

**ČESKÉ VYSOKÉ  
UČENÍ TECHNICKÉ  
V PRAZE**

**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ  
PRÁCE**

**2017**

**MARKÉTA  
VOPAVOVÁ**



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**Fakulta biomedicínského inženýrství**

**Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**

**Nejčastější komplikace pacientů léčených s karcinomem  
v ORL oblasti**

**The Most Common Complications of Patients with Head and Neck  
Cancer**

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: Mgr. Pavla Nováková

**Markéta Vopavová**

---

**Kladno, květen 2017**

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Akademický rok: 2016/2017

## Z a d á n í   b a k a l á ř s k é   p r á c e

Student:                   **Markéta Vopavová**  
Obor:                       Radiologický asistent  
Téma:                       **Nejčastější komplikace pacientů léčených s karcinomem v ORL oblasti**  
Téma anglicky:       The Most Common Complications of Patients with Head and Neck Cancer

Zásady pro vypracování:

Onemocnění karcinomem v ORL oblasti je velmi časté nádorové onemocnění. Cílem bakalářské práce bude shrnout komplikace, kterými jsou postiženi pacienti při radioterapii ORL oblasti. Práce bude rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části bude popsána anatomie ORL oblasti včetně kritických orgánů, patologické změny, techniky léčby a nežádoucí účinky terapie. V praktické části se práce bude zabývat vybranou komplikací – recidivou a/nebo metastázami po již ukončeném ozařování z hlediska četnosti v počtu pacientů za určité období, kteří byli léčeni s tímto onemocněním v Nemocnici Na Bulovce a pokusí se zjistit příčinu nezdaru prvního léčebného plánu a nutnosti naplánování další léčby.

Seznam odborné literatury:

- [1] Dylevský, I. , Funkční anatomie, Praha: Grada, 1. vyd. , 2009, 532 s. , ISBN 978-80-247-3240-4
- [2] ŠLAMPA, P. a kol., Radiační onkologie v praxi, ed. 4., Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014, 353 s., ISBN 97880-86793-34-4
- [3] ICRU Report 83, Prescribing Recording, and Reporting Proton-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), International Commission for Radiation Units and Measurements, ed. Journal of the ICRU , 2010, Vol 10 No 1. Oxford University Press, ISSN 1742-3422

Zadání platné do:   11.09.2018

Vedoucí:               Mgr. Pavla Nováková

  
.....  
vedoucí katedry / pracoviště

  
.....  
děkan

V Kladně dne 23.02.2017

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Nejčastější komplikace pacientů léčených s karcinomem v ORL oblasti vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 16.05.2017

.....  
podpis

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala Mgr. Pavle Novákové za odborné vedení této práce, ochotu a pomoc při sběru a následném vyhodnocení dat z databáze Nemocnice Na Bulovce. Dále za poskytnutí materiálních podkladů a užitečných zdrojů, trpělivost, cenné rady a připomínky k mé bakalářské práci.

## **Abstrakt**

Bakalářská práce se zabývá radioterapeutickou částí léčby karcinomu v oblasti hlavy a krku a komplikacemi, které mohou během léčby nastat. Teoretická část popisuje epidemiologii, rizikové a prognostické faktory, základní termíny v radioterapii, které jsou nezbytné k určení rozsahu nádoru a jeho zacílení. Dále je zde popis jednotlivých technik radioterapie používaných při tomto druhu onemocnění a popis nežádoucích účinků léčby. Praktická část nabízí vyhodnocení dat onkologických pacientů v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a údajů spojených s průběhem, následky a parametry léčby. Soubor obsahuje 211 pacientů s diagnostikovaným karcinomem v oblasti hlavy a krku. Na základě získaných údajů je vybrána skupina pacientů, u kterých propukla recidiva onemocnění. Z ozařovacích plánů je poté zkoumáno, zda by mohla vzniknout chyba v procesu radioterapie, která by mohla mít podíl na návratu onemocnění.

## **Klíčová slova**

Radioterapie, ORL oblast, relaps, komplikace, karcinomy hlavy a krku

## **Abstract**

The Bachelor thesis is focused on radiotherapy part of the treatment of Head and Neck Cancer and its complications that can be common with this disease. The theoretical part is describing epidemiology, risk and prognostic factor, elementary terms for radiotherapy necessary for this kind of cancer. Next on the list is description of particular technics of radiotherapy used especially for Head and Neck Cancer and unwanted complication linked with it. The practical part of this bachelor thesis contains data assessment from database of the Institute of Oncology Hospital Na Bulovce. All together the random collection has 211 patients with diagnosed Head and Neck Cancer. We are focused on relapse of the main disease first and finding potential problems, if some could be, in therapeutic plan.

## **Keywords**

Radiotherapy, head and neck area, relapse, complication, head and neck cancer

## Obsah

1	Úvod .....	9
2	Současný stav .....	10
2.1	Definice.....	10
2.2	Epidemiologie, rizikové a prognostické faktory .....	10
2.2.1	Epidemiologie.....	10
2.2.2	Rizikové faktory .....	11
2.2.3	Prognostické faktory.....	13
2.3	Radioterapie .....	13
2.3.1	Úvod do onkologické problematiky.....	13
2.3.1.1	Nádorový růst.....	13
2.3.1.2	TNM klasifikace .....	14
2.3.1.3	Objemy.....	15
2.3.1.4	Rizikové orgány a jejich toleranční dávky.....	17
2.3.2	Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku .....	18
2.3.3	Techniky radioterapie .....	20
2.3.3.1	Konvenční a konformní terapie .....	21
2.3.3.2	Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT).....	23
2.3.3.3	Radioterapie řízená obrazem (IGRT).....	25
2.3.3.4	Stereotaktické ozáření .....	26
2.3.3.5	Protonová terapie .....	27
2.3.3.6	Brachyterapie .....	29
2.4	Nežádoucí účinky radioterapie nádorů hlavy a krku.....	31
2.4.1	Kůže a podkožní tkáň.....	32



2.4.2	Sliznice .....	32
2.4.3	Slinné žlázy .....	33
2.4.4	Další nežádoucí účinky ozáření .....	33
3	Cíl práce.....	35
4	Metodika .....	36
5	Výsledky.....	37
5.1	Zhodnocení souboru pacientů.....	37
5.2	Celkové přežití pacientů.....	41
5.2.1	Celkové přežití pacientů dle skupin TNM .....	42
5.2.2	Porovnání všech křivek celkového přežití.....	47
5.3	Faktory ovlivňující celkové přežití pacientů .....	48
5.3.1	Kouření .....	48
5.3.2	Pohlaví .....	49
5.3.3	Ozařovací technika.....	51
5.4	Lokoregionální a distální selhání .....	52
5.4.1	Distální selhání .....	52
5.4.2	Lokoregionální selhání.....	53
6	Diskuze.....	55
7	Závěr.....	58
8	Seznam použitých zkratk.....	60
9	Seznam použité literatury.....	62
10	Seznam použitých obrázků .....	65
11	Seznam použitých tabulek.....	66

# 1 ÚVOD

Téma mé bakalářské práce je zaměřeno na nejčastější komplikace pacientů léčených s karcinomem v ORL oblasti. Celkově nádory v oblasti hlavy a krku představují 1,8% všech diagnostikovaných maligních nádorů a v současné době incidence nemocných stále narůstá. Toto onemocnění se 2-8x častěji vyskytuje u mužů než u žen. <sup>[1]</sup>

Současná kvalita diagnostických zobrazovacích metod přispívá k lepšímu, rychlejšímu a přesnějšímu odhalení a stanovení stádia onemocnění. Následná léčba karcinomu je závislá na stádiu a biologické aktivitě nádoru. Nastavení vhodné léčebné modalit je úkolem pro lékaře onkologa a radiologického fyzika, kteří musí na základě potřebných parametrů stanovit, zda bude zapotřebí radioterapeutickou léčbu podpořit aditivní chemoterapií či hypertermií.

V praktické části mé bakalářské práce se zaměřuji na seznámení s problematikou onemocnění, popsání možností radioterapeutické léčby a následnými nežádoucími reakcemi, které by mohly vzniknout a znepríjemnit život pacienta. V následné praktické části zkoumám náhodně vybraný soubor pacientů v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce na základě rozřazení do skupin dle mezinárodní klasifikace TNM. Výzkum zahrnuje i vlivy rizikových faktorů na dlouhodobé přežívání pacientů, které je zkoumáno v časovém úseku tří a pěti let po ukončení radioterapeutické léčby, výskyt distálních a lokoregionálních relapsů onemocnění a jejich možné příčiny vzniku.

