRT). Ozařování bylo potencováno chemoterapií cisplatinou v dávce 70 mg. Během léčby se u pacienta objevily vystupňované akutní projevy postradiační toxicity. Pacientovi bylo doporučeno v průběhu ozařování ošetřovat dutinu ústní vyplachováním vhodnými roztoky a promašťováním ozařované kůže. Nyní je pacient klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie. Stále přetrvává mírný otok ozařované oblasti a zhoršené polykání.

V případě čtvrté kazuistiky se jedná o pacienta s nádorovou triplicitou. V roce 2001 byl pacientovi diagnostikován papilokarcinom močového měchýře, poté středně diferencovaný karcinom levé tonsily a dále karcinom processus alveolaris maxillae. V kazuistice jsem se nezabývala popisem léčby papilokarcinomu, protože nesouvisí s tématem mé práce. V roce 2010 byl pacientovi diagnostikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom levé tonsily. Onemocnění bylo klasifikováno dle TNM jako T3N0M0, G2. Pacient podstoupil radikální radioterapii technikou konkomitantní boost. Během radioterapie se objevily očekávané projevy akutní postradiační mukositidy. Osm měsíců od konce léčby byla u pacienta odhalena recidiva onemocnění. Byl diagnostikován karcinom processus alveolaris maxillae, dle TNM klasifikace T4N0M0, G2. Pacientovi byla indikována chemoterapie a poté ozařování hyperfrakcionačním režimem na oblast tumoru. Při průběžných kontrolách byla patrná klinicky významná regrese nádoru. Po ukončení léčby s odstupem několik měsíců odhalilo kontrolní PET/CT rozsáhlou recidivu karcinomu v maxile s mnohočetnými kostními metastázami. Pro vyčerpání léčebných možností byla indikována symptomatická léčba.

V páté kazuistice byl pacientovi diagnostikován středně diferencovaný dlaždicobuněčný rohovějící karcinom levé tonsily postihující horní alveolární výběžek, měkké patro a bází dutiny nosní s metastatickým postižením levostranných krčních uzlin. Onemocnění bylo klasifikováno dle TNM jako T4bN2aM0, G2. Pacient podstoupil

radikální radioterapii akcelerovaným frakcionačním režimem konkomitantní boost. V průběhu ozařování se u pacienta objevil otok ozařované oblasti, výrazná xerostomie a dysgeusie, proto mu bylo doporučeno pravidelné ošetřování akutních projevů vyplachováním dutiny ústní roztokem řepíku. Pacient je nyní klinicky bez známek primárního tumoru a lymfadenopatie. Při žádné kontrole nebyla zjištěna recidiva onemocnění, ale stále přetrvává xerostomie.

Při porovnání výsledků některých uvedených studií s kazuistikami jsme došli k podobným závěrům. Studie zaměřená na použití techniky SIB potvrzuje, že bylo dosaženo lokální kontroly a zlepšení celkového přežití. V případě kazistik 1,3 byla indikována radikální radiochemoterapie technikou simultánní integrovaný boost. V kazuistikách se podařilo dosáhnout lokoregionální kontroly bez výrazného ovlivnění kvality života. V rozsáhlé studii Fu et al. byla zjištěna výrazně lepší lokální kontrola u hyperfrakcionace a techniky konkomitantní boost oproti ostatním režimům. U zbývajících kazuistik 2, 4, 5 byl použit režim konkomitantní boost a byla dosažena lokoregionální remise choroby. V kazuistice 4 byla odhalena recidiva onemocnění. Pro reiradiaci byl indikován hyperfrakcionační režim. Tímto případem byl potvrzen předpoklad, že alternativní frakcionační režimy jsou vhodné i k reiradiaci již ozářených oblastí.

Výsledky uvedených studií a jednotlivých kazuistik se shodovaly, lze tedy potvrdit přínos alternativních frakcionačních režimů v léčbě nádorů hlavy a krku.

ZÁVĚR

V úvodu bakalářské práce jsem stručně charakterizovala nádory hlavy a krku a použití alternativních frakcionačních režimů.

V teoretické části jsem uvedla anatomii orofaciální oblasti a horních dýchacích a polykacích cest, epidemiologii nádorů hlavy a krku a histopatologické rozdělení těchto nádorů. Dále jsem popsala etiologii a patogenezí, jejíž součástí je i prevence nádorového onemocnění. Pokračovala jsem popisem klinických projevů u jednotlivých nádorů hlavy a krku. V další kapitole se zabývám diagnostikou a stagingem, které jsou velice důležité pro úspěšné stanovení diagnózy, určení prognózy onemocnění a vhodný výběr léčby. Poté jsem se zaměřila na léčebné možnosti nádorů hlavy a krku, především na radioterapii a její postavení v léčebném algoritmu nádorů ORL oblasti a plánování ozáření. Poslední kapitola frakcionace, ve které jsem se zabývala jednotlivými frakcionačními režimy, je společně s radioterapií v této práci klíčová.

V praktické části udávám soubor kazuistik pěti pacientů s inoperabilním nádorem hlavy a krku, kteří podstoupili ozařování některým z alternativních frakcionačních režimů.

Nyní se zaměřím na cíle bakalářské práce. Jako první cíl jsem si stanovila prostudovat odbornou literaturu na dané téma. Při zpracování této práce jsem měla možnost získat mnoho zajímavých a důležitých informací o nádorech hlavy a krku, především o rizikových faktorech a léčebných možnostech, které se dále vyvíjejí. V práci jsem se snažila zachytit důležitost prevence nádorového onemocnění, která by se neměla podceňovat. Čerpala jsem i z cizojazyčných zdrojů, které mi pomohly popsat důležité studie hodící se k mému tématu. Jako druhý cíl jsem si stanovila ověřit přínos léčby pomocí alternativních frakcionačních režimů u inoperabilních nádorů hlavy a krku. Částečně jsem tento přínos ověřila v teoretické části uvedením randomizovaných studií alternativních frakcionačních režimů. Dále jsem se tímto cílem zabývala v praktické části. Pomocí uvedených kazuistik a porovnáním s randomizovanými studiemi se mi podařilo prokázat přínos alternativních frakcionačních režimů. I přes lokoregionální pokročilost nádorů došlo použitím těchto režimů k dosažení remise choroby.

SEZNAM ZDROJŮ

1. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 2. vydání, Praha: Grada. 2002, 488 s. ISBN 978-80-247-0143-1.
2. STINGL, Jan a kol. *Základy anatomie pro bakalářské studium*. Praha: Anatomický ústav 3. LF UK. 2001.
3. FIALA, Pavel, VALENTA, Jiří, EBERLOVA, Lada. *Anatomie pro bakalářské studium ošetrovatelství*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2004. 136 s. ISBN 80-246-0804-9
4. HAHN, Aleš a kol. *Otorinolaryngologie a foniatrie v současné praxi*. 1. vydání, Praha: Grada. 2006. 392 s. ISBN 978-80-247-0529-3.
5. MUŽÍK, Jan, KUBÁSEK, Miroslav, KOPTÍKOVÁ, Jana, ŽALOUĐÍK, Jan, VYZULA, Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2012-12-03]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz> Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
6. ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří, VANÍČEK, Jiří a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vydání, Praha: Grada. 2004. 696 s. ISBN 80-247-0896-5
7. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří a kol. *Radiační onkologie*. 1. vydání, Praha: Galén. 2007. 457 s. ISBN 978-86-7262-496-0.
8. FELTL, David. *Nádory hlavy a krku*. *Postgraduální medicína*, 3/2008, 97-101. ISSN 1214-7664
9. MECHL, Zdeněk, LOVASOVÁ, Zuzana. *Lidský papilomavirus a nádory hlavy a krku*. *Remedia*, 2010, 81-85. ISSN 0862-8947
10. MAZÁNEK, Jiří. *Nádory orofaciální oblasti*. 1. vydání, Praha: Victoria Publishing, 1997. 391 s. ISBN 80-7187-131-1
11. KOSTŘICA, Rom, SMILEK, Pavel, HLOŽEK, Jiří, SPURNÝ, Vladimír, MECHL, Zdeněk. *Současná komplexní léčba nádorů hlavy a krku*. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta, 2003. 67 s. Edice kontinuálního vzdělávání v medicíně. ISBN 80-210-3061-5

12. MECHL, Zdeněk, SMILEK, Pavel, NEUWIRTHOVÁ, Jana. *O nádorech hlavy a krku* [online]. [cit.24.11.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/nadory-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/o-nadorech-hlavy-a-krku/>
13. *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vydání, 2011 [online]. [cit.12.11.2012]. ISBN 978-80-904259-6-5 Dostupný z <http://www.uzis.cz/publikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-7-vydani-original-2011>
14. ŠEFR, Roman. *Onkologická chirurgie* [online]. [cit.3.12.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/onkochirurgie/onkologicka-chirurgie/>
15. ŠTEFFL, Miloš. Současná chirurgická léčba nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, 2(2), 75-78. ISSN 1802-4475
16. BURKONĚ, Petr. Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína*, 7/2012, 97-102. ISSN 1214-7664
17. HYNKOVÁ, Ludmila, DOLEŽELOVÁ, Hana, ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie - učební text pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online]. [cit.28.12.2012]. Dostupný z <http://www.mou.cz/cz/ucebni-texty/section.html?id=81>
18. VOŠMIK, Milan. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, 2(2), 82-84. ISSN 1802-4475
19. VOŠMIK, Milan, HODEK, Miroslav, SIRÁK, Igor, JANSÁ, Jan, KAŠAOVÁ, Linda, PALUSKA, Petr. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2012, 6(5), 247-251. ISSN 1802-4475
20. ŠIMONOVÁ, Gabriela, LIŠČÁK, Roman. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie*, 2011, 5(2), 77-82. ISSN 1802-4475
21. SEDLÁČKOVÁ, Monika, REICHERTOVÁ, Markéta. Brachyterapie - léčba zářením. *Sestra*, 6/2006, 30-31. ISSN 1214-7664
22. VORLÍČEK, Jiří, ADAM, Zdeněk, VORLÍČKOVÁ, Hilda. *Nežádoucí účinky chemoterapie*. [online]. [cit.10.12.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/rady-pro-nemocne-lecene-chemoterapii-1/nezadouci-ucinky-chemoterapie/>
23. MECHL, Zdeněk. Chemoterapie nádorů oblasti hlavy a krku. *Onkologická péče*, 4/2007, 15-17. [online]. [cit.10.12.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/4/49.pdf>, ISSN 1802-7407
24. MECHL, Zdeněk, NEUWIRTHOVÁ, Jana. Cetuximab rozšiřuje léčebné možnosti nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2011, 5(4), 219-224. ISSN 1802-4475

25. *Biologická léčba* [online]. © 2013 Meditorial [cit.12.12.2012]. ISSN 1804-1892. Dostupné z <http://www.cilena-lecba.cz/>
26. BURKOŇ, Petr. Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Postgraduální medicína*, 7/2012, 97-102. ISSN 1214-7664
27. SPURNÝ, Vladimír, ŠLAMPA, Pavel. *Moderní radioterapeutické metody IV.díl: Základy radioterapie*. Brno: Institut po další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. 1999. 118 s. ISBN 80-7013-267-1
28. KOLÁŘOVÁ, Iveta a kol. *Význam PET/CT pro plánování radioterapie nádorů hlavy a krku*. 1.vydání. Hradec Králové: Nucleus HK, 2011. 88 s. ISBN 978-80-87009-78-9
29. FERDOVÁ, Eva, FERDA, Jiří, SCHMIEDHUBER, Petr, ZÁHLAVA, Jan, WALTER, Jiří, MUKENŠNABL, Petr, SKÁLOVÁ, Alena, DAUM, Ondřej. ¹⁸F-FDG-PET/CT orofaciálních nádorů. *Ces Radiol*, 2007, 61(3), 314-320. ISSN 1210-7883
30. VYBÍRALOVÁ, Martina, FELTL, David. Radioterapie řízená obrazem. *Postgraduální medicína*, 3/2009, 303-307. ISSN 1214-7664
31. BURKOŇ, Petr. Kombinace radioterapie a chemoterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, 2(2), 85-87. ISSN 1802-4475
32. SMILEK, Pavel, KOSTŘICA, Rom, HLOŽEK, Jiří. *Úloha indukční chemoterapie při léčbě karcinomů hlavy a krku- přehled*. [online]. [cit.13.12.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/54/1163.pdf>
33. ŠLAMPA, Pavel, SOUMAROVÁ, Renata, KOCÁKOVÁ Ilona a kol. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1.vydání. Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-276-5
34. PÁLA, Miloslav. Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. *Onkologie*, 2012, 6(5), 257-259. ISSN 1802-4475
35. MECHL, Zdeněk. *Nahradí bioradioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku chemoradioterapii?* *Remedia* [online]. 1/2010 [cit.13.12.2012] Dostupný z <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Nahradi-bioradioterapie-v-lecbe-nadoru-hlavy-a-krku-chemoradioterapii/6-F-Qt.magarticle.aspx>

36. HYNKOVÁ, Ludmila, DOLEŽELOVÁ, Hana. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*, 2008, 2(2), 88-90. ISSN 1802-4475
37. FELTL, David, CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. Tobiáš - Havlíčkův Brod, 1. vydání, 2008, 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8
38. NEUMANOVÁ, Renata. *Význam a postavení brachyterapie v léčbě nádorů ORL oblasti* [online]. [cit.13.12.2012]. Dostupný z <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnichabstrakt/abstrakta/cislo/5774/>
39. BURKOŇ, Petr, ČERVENÁ Renata, ŠENKYŘÍKOVÁ, Eva, SLÁVIK, Marek, HLAVÁČOVÁ, A, VESELÁ, S, BEDNAŘÍK, O. *Alternativní frakcionační režimy v radioterapii nádorů hlavy a krku* [online]. [cit.13.1.2013]. Dostupný z http://www.linkos.cz/files/abstrakta/BOD2008_141.pdf
40. DISCHE S, SAUNDERS M, BARRETT A, HARVEY A, GIBSON D, PARMAR M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1997 Aug;44(2):123-36.
41. FU KK, PAJAK TF, TROTTI A, JONES CU, SPENCER SA, PHILLIPS TL et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1;48(1):7-16.
42. BOURHIS J, OVERGAARD J, AUDRY H, ANG KK, SAUNDERS M, BERNIER J, HORIOT JC, LE MAÎTRE A, PAJAK TF, POULSEN MG, O'SULLIVAN B, DOBROWSKY W, HLINIAK A, SKLADOWSKI K, HAY JH, PINTO LH, FALLAI C, FU KK, SYLVESTER R, PIGNON JP. META-ANALYSIS OF RADIOTHERAPY IN CARCINOMAS OF HEAD AND NECK (MARCH) COLLABORATIVE GROUP. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *LANCET*. 2006 SEP 2;368(9538):843-54.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