## 2 SOUČASNÝ STAV

### 2.1 Definice

Seskupení nádorů hlavy a krku definuje anatomická lokalizace. Jsou zde zahrnuty nádory rtů, dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních dutin, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu, slinných žláz a ušní nádory. Závažnost nádorů udává lokalizace a velikost. Právě postižení řeči patří mezi nejčastější komplikace. Dále se vyskytují problémy s polykáním a dýcháním. Tato zmíněná postižení výrazně omezují nemocného v oblasti sociální interakce a komunikace s okolím a zneprůjemňují kvalitu života.<sup>[3]</sup>

### 2.2 Epidemiologie, rizikové a prognostické faktory

#### 2.2.1 Epidemiologie

Maligní nádory ORL oblasti zastupují u mužů asi 6%, u žen asi 2% všech diagnostikovaných zhoubných nádorů. Závislost vzniku onemocnění na geografické poloze je jen částečná, ale směrem od severu k jihu stoupá četnost diagnostikovaných pacientů. Nejvyšší výskyt je v zemích kolem Středozemního moře, kde prvenství nabývá právě Francie. Naopak nejnižší byl zaregistrován v severských zemích, konkrétně ve Švédsku. Zde se nejen snižuje výskyt nádoru, ale snižuje se i poměr mezi nemocnými muži a ženami. Celková incidence nádorů v České republice odpovídá evropskému průměru. Avšak nezáleží jen na zeměpisné poloze, nejvýznamnější roli hraje vystavení jedince faktorům, které působí pozitivně na tvorbu a bujení kancerogenních buněk. <sup>[2][4]</sup>

Tabulka 1 Počet nově zjištěných případů a incidence ZN a novotvarů in situ podle diagnóz a pohlaví v roce 2012 [22]

Diagnóza MKN-10	Muži - rok 2012		Ženy - rok 2012	
	absolutní počet	na 100 000 mužů	absolutní počet	na 100 000 žen
<b>C00–C14 ZN Dutiny ústní, hltanu</b>	<b>1 123</b>	<b>33,7</b>	<b>445</b>	<b>8,5</b>
C00 ZN Rtu	61	13,0	43	0,8
C01–C02 ZN Jazyka	242	4,7	93	1,8
C03–C06 ZN Dutiny ústní, ostatní	222	4,4	124	2,3
C07–C08 ZN Slinné žlázy	76	1,5	52	1,0
C09–C14 ZN Hltanu	522	10,1	133	2,6

### 2.2.2 Rizikové faktory

Nejzávažnější etiologický faktor ovlivňující vznik nádorů v oblasti hlavy a krku je bezesporu kouření. Mluvíme zde o chemické kancerogenezi, která je způsobena právě kancerogenními prvky, které jsou obsaženy v tabákovém kouři. Rizikové jsou i další formy konzumace tabáku, a to jak žvýkání, tak i šňupání. Nesmíme opomenout ani kouření marihuany, které představuje ještě větší riziko než kouření tabáku. Je to zapříčiněno o 50% vyšší koncentrací benzpyrenu obsaženého v marihuanovém kouři a účinnou látkou tetrahydrokanabinol, která sama o sobě představuje závažný rizikový faktor.

Dalším etiologickým činitelem je konzumace alkoholu. Obzvláště kombinace abúzu alkoholu a tabáku dohromady dává původ vzniku karcinomů v oblasti dutiny ústní, polykacích cest, horních cest dýchacích a laryngu až v 80-90% tumorů ORL oblasti. Avšak přesný popis mechanismu působení alkoholu na nádorové změny není zcela objasněn. Hlavní riziko konzumace alkoholu nespočívá v koncentraci, ale v celkovém množství požitého etanolu. Vliv alkoholu se navíc zaznamenává i na místech, kde není přímý kontakt se sliznicí, například v laryngu.

Z toho plyne, že přímé podráždění sliznic není rozhodujícím faktorem. Významná role se dále příkládá celkovému stavu pacienta, a především správné jaterní detoxikační funkci. <sup>[2] [4] [5]</sup>

Další spojení se vznikem nádorů hlavy a krku směřuje k virovým infekcím. Sleduje se pravděpodobná propojenost s karcinomy horních cest dýchacích a polykacích s lidským papilomavirem (dále jen HPV). HPV je sexuálně přenosná infekce a pravděpodobnost zisku zvyšují následující faktory: větší počet sexuálních partnerů, nechráněný pohlavní styk, orální sex nebo zahájení sexuálního života v mladších letech. Role HPV infekce je zkoumána u verukózních karcinomů laryngu, kde se nalézají HPV-6, HPV-11 nebo HPV-16. Další výskyt je studován i u karcinomu tonzily, kde byla ve vzorcích objevena mimo DNA i HPV-RNA. <sup>[2] [4] [5]</sup>

Neopomenutelnou roli hrají i genetické predispozice. Velmi často se narazí na případy, kdy jedinec onemocní navzdory dlouhodobému vystavení rizikovým faktorům a naopak. Někteří pacienti byli vystaveni výrazně nižší expozici a onemocnění u nich propuklo.

Za zmínku stojí i další etiologické faktory.

- UV záření (karcinomy rtu);
- ionizující záření (indukuje vznik nádorů slinných žláz);
- systémová a nutriční vyčerpanost (imunodeficience, imunosuprese);
- nízká úroveň základních hygienických návyků (péče o dutinu ústní);
- zanedbávání péče o vlastní zdraví;
- chronické mechanické dráždění. <sup>[2] [4] [5]</sup>

### 2.2.3 Prognostické faktory

Mezi prognózu zlepšující složky lze ve stručnosti zařadit: rozsah onemocnění, pohlaví (je statisticky prokázána lepší tolerance u žen), věk, celkový fyzický i mentální stav nemocného. <sup>[1]</sup>

## 2.3 Radioterapie

Radioterapie (radiační onkologie) patří mezi nejmladší základní lékařské obory v oblasti onkologické léčby. Za znatelným zlepšením terapeutických výsledků, eskalaci dávky v cílovém objemu při současném šetření okolní zdravé tkáně, odstranění rizika poddávkování, nebo na druhé straně předávkování stojí mnohaleté výzkumné práce, studie a zkušenosti z každodenní praxe a práce s pacienty. <sup>[6]</sup>

### 2.3.1 Úvod do onkologické problematiky

Tato kapitola stručně shrne základní onkologické pojmy.

#### 2.3.1.1 Nádorový růst

Důsledkem působení genetických změn uvnitř buněk vzniká nekontrolovatelná proliferace buněk, která působí na vznik nádorů. Na základě biologické povahy rozdělujeme nádory na benigní a maligní. Benigní nádory zpravidla netvoří vzdálené metastázy, histologicky jsou tvořeny normálními buňkami, které jsou opouzďeny oproti okolní tkáni. Velká výhoda pro léčbu spočívá v pomalém růstu a v dobré chirurgické léčbě. Oproti tomu maligní nádory představují rychle a infiltrativně rostoucí tumorózní tkáň, vrůstající do mezibuněčných prostorů okolní zdravé tkáně. Maligní růst je dost často destruktivní, je schopen rozrušit i kostní struktury, kde mimo jiné tvoří vzdálené metastázy a další dceřiná ložiska. Šíření

novotvarů probíhá krevní nebo lymfatickou cestou. Napadené buňky ztrácejí vlastnosti původní tkáně a vytvářejí autonomní nádory, které nelze chirurgicky odstranit a i přes veškerou dostupnou léčbu způsobují smrt svého hostitele. <sup>[6][7]</sup>

### 2.3.1.2 TNM klasifikace

Pro srovnání, určení rozsahu choroby a následné stanovení léčby je používán univerzální systém TNM. Na základě tohoto systému je každé histologicky ověřené onemocnění ohodnoceno a zařazeno podle následujících tří kategorií.

- T – rozsah primárního nádoru;
- N – stav, zasažení regionálních lymfatických uzlin;
- M – přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz.

Dle rozsahu postižení se k daným písmenům přiřazují hodnoty. Kategorie T 0 – 4, kategorie N 0 – 3 a kategorie M 0 – 1. Čím vyšší číslo, tím větší rozsah a šíření. Takto se stavení klasifikace představuje velmi variabilní a rozsáhlé množství kombinací. Kombinace lze shrnout do čtyř stádií.

- Stádium I – pouze lokální růst bez diseminace;
- stádium II – buď rozsáhlý lokální růst bez diseminace, nebo minimální růst s počínající regionální diseminací;
- stádium III – rozsáhlé lokální a regionální postižení bez vzdálené diseminace;
- stádium IV – buď lokální prorůstání do okolní jiné tkáně, nebo tvorba vzdálených metastáz.

Všeobecná pravidla klasifikace se musí striktně dodržovat. <sup>[7]</sup>

### 2.3.1.3 Objemy

Radioterapie vyžaduje velmi přesné vymezení jednotlivých cílových objemů. Doporučení ICRU Report 83 (The International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010) definují následující cílové objemy:

#### **Nádorový objem – Gross Tumor Volume, GTV**

GTV je objem nádoru, prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením. Kolem nádorového objemu (GTV), respektive jeho lůžka po operaci, se může nacházet oblast mikroskopického šíření nemoci, které nelze zjistit dosud užívanými diagnostickými metodami.

#### **Klinický cílový objem – Clinical Target Volume, CTV**

CTV zahrnuje GTV s lemem zahrnujícím oblast mikroskopického šíření nádoru a případně i svodný lymfatický systém. Klinický cílový objem je anatomicko-klinický pojem, který musí být stanoven před výběrem způsobu léčby a ozařovací techniky. V praxi je třeba při určování CTV vzít v úvahu lokální invazivitu tumoru a jeho šíření, např. do regionálních lymfatických uzlin. U paliativní radioterapeutické léčby se zpravidla neurčuje.

Kolem CTV musí být přidán další lem, který kompenzuje nepřesnosti, způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů (dýchání, náplň močového měchýře či konečníku) i celého pacienta – **Internal Margin, IM** – a nepřesnosti při nastavení pacienta – **Set-up Margin – SM**. Určení velikosti lemu by mělo vycházet také vycházet z praktických zkušeností a přístrojového vybavení daného pracoviště.



## **Plánovací cílový objem – Planning Target Volume, PTV**

PTV je geometrický pojem a jeho stanovení je nutné k volbě velikosti a geometrii ozařovacích polí. Do oblasti celého PTV by mělo být naplánované ozáření předepsanou dávkou. V závislosti na klinické situaci (např. stav pacienta a poloha CTV) a zvolené ozařovací technice může být PTV velice podobný CTV.

## **Léčený objem – Treated Volume, TV**

TV je objem, který je obklopen izodózou, vhodnou k dosažení léčebného záměru (většinou 95% izodóza). Jestliže se ukáže, že léčený objem je menší nebo ne zcela obklopuje plánovací cílový objem, je pravděpodobnost kontroly tumoru snížena a ozařovací plán musí být přehodnocen.

## **Ozářený objem – Irradiated Volume, IV**

IV je objem, který je ozařován dávkou, považovanou za významnou vzhledem k toleranci zdravé tkáně. Podle ICRU je objem, který obdrží více než 50% dávku, nazýváme ozářený objem. V rámci ozařovaných objemů je nutno brát v úvahu i zdravé tkáně.

Porovnání léčeného objemu a ozařovaného objemu pro různá uspořádání svazků záření je významným kritériem pro konformní radioterapii. V případě konformní radioterapie léčený objem prostorově souhlasí (konformuje) s plánovacím cílovým objemem (PTV). Pomocí tzv. **indexu konformity (CI)** můžeme srovnávat, do jaké míry se různé ozařovací techniky blíží ideální (konformní) technice. Konformní technika by měla umožnit prostorový souhlas TV a PTV. Ideální konformní technika má  $CI = 1$ .

Prostorového souhlasu léčeného objemu TV a plánovacího cílového objemu CTV se dosahuje nejčastěji:

- 1) tvarováním ozařovacích polí (bloky, vícelamelový kolimátor – MLC);
- 2) inverzním plánováním (použitím ozařovacích polí s modulovanou intenzitou ozařovacího svazku (IMRT, IMAT).

Při inverzním plánování je postup plánování otočen. Nejdříve se zadá počet a orientace svazků (nikoli velikost polí) a požadované dávky na oblast cílového objemu a rizikových orgánů. Plánovací systém pro radioterapii pak vygeneruje optimální plán na základě maximálního plnění kritérií významnosti pro cílový objem a kritické orgány. Požadovaná dávka záření musí být splněna všude tam, kde byla požadována se současným plněním maximální povolené dávky pro kritické orgány.

### **Kritické orgány – Organs at Risk, OAR**

OAR jsou zdravé tkáně, jejichž radiosenzitivita musí být při plánování vzata v úvahu a může významně ovlivnit plánování léčby a/nebo velikost předepsané dávky. <sup>[8][9]</sup>

#### **2.3.1.4 Rizikové orgány a jejich toleranční dávky**

Toleranční dávky zdravých struktur pro zevní frakcionovanou terapii se různí pracoviště od pracoviště. Každé pracoviště si je nastavuje podle platných standardů, které vycházejí z pravidelného hodnocení léčby daného pracoviště, takže by bylo zavádějící uvádět přesné hodnoty. Při plánování radioterapie na oblast hlavy a krku musí lékař a fyzik, plánující taktiku ozáření, pečlivě dbát na jejich ochranu a vhodně

uzpůsobit plán. Následuje výčet orgánů řazených do rizikových struktur pro oblast ORL.

- Krční mícha;
- mozkový kmen;
- mozek;
- oční nervy a chiasma očních nervů;
- oční čočka;
- sítnice oka;
- parotidy;
- cochlea;
- larynx;
- štítná žláza. <sup>[13]</sup> <sup>[14]</sup>

### 2.3.2 Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku

Všechny dostupné možnosti radioterapie mají za cíl co nejvyšší šetření zdravých tkání a snížení toxicity léčby a vedou ke zlepšení klinický výsledků. Moderní technologie v oblasti plánování radioterapie i v samotném ozařování umožňují přesné dodání vysoké dávky do cílových objemů různých rozměrů, bez poškození okolní zdravé tkáně včetně rizikových orgánů, které mohou být v těsné blízkosti nádoru. Pro podklady plánů radioterapie je nezbytné CT vyšetření, případně kombinace CT vyšetření s magnetickou rezonancí. Pro vyšší přesnost může být využito i vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Vhodnou konformitu ozáření spolu s redukcí lemu pro nepřesnosti v nastavení poskytuje radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), protonová terapie nebo stereotaktické ozáření.

Základní kurativní modality v léčbě karcinomů v oblasti hlavy a krku jsou chirurgická léčba za podpory následné radioterapie. Pro inoperabilní karcinomy hlavy a krku je radioterapie prvotně využívána jako rovnocenná alternativa chirurgického výkonu. K navýšení biologického účinku léčby slouží korekce ve frakcionaci, konkomitantní chemoterapie a hypertermie. Mezi novější používané frakcionační režimy se řadí hyperfrakcionace, akcelerovaná frakcionace nebo concomitant boost. Karcinom nosohltanu a karcinom slinných žláz se v léčebných postupech liší od zbylých nádorů hlavy a krku. Karcinom nosohltanu je zpravidla léčen radikální radiochemoterapií a karcinom slinných žláz, kde na prvním místě stojí vždy chirurgický zákrok a poté až pooperační radioterapie. [10] [11]

Tabulka 2 Typy frakcionačních režimů [10]

Režim	Dávka na frakci	Počet frakcí	Celková dávka (Gy)	Celková doba (dny)	Interval mezi frakcemi (hod.)	Rozložení frakcí						
						Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4	Týden 5	Týden 6	Týden 7
Normo-frakcionace	2,0	33-35	66-70	46	24	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••
Hyper-frakcionace	1,15	70	80,5	47	Minimálně 6 hodin	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••
Čistá akcelerace	2,0	33	66	38	24	••••••	••••••	••••••	••••••	••••••	••••••	
CHART	1,5	36	54	12	6	•••••••	•••••					
Concomitant boost	1,8 a 1,5	30 a 12	72	40	Minimálně 6 hodin	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	
Hypo-frakcionace	18	3	54	14	168	•	•	•				

Od devadesátých let minulého století dochází k obrovskému vývoji, dostupnost a zlepšení onkologických center v České republice. Rozvoj diagnostických modalit, lineárních urychlovačů s dalším příslušenstvím (mnoholistové kolimátory, přídavné kilovoltážním zobrazovací systémy apod.) a rozvoj počítačové techniky (software pro plánování a sledování léčby, rychlé zpracování dat, navýšení kapacity úložišť a další) znamená pro onkologicky nemocné pacienty perspektivní budoucnost léčby. Dnes se za standardní techniky ozařování hlavy a krku pokládají 3D-konformní radioterapie, radioterapie s řízenou modulovanou intenzitou (IMRT) a radioterapie řízené obrazem (IGRT). Dá se předpokládat, že právě tyto techniky budou v budoucnosti nahrazené mnohem účinnějšími, které jsou nyní na počátku své existence a ověřují se jejich kvality. Do tohoto okruhu spadá adaptivní radioterapie, protonová terapie nebo stereotaktické ozáření. Hlavní myšlenkou nových modalit je snížení rizika postradiačních komplikací, což má za následek kvalitnější život pacienta bez zbytečného poškození zdravých tkání. Právě ochránění zdravých tkání před zářením umožňuje eskalaci dávky do cílového objemu nádoru, snížení toxicity léčby. <sup>[10] [11]</sup>

### **2.3.3 Techniky radioterapie**

Podle léčebného záměru rozlišujeme kurativní radioterapii a terapii paliativní. Kurativní terapie má za cíl úplné zničení tumoru a kompletní vyléčení nemocného. Aplikované dávky sahají k 66 – 80 Gy, kdy se současně musí dodržovat limitní toleranční dávky zdravých orgánů, aby nedošlo ke zhoršení kvality života pacienta. Aplikuje se i pooperační radioterapie, která úplně eliminuje všechny mikroskopické zbytky nemoci. Paliativní radioterapie nastupuje při nevléčitelném onemocnění a slouží k odstranění symptomů, úlevě od obtíží a bolesti. Oproti kurativní terapii se zde aplikují výrazně nižší dávky a i celkové frakcionační režimy jsou kratší. Často jedinou možnou léčbou u inoperabilních lokoregionálních recidiv je reiradiace.