m. – musculus

ORL – Otorhinolayngologie

HPV – Human Papilloma Virus

EBV – Epstein-Barr Virus

CT – Výpočetní tomografie

RTG – Rentgen

IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy

MR – Magnetická rezonance

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

EGF – Epidermal Growth Factor

SIB – Simultánní integrovaný boost

PET – Pozitronová emisní tomografie

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

GTV – Gross Tumor Volume

CTV – Clinical Target Volume

PTV – Planning Target Volume

MLC – Multi Leaf Collimator

BEV – Beam's Eye View

DVH – Dose Volume Histogram

DRR – Digitally Reconstructed Radiograph

EPID – Electronic Portal Image Device

MV – megavolt

kV – kilovolt

CBCT – Cone - Beam CT

IGRT – Image-Guided Radiotherapy

PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie

LQ – lineárně kvadratický

Tpot – Potential doubling time

Gy – gray

CHART – Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

USG - ultrasonografie

fr. – frakce

mg – miligram

kg – kilogram

FDG – fluorodeoxyglukóza

FLT – fluorothymidin

3D – trojrozměrný

SEZNAM PŘÍLOH

Obrázek 1: Anatomie orofaciální oblasti a horních dýchacích a polykacích cest

Obrázek 2: Graf incidence a mortality u nádoru dutiny ústní

Obrázek 3: Graf věkové struktury populace pacientů s nádorem dutiny ústní

Obrázek 4: RTG simulátor

Obrázek 5: CT simulátor

Obrázek 6: Lineární urychlovač Elekta

Obrázek 7: Fixační termoplastická maska

Obrázek 8: Fixační pomůcka Wingboard

Obrázek 9: Fixační pomůcka Combifix

Obrázek 10: Brachyterapeutický přístroj

Obrázek 11: Zavedený PEG

Obrázek 12: DRR z plánovacího systému pro předozadní pole

Obrázek 13: DRR z plánovacího systému pro bočné pole

Obrázek 14: Konturace cílových objemů u techniky IMRT v transverzální rovině

Obrázek 15: Konturace cílových objemů u techniky IMRT ve frontální rovině

Obrázek 16: Konturace cílových objemů u techniky IMRT v sagitální rovině

Obrázek 17: Dávkově- objemový histogram (DVH)

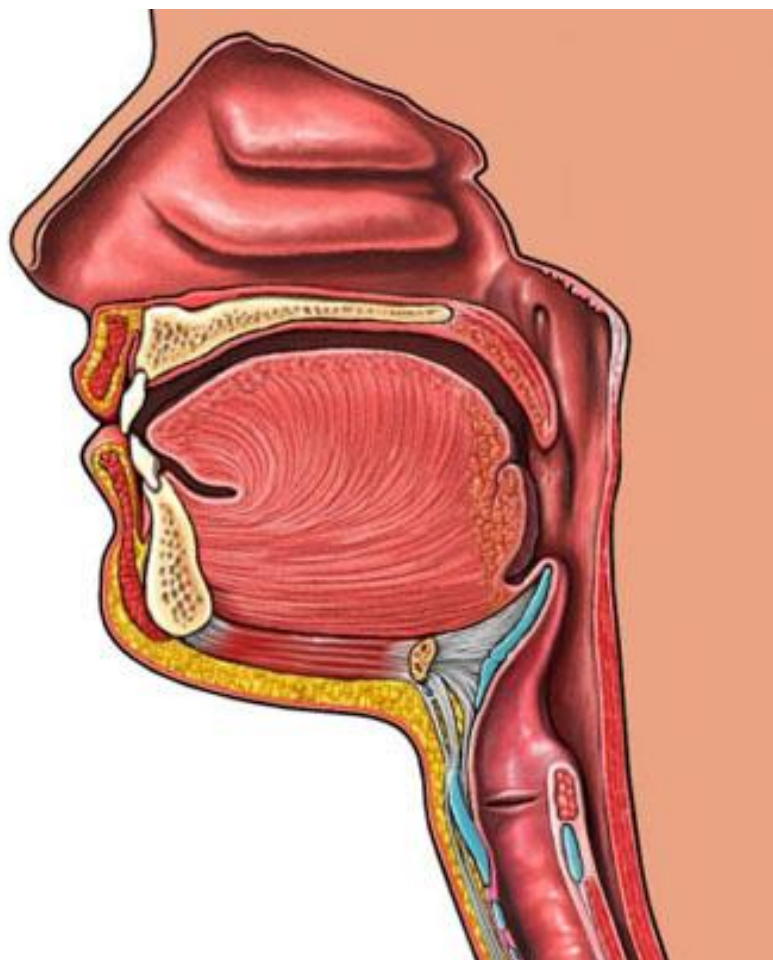
Obrázek 18: Konturace cílových objemů na plánovacím PET/CT snímku