Recidivy postihují 50 – 60 % nemocných, jsou často chirurgicky neřešitelné a paliativní chemoterapie je v těchto případech neefektivní.<sup>[15]</sup>

Podle polohy zdroje záření oddělujeme zevní (externí) radioterapii (teleterapii, TRT) a brachyradioterapii (brachyterapii, BRT). Při zevní radioterapii se zdroj záření (lineární urychlovač – fotonové a elektronové záření) nachází ve vzdálenosti 80 – 100 cm od těla pacienta, kdežto při brachyradioterapii se zdroj záření v uzpůsobené podobě zavádí do těla do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do tkáně s nádorem, eventuálně do lůžka nádoru.<sup>[12]</sup>

### 2.3.3.1 Konvenční a konformní terapie

Konformní radioterapie (3D-CRT) je dnes řazena mezi standardní léčebné metody. Je zapotřebí individuálně přizpůsobit ozařovaný objem nepravidelnému trojrozměrnému cílovému objemu. V porovnání s dřívější konvenční radioterapií (2D radioterapie) umožňuje 3D-CRT ozáření cílového objemu s minimálním lemem a menším radiačním zatížením zdravých tkání. 3D-CRT technika přináší vyšší lokální kontrolu v důsledku eskalace dávky do nádoru a u některých nádorů i delší přežití. Nezbytnou součástí pro plánování 3D-CRT je vyšetření s výstupní trojrozměrnou hodnotou – CT vyšetření, MR vyšetření, dle potřeby možnost i PET vyšetření.<sup>[12]</sup>

Pro zevní radioterapii jsou k dispozici lineární urychlovače o energiích fotonů 4 – 18 MV, ale obvykle se používá 6 MV. Pro samostatnou radioterapii oblasti hlavy a krku jsou aplikovány fotony o energiích 4 – 8 MV. Výhoda vysokoenergetického záření spočívá v tzv. efektu šetření kůže, kdy na kůži připadá nižší dávka a maximum dávky při energii 6 MV leží přibližně ve vzdálenosti 1,4 cm pod kůží. Vyšší energie svazků záření již není pro ozařování ORL oblasti tolik přínosné, protože nedokáže zajistit dostatečný dávkový přísun do uzlin v těsné blízkosti kůže.

Některé techniky konvenční radioterapie používají urychlené elektrony o energii kolem 9 MeV. Důvod se skrývá ve výhodné dávkové distribuci v oblasti pod kůží a následnému prudkému spádu dávky směrem do hloubky tkání. Uplatňuje se při šetření krční míchy jako rizikového orgánu, jehož poškození znamená smrt pacienta v důsledku zástavy dýchání a krevního oběhu. <sup>[2]</sup>

Obvyklou indikací je mimo hlavního ozařování nádoru hlavy a krku i ozařování krčních uzlin a uzlin nadklíčkových. Vysoká četnost rizikových orgánů v této vybrané oblasti vyžaduje složité terapeutické techniky, které však zcela nedokáží zabránit výskytu řady problémů. Důležitá podmínka pro zamezení alespoň části problémů v kurativním ozařování spočívá v co nejdokonalejší fixaci hlavy, které lze dosáhnou pomocí pětibodové masky. Tyto masky z termoplastického materiálu umožňují fixovat a polohovat pacienta vždy do stejné pozice od plánovací počítačové tomografie přes simulace až po každou jednu frakci ozařování na lineárním urychlovači. Ještě nedávno byla používaná technika radioterapie spočívající v postupném zmenšování polí (shrinking field technique), kdy v první fázi byla ze dvou protilehlých bočných polí ozářena celá oblast krku dávkou 40 – 44 Gy. Aby ve druhé fázi ozařování nedošlo s přesáhnutí toleranční dávky na krční míchu, která je stanovena na 45 – 50 Gy, jsou bočná pole stažena před míchu. V závislosti na umístění, velikosti a šíření nádoru se používá individuální vykrytí pomocí bloků nebo pomocí mnoholistových kolimátorů. Tímto způsobem je možná aplikace dávky 50 – 60 Gy na požadovanou oblast celého krku. Pro navýšení dávky přesně na oblast tumoru se užívá tzv. boost technika, která opět spočívá ve dvou bočných polích a vykrytím míchy. Je-li nástavbově požadováno ozáření nadklíčkových uzlin, indikuje se samostatné nadklíčkové předozadní pole. Konformní 3D-CRT se v plánování využívá více polí s vykrytím míchy, což znamená, že tvorba těchto plánů je značně složitější. <sup>[1]</sup>

### 2.3.3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou představuje vyspělejší podobu 3D-konformní terapie. Pro tuto techniku je signifikantní přizpůsobení svazku záření dle ozařovaného cílového objemu a úprava intenzity svazku záření. Tato technika má své nezastupitelné místo v ozařování nádorů se složitějším tvarem (dobré výsledky u konkávního tvaru), kde umožňuje dosáhnout lepšího prozáření cílového objemu se současným šetřením zdravých tkáňových struktur (zejména mícha, mozkový kmen, mozek, oční nervy, chiasma opticum, oční čočky, sítnice oka) a ozáření s rozdílným rozložením dávky v poli (tzv. nehomogenní distribuci dávky). I plánování ozařovacího plánu má své charakteristické prvky. Je prováděno ve formě inverzního plánování. Lékařem definované požadavky na dávkové pokrytí a kritické orgány jsou plánovacím systémem vzaty do paměti a přepočítávány tak, aby došlo k nejvhodnější dávkové distribuci potřebné na požadované prozáření objemu. Ve výsledku se jedná o mnohem efektivnější ozařování vzhledem k 3D-CRT, ale celý proces plánování (zakreslení cílových struktur, výpočet, verifikace před zahájením léčby) je tímto i časově náročnější. Mimo nádorů v ORL oblasti se IMRT uplatňuje i při ozařování nádorů prostaty, baze lební, mozku či gynekologických malignit a pánve. <sup>[12]</sup>

Klinické výhody IMRT nabízí velmi výhodné konformní homogenní ozáření cílového objemu, za současného šetření četných rizikových orgánů. Právě dozimetrické výhody IMRT techniky, dosaženy pomocí modulace dávkového rozložení, mají využití u radioterapie nádorů nosu, paranazálních dutin a baze lební. Tyto lokace bylo dříve velice obtížné pokrýt homogenní dávkou bez současného ozáření okolních rizikových orgánů. Jako další dozimetrickou výhodu nutno zmínit šetření slinných žláz, čímž předcházíme nepříjemné pozdní reakci – xerostomie (snížená tvorba slin). Ochránění příušních slinných žláz znamená pro pacienta vyšší



kvalitu života – není omezen příjem stravy, není postižena komunikace, snížení bolesti a tím i ovlivnění emoční stránky člověka. Tyto aspekty jsou nezanedbatelným bonusem pro začlenění pacienta během i po léčbě do společnosti. <sup>[2]</sup>

Optimálně rozložená intenzita dávky pro jednotlivé svazky je zajišťována posouváním speciálních lamel mnoholistového kolimátoru při ozařování pole. Technika nejvíce používaná v současnosti je založena na kontinuálním pohybu lamel během ozařování, bez žádného zastavování mezi ozařovacími poli. Tato technika nese anglický název sliding window. Další možností techniky IMRT je technika step and shoot. Jak již název vypovídá, spočívá v přenastavování lamel po dokončení jednoho pole. V praxi to tedy vypadá tak, že se ozáří dané pole s jedním nastavením lamel, poté se lamely posunou do další polohy, dokud není vykreslen a ozářen celý cílový objem.

Pokrok v ozařovacích metodách je nezastavitelný a touha vymyslet dokonalý způsob ozáření s minimálním rizikem pro pacienta je nekonečná. Mezi novější metody spadá právě metoda IMAT (intensity modulated arc therapy) – metoda modulace svazku. Jedná se kombinaci klasické IMRT radioterapie s terapií pohybovou. Při této technice se hlavice urychlovače během ozařování otáčí kolem ležícího pacienta, výsledný svazek je tedy ovlivňován nejen pohybem lamel mnoholistového kolimátoru, ale i rychlostí rotace hlavice a dávkovým příkonem. Další technika řazená mezi ty speciální je tomoterapie. Přístroj je na první pohled podobný přístroji pro diagnostickou počítačovou tomografii, ale uvnitř se místo klasické rentgenky nachází lineární urychlovač, zdroj vysokoenergetického brzděného záření. Tento zdroj rotuje po obvodu kruhové gantry a současně stůl může kontinuálně projíždět otvorem v gantry v průběhu terapie. Tato první technika se nazývá TomoHelical. Druhá technika, TomoDirect, posouvá stolem pouze mezi

jednotlivými otáčkami zdroje. V praxi to znamená, že na jednu otáčku se ozáří jedna vrstva, stůl se posune a je ozařována vrstva následující. Nevýhoda výše zmíněných pohybových metod je taková, že v průběhu ozařování je zasaženo více oblastí nízkými dávkami ionizujícího záření. Avšak pro oblast hlavy a krku to neznamena takovou přítěž.<sup>[11]</sup>

### 2.3.3.3 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Oblast hlavy a krku má nespornou výhodu v tom, že se struktury pohybují jen velmi málo, na rozdíl třeba od nitrohručních nádorů, kde se musí počítat s dýchacími pohyby, anebo s polykacím reflexem. Co se týče pohybu jazyka, který představuje největší riziko pohybu, dá se omezit použitím speciální pomůcky, tzv. depresoru, která se vkládá do úst a omezuje tak jazyk v pohybu. Z tohoto vyplývá, že nejvýznamnější nepřesnosti pochází ze špatného prvotního nastavení pacienta. I přes použití termoplastické masky se počítá s odchylkou nastavení až 5 mm.