Obrázek 19: Konturace cílových objemů pro simultánní integrovaný boost

Obrázek 20: Konturace cílových objemů pro konkomitantní boost

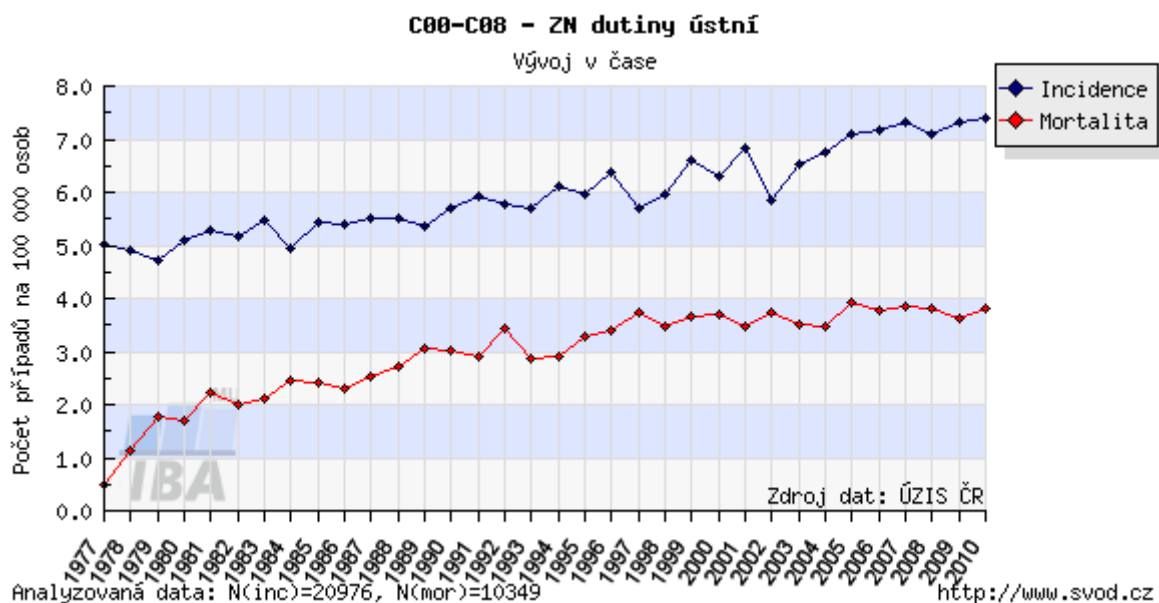
Přílohy

Obrázek 1: Anatomie orofaciální oblasti a horních dýchacích a polykacích cest

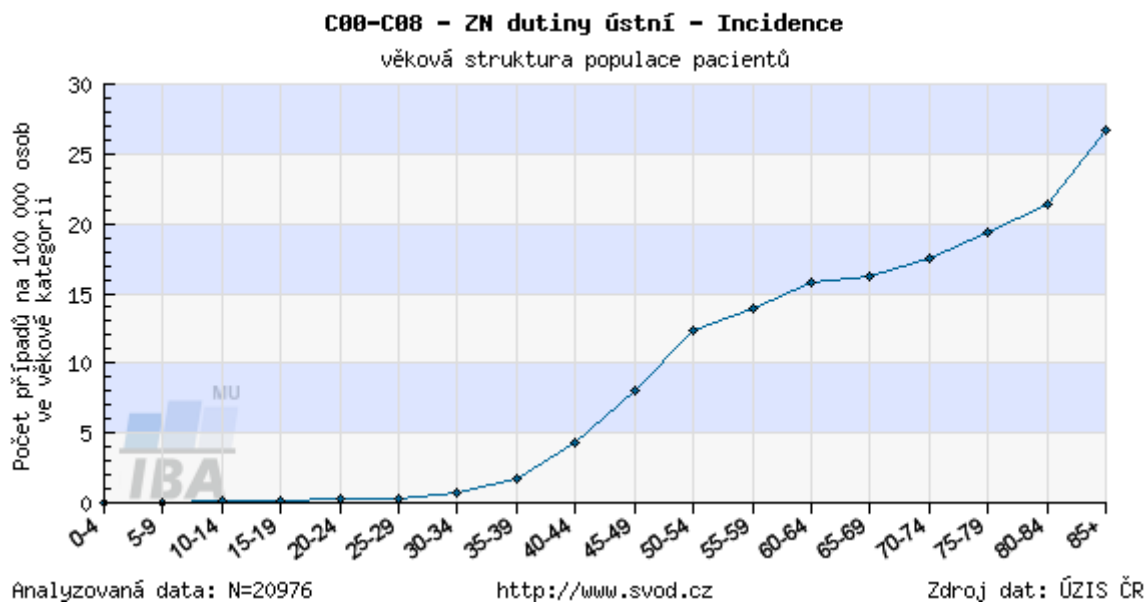


Zdroj: www.rakovinahlavyakrku.cz

Obrázek 2: Graf incidence a mortality u nádoru dutiny ústní



Obrázek 3: Graf věkové struktury populace pacientů s nádorem dutiny ústní



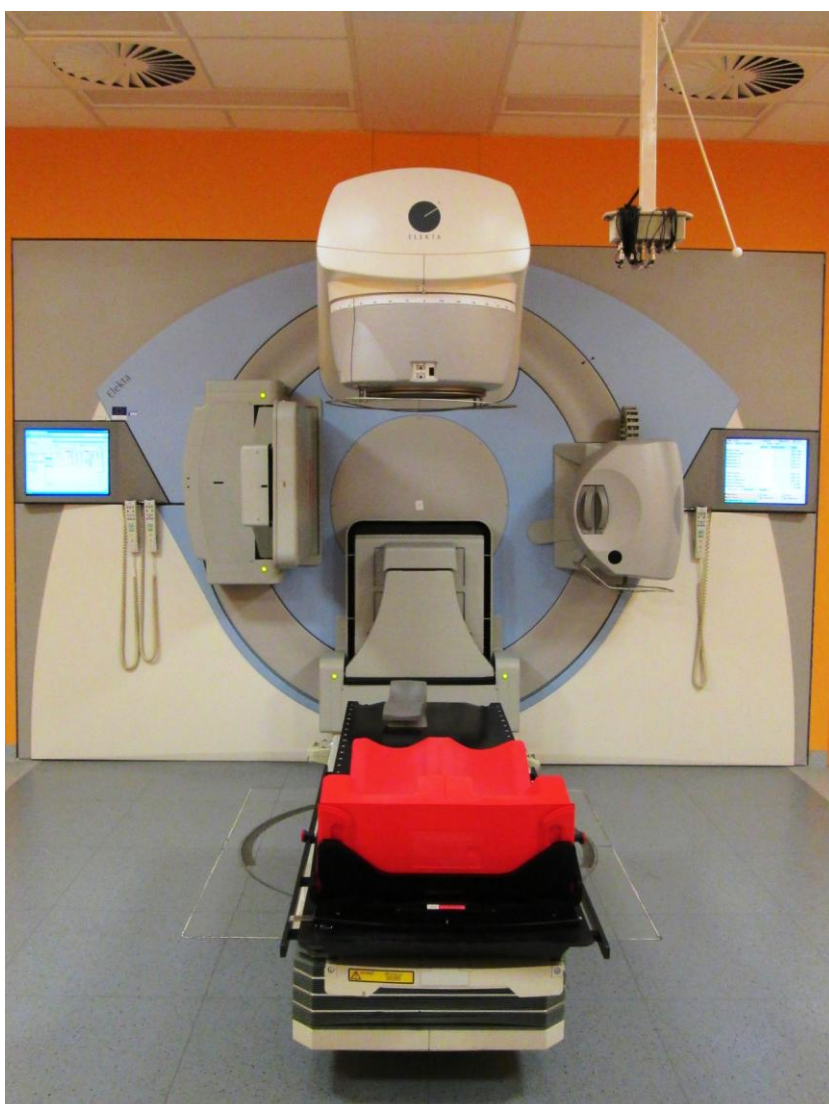
Obrázek 4: RTG simulátor



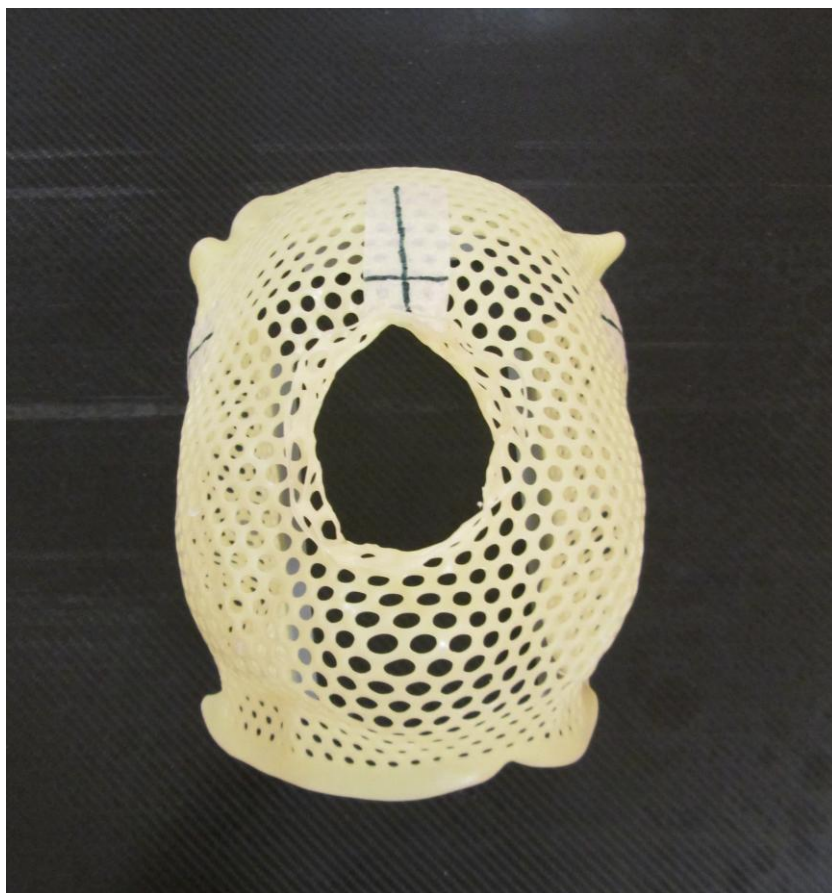
Obrázek 5: CT simulátor



Obrázek 6: Lineární urychlovač Elekta



Obrázek 7: Fixační termoplastická maska



Obrázek 8: Fixační pomůcka Wingboard



Obrázek 9: Fixační pomůcka Combifix



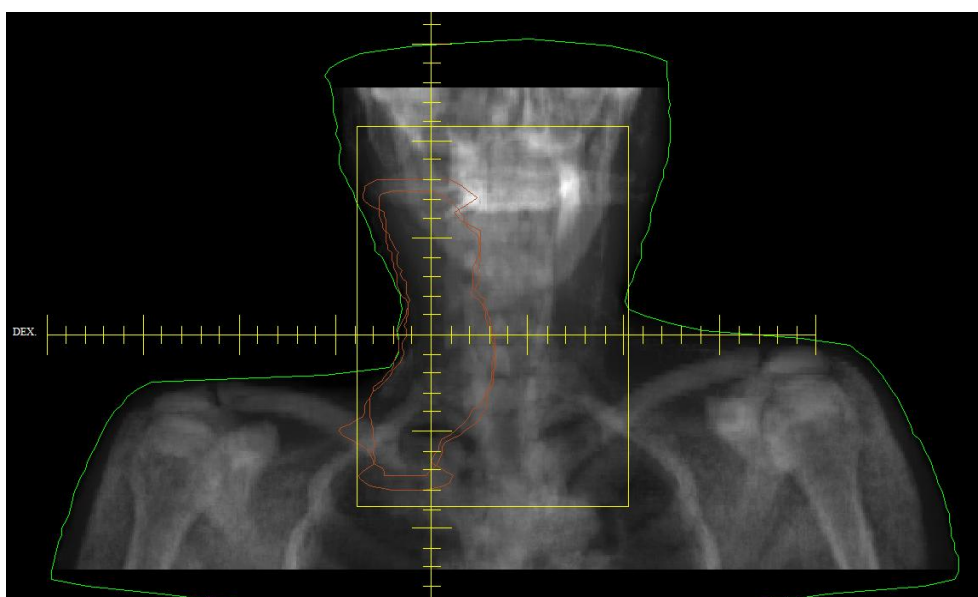