Pojem obrazem řízená radioterapie znamená, současné používání moderních zobrazovacích zařízení spojených s ozařovačem. Toto spojení na základě megavoltážních, kilovoltážních snímků nebo trojrozměrného obrazu z Cone – Beam CT umožňuje vyhodnocení přesného umístění izocentra před ozářením náležité frakce. Novější typy lineárních urychlovačů jsou dnes zcela běžně vybaveny kilovoltážním zdrojem s plošným detektorem, zvaným EPID (Electronic Portal Imaging Device). Před ozářením se provádí dva prosté snímky (předozadní a boční snímek nebo šikmé pohledy, vždy na sebe kolmé), které se porovnávají se vstupním obrazem CT na základě kostěných struktur a/nebo kontrastních značek (markerů). Když se snímky neshodují, je ještě možné pacienta dorovnat, před samotným zářením, a tak předejít ozáření jiného objemu, než který je plánovaný a cílený. Díky

tomuto možnému dorovnání a přesnějšímu zacílení na předepsaný objem je možné zmenšovat bezpečnostní lem (set up margin).

#### 2.3.3.4 Stereotaktické ozáření

Základní potřebné pojmy pro stereotaxi můžeme rozdělit jednak podle lokality cílového objemu nebo podle frakcionace. Na základě anatomického dělení dělíme stereotaktickou radioterapii na intrakraniální a extrakraniální. Pokud se jedná o léčbu jednorázovým ozářením, nazýváme tuto metodu radiochirurgie. Naopak léčba založená na frakcionaci se nazývá ablativní radioterapie. <sup>[16]</sup>

Technologie, která zajisté nachází své místo mezi moderními metodami ozařování. Hlavní princip spočívá v aplikaci velmi vysoké dávky (řádově až desítky Gy) do relativně malého cílového ložiska. Aplikace dávky může být i frakcionovaná. Přístroje přímo určené pro stereotaktické ozařování jsou Leksellův gammanůž (Leksell Gamma Knife) a Cyberknife. Pro stereotaktickou radioterapii lze využít i běžné lineární urychlovače s miroMLC kolimátory. Leksellův gammanůž je hojně využívám především pro intrakraniální nádory, ale uplatnění nachází i při terapii nádorů v oblasti báze lební, nazofaryngu a vedlejších dutin nosních. Cyberknife, jakožto lineární urychlovač na robotickém rameni s rozmanitým pohybem, je vhodný pro terapii jakéhokoli, zejména extrakraniálního nádoru. Při stereotaktickém ozařování je kladen velký důraz na přesné zaměření, které vyžaduje kvalitní fixaci ozařované oblasti (např. stereotaktický rám). Nebo druhá možnost přesného zaměření pomocí rentgenového zobrazení kostních struktur a/nebo implantovaných značek (markerů) v reálném čase. Tuto druhou metodu využívá systém Cyberknife. Indikacemi pro stereotaktické ozáření jsou benigní nádory (paragangliom, vestibulární schwanom apod.), recidivy nádorů určené k reiradiaci.

Nabízí se i možnost boostového ozáření oblasti primárního nádoru v kombinaci s konvenčně frakcionovaným zevním ozářením. <sup>[11]</sup>

Tabulka 3 Rozdíly mezi konvenční a stereotaktickou radioterapií <sup>[16]</sup>

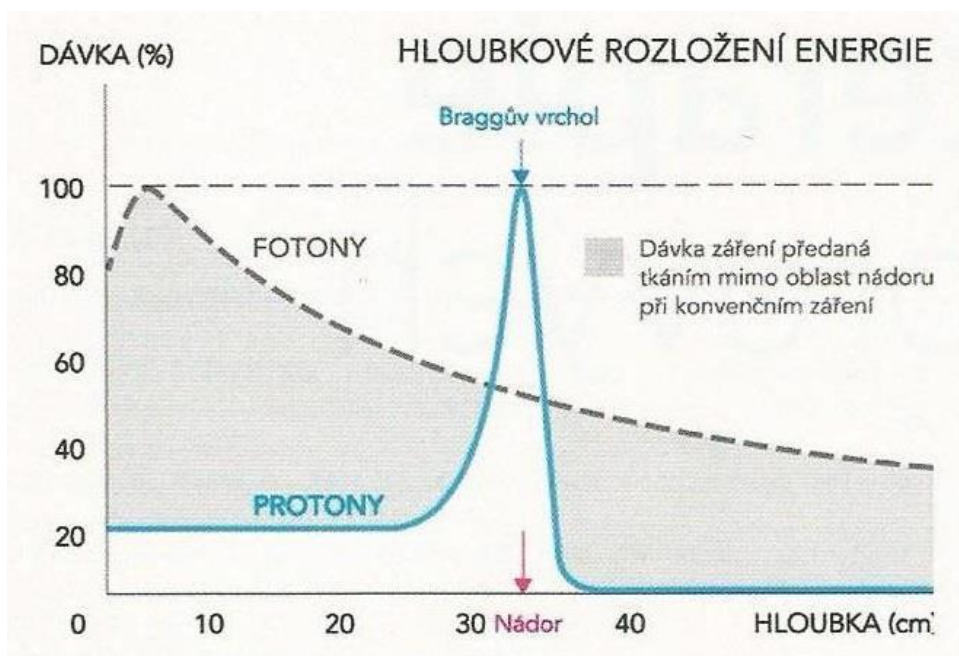
	KONVENČNÍ RT	STEREOTAKTICKÁ RT
jednotlivá dávka	nízká, kolem 2 Gy	vysoká, mezi 5 až 80 Gy
počet frakcí	desítky	1 až 5
celková doba léčby	týdny	dny
cílový objem	jakákoli velikost	malý
indikace	široké	užší, speciální

Prospektivita stereotaktické radioterapie pramení hned z několika důvodů. Vynikající výsledky léčby, za kterými stojí vysoká efektivita, minimální toxicita a široké spektrum využití. Nevýhody spočívají pouze ve faktu, že tyto přístroje jsou relativně nové a není k dispozici tolik klinických zkušeností. Jediný Cyberknife na území České republiky je v klinickém provozu ve fakultní nemocnici Ostrava od roku 2010. Toto jde ruku v ruce i s cenou přístroje, kde se náklady na pořízení, provoz a údržbu pohybují velmi vysoko. <sup>[16]</sup>

#### 2.3.3.5 Protonová terapie

Protonová terapie nabízí další zlepšení dávkové distribuce záření v těle pacienta, s redukcí dávky ve zdravé tkáni na základě fyzikální absorpce protonů. Z důvodu přesné dávkové distribuce se protonové ozařování neobejde bez IGRT technologie, hlídající polohu nádoru, pohyby pacienta apod. Obvykle se používají dvě ortogonální projekce (předozadní a boční snímek nebo šikmé pohledy, které vždy na sebe musí být kolmé). Na základě těchto dvou snímků se opět srovnává aktuální poloha pacienta s výchozí polohou na plánovacím CT podle kostních struktur nebo implantovaných markerů.

Fyzikální principy protonové terapie využívají odlišné fyzikální interakce než fotonové. Z fyzikálního pohledu to znamená průlom v přenosu požadované dávky do cílového objemu, z medicínského hlediska je to stejné jako kterákoli jiná terapie určená k dodání dávky do nádoru. Při průchodu látkou předávají protony, generované v cyklotronu, svou energii okolí jen velmi málo. Maximum předané energie se nachází na konci své dráhy, kde se nachází tzv. Braggův vrchol. Hloubka Braggova vrcholu je definovaná vstupní energií částice. Braggův vrchol je závislý na energii, což nám umožňuje modulovat hloubku na požadovanou hodnotu. Po předání energie se částice ve tkáni zastaví. Z toho vyplývá, že částice má konečný dolet, a tudíž neozářuje struktury za nádorem. Struktury před nádorem jsou ozářovány jen minimálně v porovnání s dávkou v nádoru. Pro optimální prozáření objemu je však nutné svazek v místě Braggova vrcholu rozšířit (spread-out Bragg Peak). Rozšíření lze dosáhnout pasivně nebo pomocí skenování svazku. První způsob rozšiřování vyžaduje speciální součásti, tzv. Range Modulator a následně pro každého pacienta individuálně tvarované kolimátory a kompenzátory. Výroba tohoto příslušenství je pracná, nákladná, představuje větší radiační zátěž jak pro pacienta, tak i pro personál a vůbec nepředstavuje ideální vykreslení dávky na proximálním okraji cílového objemu. Průlom přichází v technice skenování tužkovým svazkem (Pencil Beam Scanning). Několikamilimetrový svazek pomocí elektromagnetu skenuje vrstvu cílového objemu bod po bodu. Po ozáření jedné vrstvy se mění energie svazku a pokračuje skenování další vrstvy. Toto skenování přináší benefity v lepší proximální distribuci dávky, snížení nákladů a snížení radiační zátěže pro personál a pacienty.



Obrázek 1 Znárodnění absorpce protonů (modře) ve tkáni v závislosti na hloubce ve tkáni. Pro srovnání uvedena křivka pro fotonovou terapii. Poloha Braggova vrcholu závisí na energii protonů a je ji možno regulovat. [17]

V současnosti se na většině protonových klinik na světě ozařují již i ta ložiska, pro které doposud nebyla možnost. Například léčba karcinomu slinivky nebo karcinomu jícnu. Obecně platí, že pomocí protonového záření jde cílové ložisko ozářit mnohem lépe (za předpokladu přesného zaměření cílového objemu) než s použitím fotonů, ale na druhé straně stojí vyšší cena a menší dostupnost. Nejširší okruh vhodných diagnóz pro protonovou terapii jsou právě nádory hlavy a krku, dále karcinom prostaty a nádory dětského věku. Z kategorie tumorů hlavy a krku se k léčbě nejčastěji indikují nádory vedlejších dutin nosních, z důvodu šetření blízkých rizikových struktur. [17]

### 2.3.3.6 Brachyterapie

Brachyterapie pro léčbu nádorů hlavy a krku se používá od počátku 20. století až dodnes. Nesporná výhoda spočívá v možnosti aplikace vysoké dávky záření do nádoru a současného šetření okolních zdravých tkání díky rychlému spádu dávkové

křivky. Brachyterapie se rozděluje na dva typy. První tzv. intrakavitální brachyterapie spočívá v aplikaci dávky pomocí vhodného aplikátoru speciálně uzpůsobenému tvaru a prostředí ozařované dutiny. Zde je velké zastoupení mezi gynekologickými nádory (pochva, děloha), dále rektum či jícnem. Druhý typ brachyterapie, intersticiální aplikace, spočívá v přesném umístění dutých jehel do nádoru, které jsou spojeny s plastickými vodiči. Rozmístění jehel musí korelovat s pevně danými pravidly, že rozestupy jehel navzájem musí být stejné. Když se jedná o dobře přístupné místo, může být použita pomůcka zvaná template, která umožňuje zachování geometrického rozložení jehel. Pacient je při výkonu v celkové anestezii. Před samotným výkonem je vždy nutné CT vyšetření k definici cílového objemu, který je během výkonu na sále kontrolován C ramenem. Při povrchových lézích může být použita i muláž, kdy je zdroj záření umístěn přímo na povrch těla ve speciálních aplikátorech. V současné době se používají brachyterapeutická zařízení s afterloadingem (v překladu dodatečné zavedení zdroje záření do aplikátoru). Automatické afterloadingsy se rozdělují podle dávkových příkonů na ty s nízkým příkonem (LDR), se středním dávkovým příkonem (MDR) a s vysokým dávkovým příkonem (HDR). Hlavní výhodou afterloadingu je ochrana zdravotnického personálu, který během zavádění zářičů do pacienta není v přímé blízkosti zdroje záření.

Výborných výsledků dosahuje jak samostatná brachyterapie, tak i brachyterapie v kombinaci se zevním ozařováním. Mezi vhodné indikace patří pacienti s nádorem předních dvou třetin jazyka, nádory spodiny dutiny ústní nepřesahující velikost 30 mm nebo nádory rtu. <sup>[21]</sup>

## 2.4 Nežádoucí účinky radioterapie nádorů hlavy a krku

Při aplikaci léčby zářením se nelze naprosto vyhnout nežádoucím reakcím na zdravých tkáních. Tzv. radiotoxicita se v odborné praxi na základě doby vzniku dělí na akutní (časnou) a chronickou (pozdní) toxicitu. Rádus vzniku akutní reakce je od průběhu léčby až do tří měsíců od ukončení ozařování. Projev nežádoucí chronické toxicity nastává v období třech až osmnácti měsíců po léčbě. Akutní změny jsou významné pro tkáně s rychlou proliferací buněk, například kůže, sliznice nebo hematopoetický systém. Tyto tkáně svým častým buněčným dělením kmenových buněk dávají za vznik buňkám novým, tzv. diferencovaným buňkám. Tyto nové diferencované buňky již ztrácejí původní funkce a to vede k rozvoji akutní reakce. Intenzita a doba trvání akutní reakce je pak závislá na rychlosti doplnění původních zdravých kmenových buněk, ze kterých dále mohou vznikat zdravé diferencované buňky. Jak už napovídá, v tkáních s pomalým a nízkým buněčným dělením se vyskytují chronické změny. Do tohoto seskupení lze zařadit podkožní tkáň, plíce, ledviny, mozek, srdce, játra nebo také svaly. I v těchto tkáních dochází k frakci kmenových buněk, ale k jejich reparaci dochází jen velmi pomalu. Tkáně poté atrofují, nekrotizují, dochází k fibrotizaci nebo poškození mikrovaskulatury. Při plánování terapie je na místě důkladné zvážení míry rizika, které pro pacienta může nastat a jak případné komplikace ovlivnit. Vždy je potřebná správná edukace a spolupráce pacienta. Akutní nežádoucí účinky, které jsou reparable, mohou eskalovat do takové míry, kdy je zapotřebí přerušit či ukončit terapii. Přerušit léčbu pacientů zejména s karcinomem v oblasti hlavy a krku na dobu delší než jeden týden vede ke statisticky významnému snížení lokální kontroly nad nádorem a celkovému přežití. Chronické změny tkání po intoxikaci zářením jsou ireparable a jejich rozsah ve velké míře ovlivňuje kvalitu pacientova života. Anatomická oblast hlavy a krku skrývá komplex mnoha tkáňových a orgánových struktur, z nichž každá



má svoji specifickou reakci na ozáření. Rozvoj odpovědí nelze přesně predikovat, jelikož každý pacient je unikátní, takže se lze setkat s rozmanitou individuální variabilitou vzniklých reakcí. [18]

#### **2.4.1 Kůže a podkožní tkáň**

Kožní reakci na záření je možné pozorovat již po druhém až třetím týdnu léčby ozařováním, kdy dochází k úbytku bazálních buněk. Úbytek vrcholí zhruba týden po ukončení ozařování, kdy je deplece bazálních buněk na svém maximu. Reaktivní dermatitida se hojí v průběhu 4 – 6 týdnů po ukončení radiace. Preventivně se doporučuje kůži nevystavovat mechanickému (holení), fyzikálnímu (slunění) ani chemickému dráždění (používání deodorantů, parfemované přípravky). Doporučuje se omývání pokožky vlažnou vodou s použitím neparfemovaného mýdla a jemné osušení ručníkem bez tření. Hojící se kůži je vhodné ošetřit krémem či mastí dle doporučení, většinou předepisované přípravky obsahující kyselinu panthotenovou. Vlhká deskvamace se musí ošetřovat za speciálních aseptických podmínek s oplachy či dezinfekcí defektu a krytím materiálem určeným pro ošetřování vlhkých ran. Zvýšená kožní senzitivita může přetrvávat měsíce až roky po skončení léčby. Akutní projevy kůže se mohou změnit na chronické v podobě atrofie kůže, fibrózy a ztráty elasticity podkoží, sklerotizace podkožního vaziva, depilace, změnám pigmentace. [18] [19] [20]

#### **2.4.2 Sliznice**

Mukositida, zánět sliznice dutiny ústní se vyskytuje téměř u všech pacientů. Změny probíhají jednak v oblasti epitelu, ale i v submukóze. Z klinického hlediska v ústech pozorujeme prosáknutí sliznic, postupně ve vážnějších případech vývoj exsudativní mukositivity s tvorbou ulcerací a doprovodným krvácením. Slizniční změny mohou vzniknout také na sliznicích hltanu či jícnu. Po ozáření chuťových

pohárků nastává částečná ztráta chuti (hypogeusie) nebo úplná ztráta chuti (ageusie). S rozsahem a závažností mukositivity stoupá také riziko bolestivého polykání a infekcí. Důležité je udržovat sliznice čisté, proto se doporučuje zvýšená péče o dutinu ústní, čištění zubů s fluoridovou pastou či výplachy roztoky k tomu určené. Před samotným začátkem léčby je požadováno řádné stomatologické vyšetření a ošetření patologických procesů v dutině ústní. U některých pacientů je v důsledku mukositivity zhoršen perorální příjem potravy, za této podmínky je nutno zvážit potřebu aplikace PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) pro optimální pokrytí nutriční potřeby jedince. <sup>[18] [19] [20]</sup>

### **2.4.3 Slinné žlázy**

Postižení malých nebo velkých slinných žláz ozářením vede k další závažné nežádoucí reakci – xerostomii. Nástup se datuje již na začátku léčby, avšak může přetrvávat i dlouhé měsíce po skončení radiace. Obnova přirozené funkce slinných žláz trvá i léta, závisí na několika faktorech (rozsah žlázy poškozené dávkou, celková dávka, kterou jsou parotidy ozářeny apod.). Chronická xerostomie je pro pacienta velká přítěž, která může ovlivnit jeho adaptaci do společnosti. Léčba těchto potíží nemá zdaleka tak dobré výsledky, jak je požadováno, nezbývá tedy nic jiného než řádná prevence vzniku. Možnost nejvyššího šetření slinných žláz nabízí IMRT, se snížením rizika ozáření parotid. Při xerostomii lze užívat různé preparáty sloužící k náhradě slin, podpoře zbytkové činnosti žlázy. Mezi obecná opatření ke zlepšení průběhu se doporučuje svlažování sliznic, zvlhčování vzduchu, žvýkání žvýkacích gum, ovšem bez obsahu cukru. <sup>[18] [19] [20]</sup>

### **2.4.4 Další nežádoucí účinky ozáření**

Hypofunkce štítné žlázy – pacienti indikovaní k pravidelnému a dlouhodobému vyšetření thyreoidálních hormonů jejichž nedostatek vede ke zpomalení

psychomotorického tempa, únavě, spavosti, zimomřivosti, bradykardii, hypertenzi, zácpě nebo příbytku hmotnosti.