Obrázek 10: Brachyterapeutický přístroj



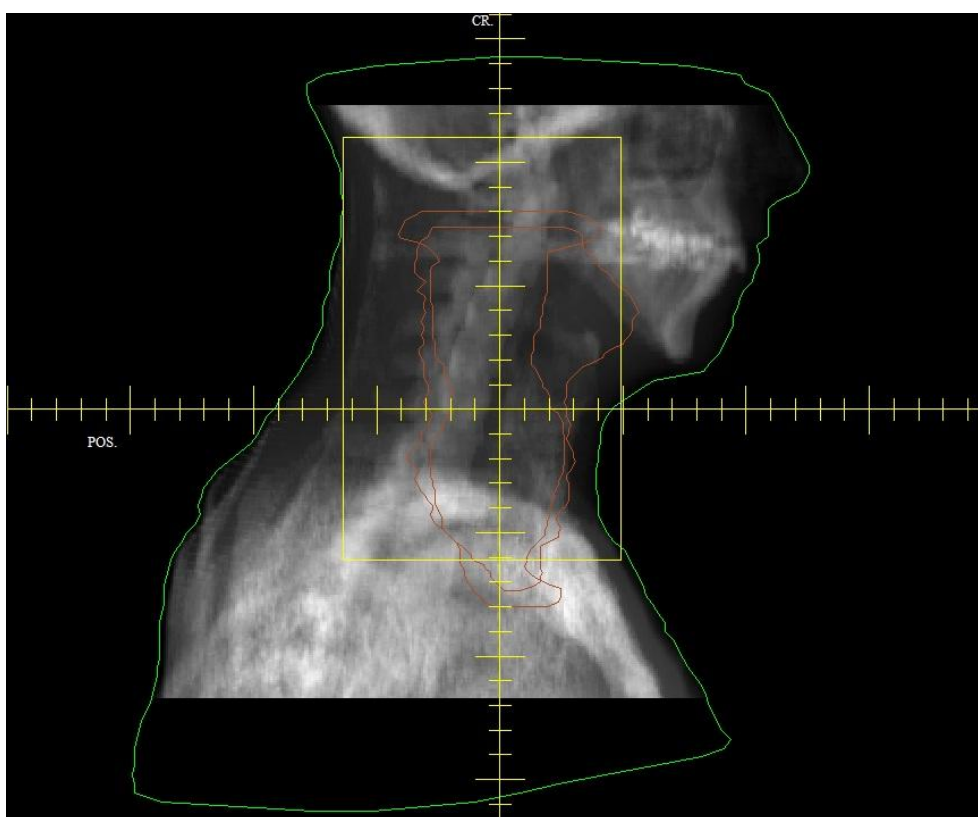
Obrázek 11: Zavedený PEG



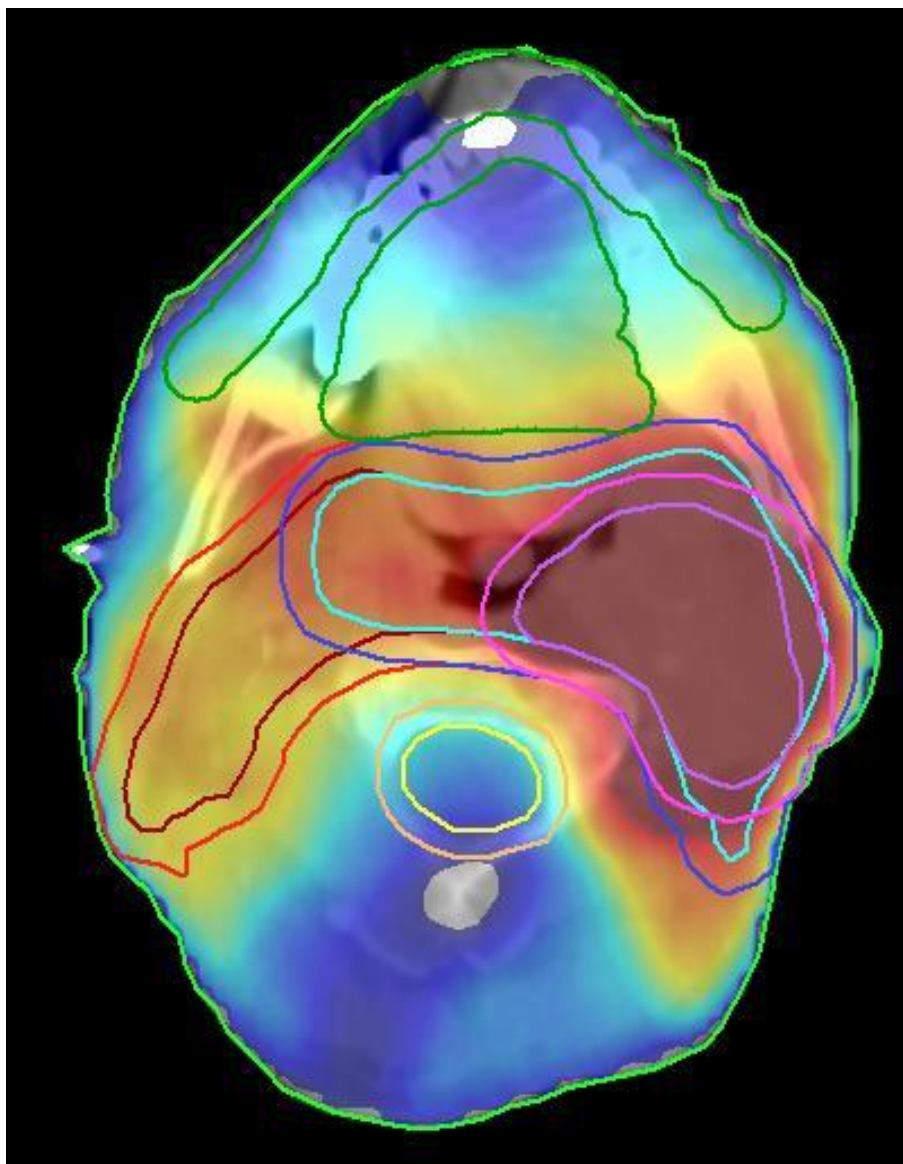
Obrázek 12: DRR z plánovacího systému pro předozadní pole



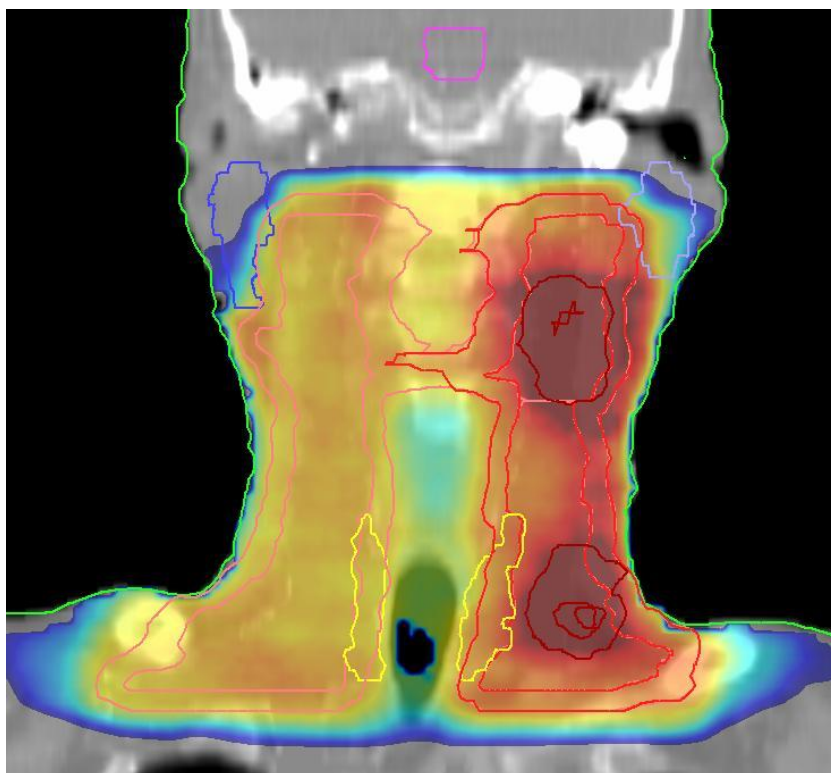
Obrázek 13: DRR z plánovacího systému pro bočné pole



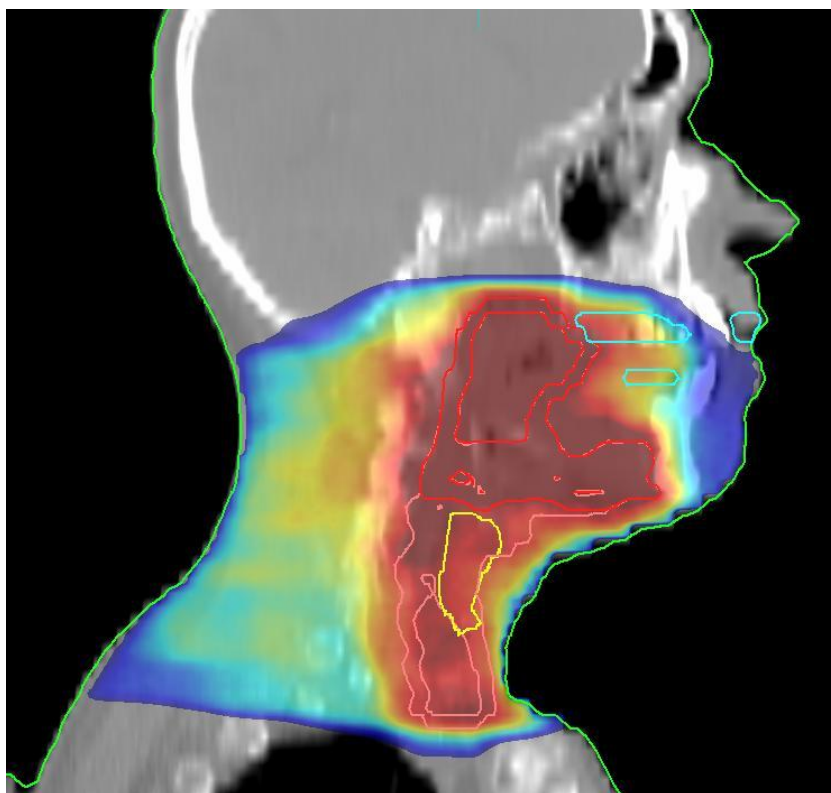
Obrázek 14: Konturace cílových objemů u techniky IMRT v transverzální rovině