Osteoradionekróza – chronické poškození kostní tkáně na základě porušení normálního metabolismu. Léčba se kolikrát neobejde bez chirurgického zákroku.

Lhermitteův syndrom – vzácná nežádoucí reakce. Jedná se o přechodné reverzibilní poškození míchy vznikající 2 – 3 měsíce po ozáření. Pacienti popisují ostré elektrické záškuby či parestázie vyzařující z krku do horních končetin trvající sekundy až minuty.

Velmi vzácně vznikají záněty zevního zvukovodu, jehož léčba se neliší od konvenční léčby tohoto onemocnění. Všechny akutní i chronické nežádoucí účinky si vyžadují pravidelnou kontrolu na ORL oddělení jak během ozařování, tak i po ukončení léčby. <sup>[18] [19] [20]</sup>

### 3 CÍL PRÁCE

Diagnóza karcinomu v oblasti hlavy a krku v České republice zastupuje asi 2 procenta ze všech diagnostikovaných maligních nádorových onemocnění. Přičemž incidence stoupá u mužského pohlaví až trojnásobně v porovnání s ženskou populací nemocných. Po uplynutí pěti let od ukončení onkologické léčby je pacient bez známek recidivy původního onemocnění považován za vyléčeného.

Cíl praktické části této bakalářské práce je zanalyzovat lokoregionální a distální recidivy onemocnění a jejich možné příčiny. Pro výzkum byl vybrán náhodný soubor pacientů léčených v Nemocnici Na Bulovce od roku 2010 až do roku 2015.

Pro vyhodnocení a splnění cíle bylo zapotřebí zjistit následující skutečnosti.

- Definice počátečního stádia nádoru na začátku léčby na základě TNM klasifikace;
- vyhledat zástupce s podléhající rizikovým faktorům (kouření, pohlaví);
- určit procento přeživších pacientů a pacientů, kteří podleli nemoci (celková statistika a skupin dle TNM klasifikace);
- zjistit podrobnosti léčby (zda bylo potřeba přídatné terapie ve formě chemoterapie nebo hypertermie, použití a porovnání technik ozařování – 3D-CRT a IMRT);
- porovnání účinků rizikových faktorů (abusus kouření, pohlaví muž vs. žena);
- určit počet lokoregionálního a distálního selhání léčby, porovnání křivek přežití na základě odjezdů stolu v ozařovacím plánu.

## 4 METODIKA

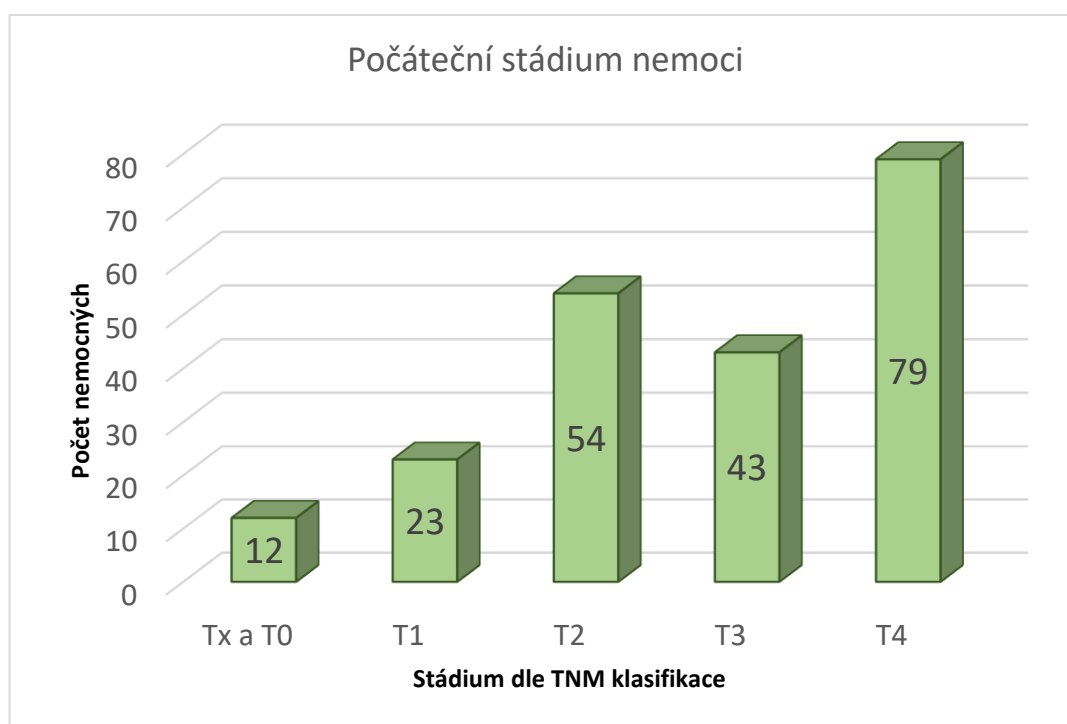
Na základě sběru dat během zimního semestru akademického roku 2016/2017 v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce byl vytvořen seznam pacientů, u kterých se následně procházely elektronické zápisy v celonemocničních databázích a vybírala se důležitá data potřebná pro výzkum. Celkem bylo vybráno 211 pacientů s jakoukoli diagnózou karcinomu v oblasti hlavy a krku. U vybraných jedinců nás zajímalo stádium onemocnění na začátku léčby (Tx spolu s T0, T1, T2, T3, T4), použité techniky ozařování (3D-CRT nebo IMRT), status, zda pacient stále žije nebo již zemřel a v poslední řadě statistické údaje jako je pohlaví, výskyt komplikací nebo abusus kouření. Následovalo vyhodnocení dat ze získané databáze pacientů. Po vyhodnocení vzorku byl vybrán soubor pacientů, u kterých se objevila lokoregionální nebo distální recidiva původního onemocnění. S použitím Kaplan – Meyerovy analýzy ve statistickém programu XLSTAT byly vykresleny křivky přežití. Hlavní výzkum se soustředí právě na lokoregionální relapsy onemocnění, kterých se v původním vzorku vyskytlo 22. U těchto dvaadvaceti jedinců se na základě záznamů z ozařovacích plánů zjišťovaly odjezdy stolu, které by eventuálně mohly zapříčinit selhání léčby a vznik relapsu.

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 Zhodnocení souboru pacientů

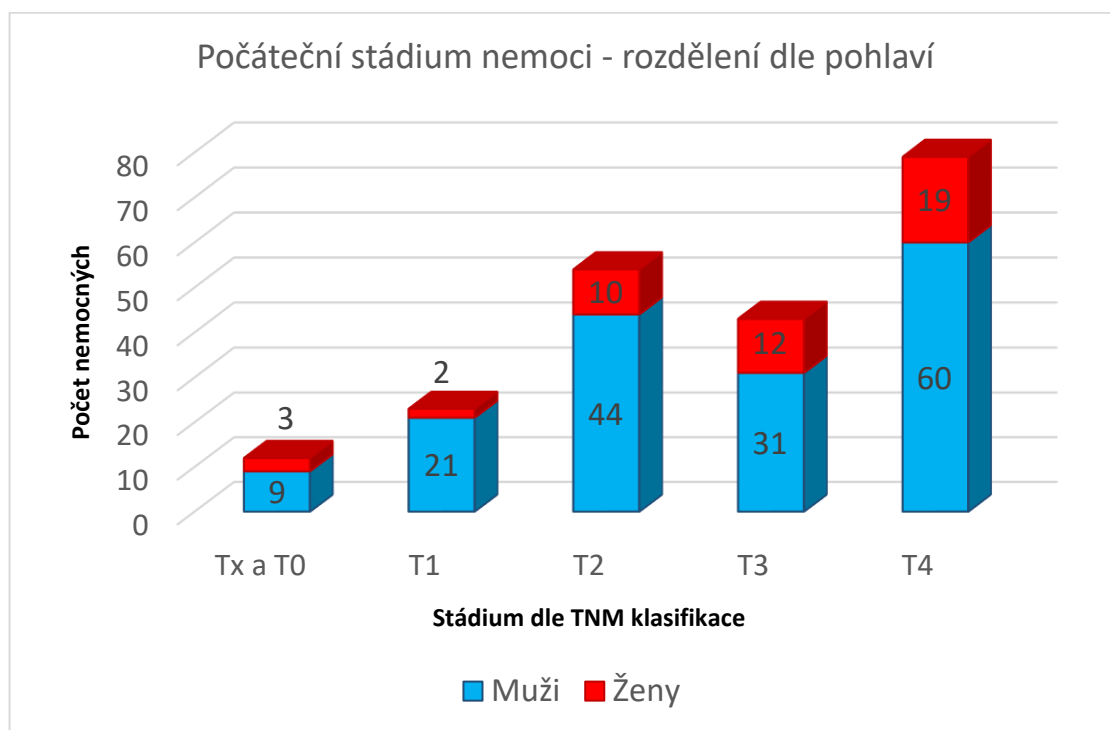
Jak již bylo uvedeno, zkoumaný soubor se skládal z 211 pacientů s diagnostikovaným karcinomem v oblasti hlavy a krku.