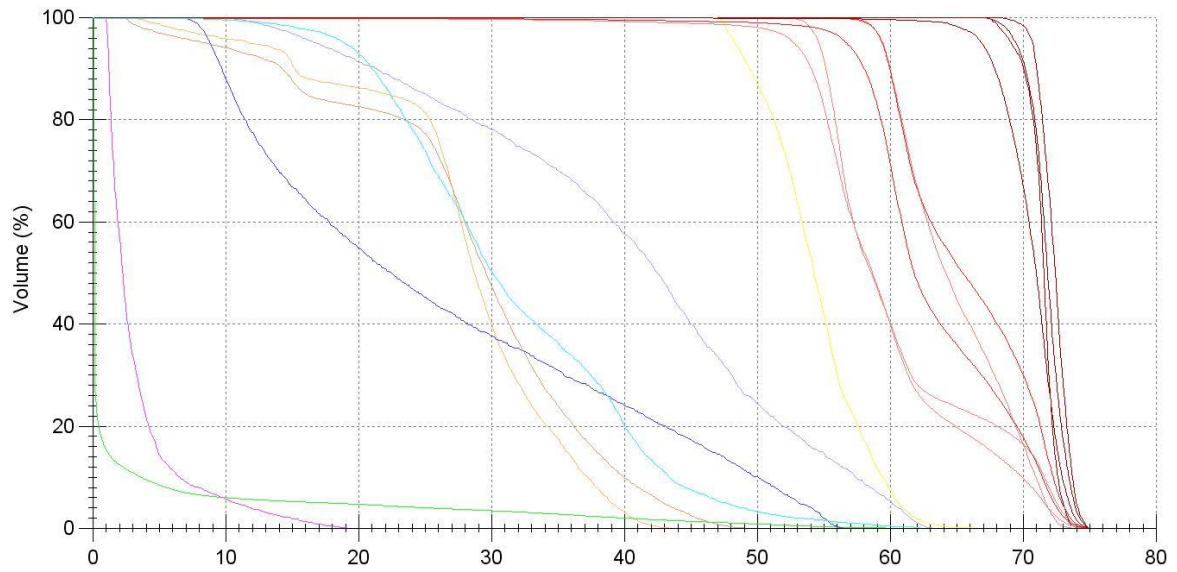
Obrázek 15: Konturace cílových objemů u techniky IMRT ve frontální rovině



Obrázek 16: Konturace cílových objemů u techniky IMRT v sagitální rovině



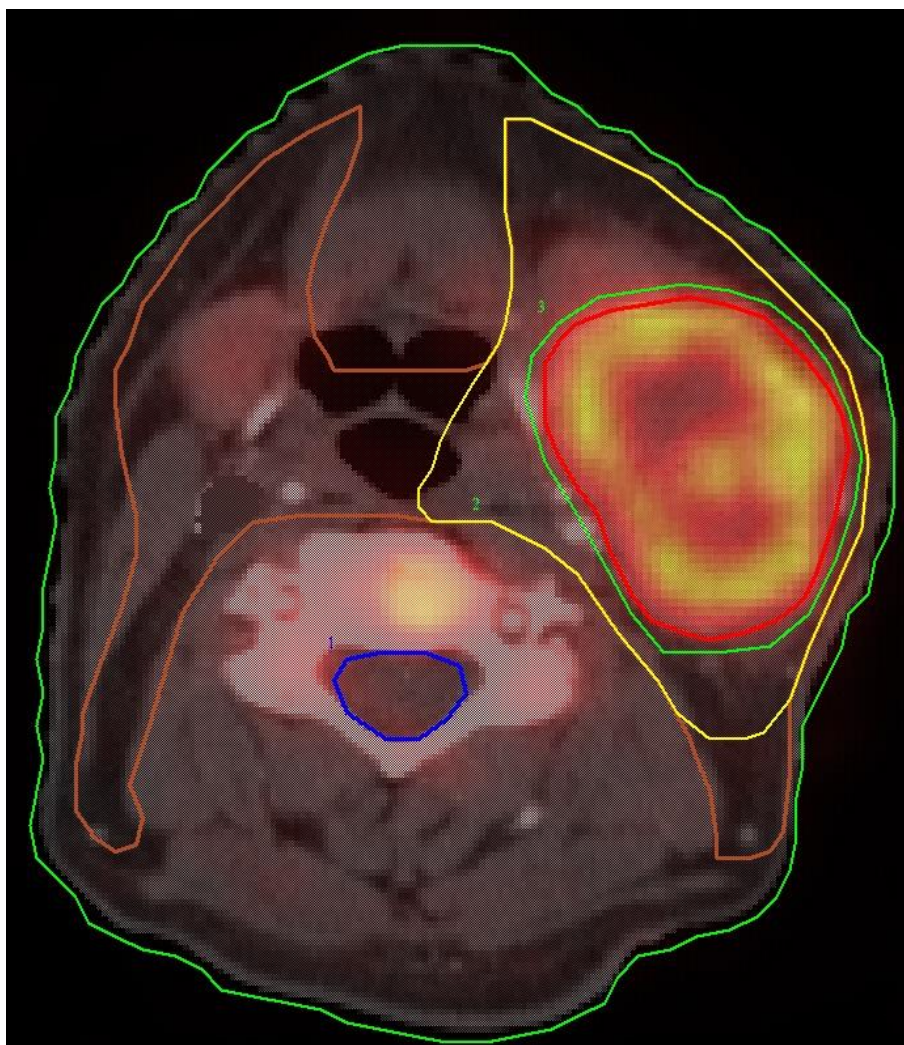
Obrázek 17: Dávkově- objemový histogram (DVH)



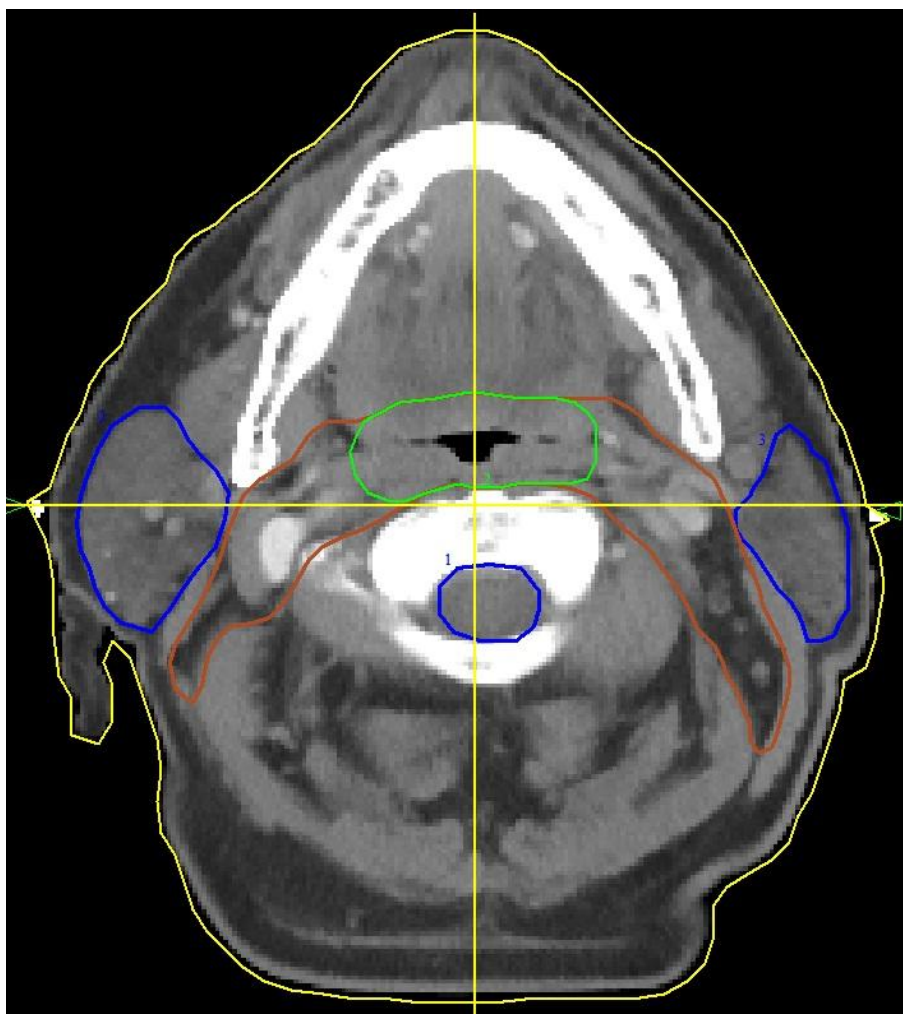
Structure	Volume (cm ³)	Min. Dose (Gy)	Max. Dose (Gy)	Mean Dose (Gy)	Cold Ref. (Gy)	Volume < (%)	Hot Ref. (Gy)	Volume > (%)	% in Volume	Is in SS
BOD(Unsp.Tiss.)	55489.560	0.000	70.701	2.378					100.00	no
CTW1	309.912	38.513	75.455	60.739	51.300	0.04			100.00	no
CTW1'	84.552	54.559	73.969	64.858	51.300	0.00			100.00	no
CTW2	215.616	50.900	75.455	65.797	56.430	0.15			100.00	no
CTW3	39.800	66.649	75.100	71.742	66.500	0.00			100.00	no
GTV	12.336	68.134	74.881	72.298	70.000	1.62			100.00	no
GTV-N	8.880	67.243	74.283	71.350	70.000	9.86			100.00	no
PTV 1	769.664	0.000	75.488	59.641	51.300	2.70	74.900	0.02	100.00	no
PTV 2	423.352	0.000	75.488	63.324	56.430	4.33	74.900	0.03	100.00	no
PTV 3	105.384	37.310	75.455	70.510	66.500	3.69	74.900	0.10	100.00	no
leva parot.	13.616	9.607	63.108	40.600					100.00	no
nicha	38.672	2.994	43.695	28.064			45.000	0.00	100.00	no
nicha 0.4	95.448	2.186	49.655	28.548			45.000	2.50	100.00	no
mozkovy kmen	19.592	0.927	19.433	3.257					100.00	no
parot. prava	13.504	6.830	56.508	26.338					100.00	no
sitna zl.	17.728	46.896	66.345	54.314					100.00	no
vypln	35.104	0.000	62.768	31.658					100.00	no

Print OK

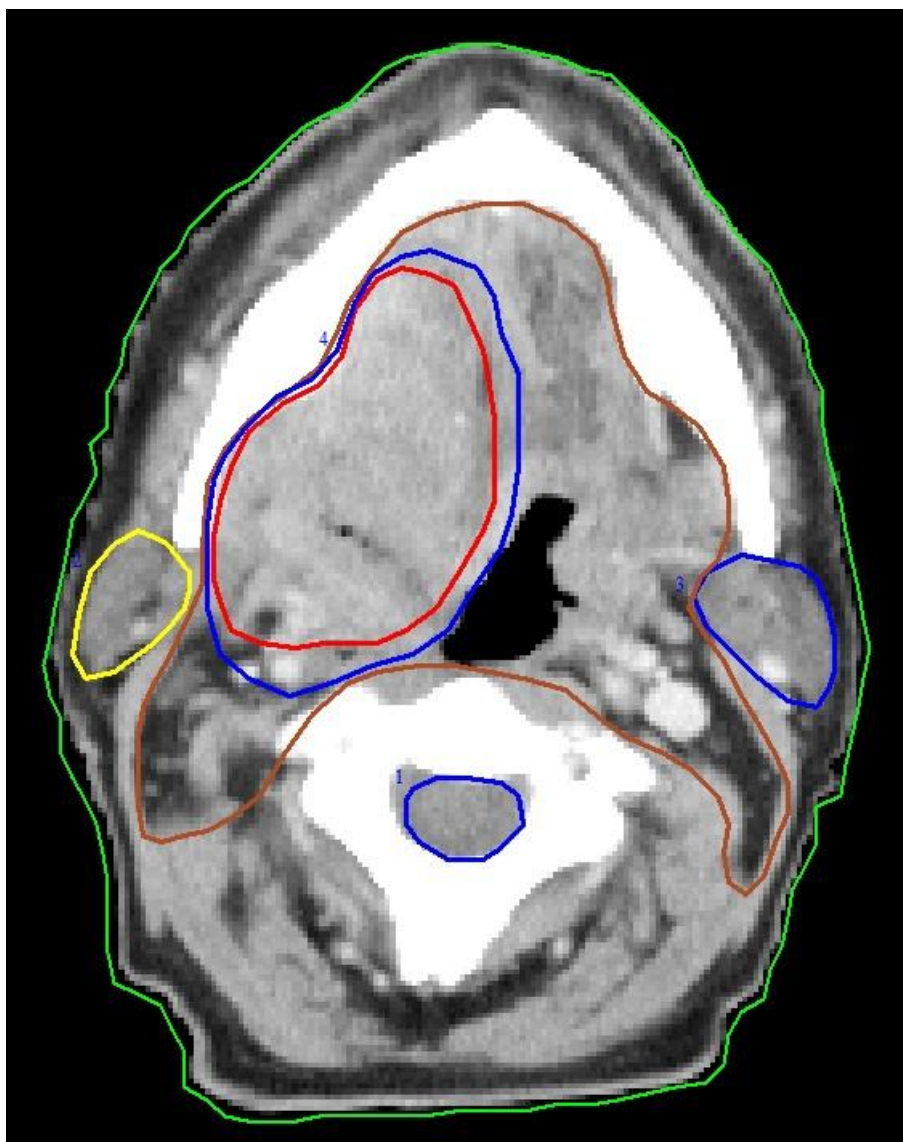
Obrázek 18: Konturace cílových objemů na plánovacím PET/CT snímku



Obrázek 19: Konturace cílových objemů pro simultánní integrovaný boost



Obrázek 20: Konturace cílových objemů pro konkomitantní boost



Obrázky 4- 20 byly pořízeny na Onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN Plzeň.