Počáteční fáze onemocnění, se kterými pacienti přicházeli do zdravotnického zařízení se různí dle závažnosti. Z grafu níže je možné vyčíst jednotlivé počty pacientů, přehledně rozřazených právě podle stádia primárního karcinomu.



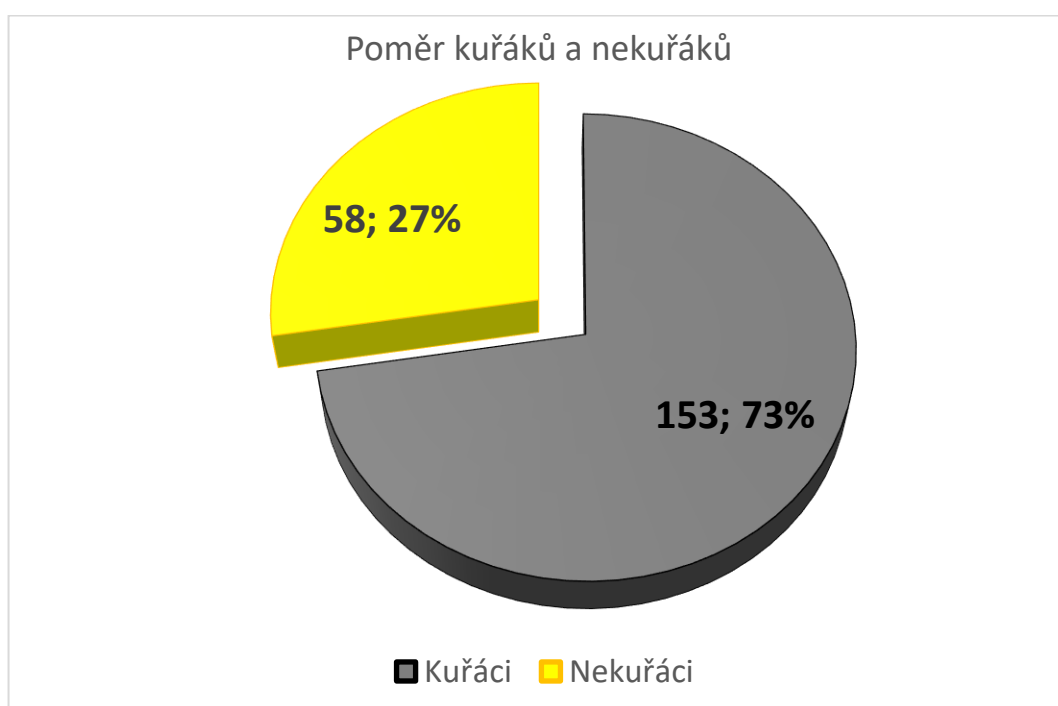
Obrázek 2 Stádium nemoci na začátku léčby [Data NNB, vlastní]

Jak již bylo zmíněno v úvodu praktické části v kapitole 2.2.2 Rizikové faktory, rizikovým faktorem pro získání nemoci je mužské pohlaví. Toto tvrzení se podařilo potvrdit i v našem zkoumaném souboru pacientů, kdy nemoc nabývá vyšší incidence v mužské populaci. V následujícím grafu je vykresleno rozložení zastoupení choroby mezi muže a ženy opět podle počátečního stádia nemoci dle mezinárodní klasifikace TNM.



Obrázek 3 Počáteční stádium nemoci - rozdělení dle pohlaví [Data NNB, vlastní]

Další rizikový faktor, rovněž blíže popsáný v kapitole 2.2.2 Rizikové faktory, je nesporně abusus kouření. Celkové rozdělení počtu kuřáků a nekuřáků bylo získáno na podkladě záznamů v osobních anamnézách jednotlivých pacientů v interní databázi Nemocnice Na Bulovce. Do dalšího grafu se zakresluje poměr mezi pacienty kuřáky a nekuřáky, kde je vidět zcela markantní rozdíl. Toto opět potvrzuje teorii o škodlivosti kouření v důsledku působení karcinogenních složek na lidský organismus.

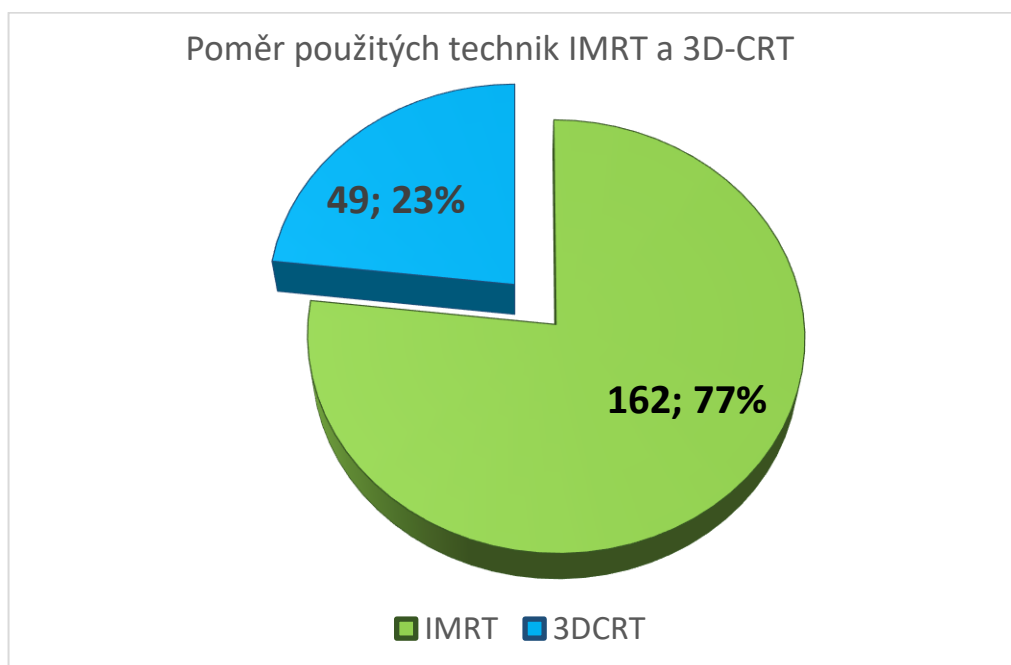


Obrázek 4 Poměr kuřáků a nekuřáků [Data NNB, vlastní]

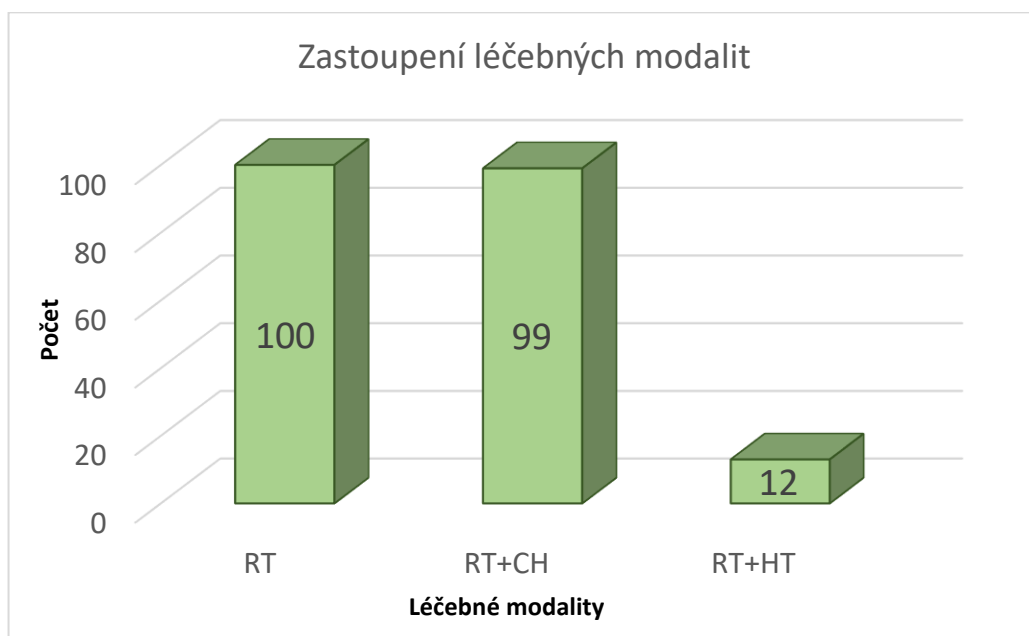
Možnosti léčby na základě použitých technologií 3D-CRT a IMRT byly popsány v kapitole 2.3.3 Techniky radioterapie (blíže každá technika popsána v kapitolách 2.3.3.1 Konvenční a konformní terapie a 2.3.3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)). O vhodném výběru rozhoduje lékař a fyzik ještě před zahájením samotné léčby. Lékař taktéž musí vhodně zvolit terapii, kterou lze kombinovat



s chemoterapií či hypertermií dle závažnosti onemocnění a zdravotního stavu pacienta. Vždy musí převažovat přínos léčby nad možnými riziky s tím spojenými.



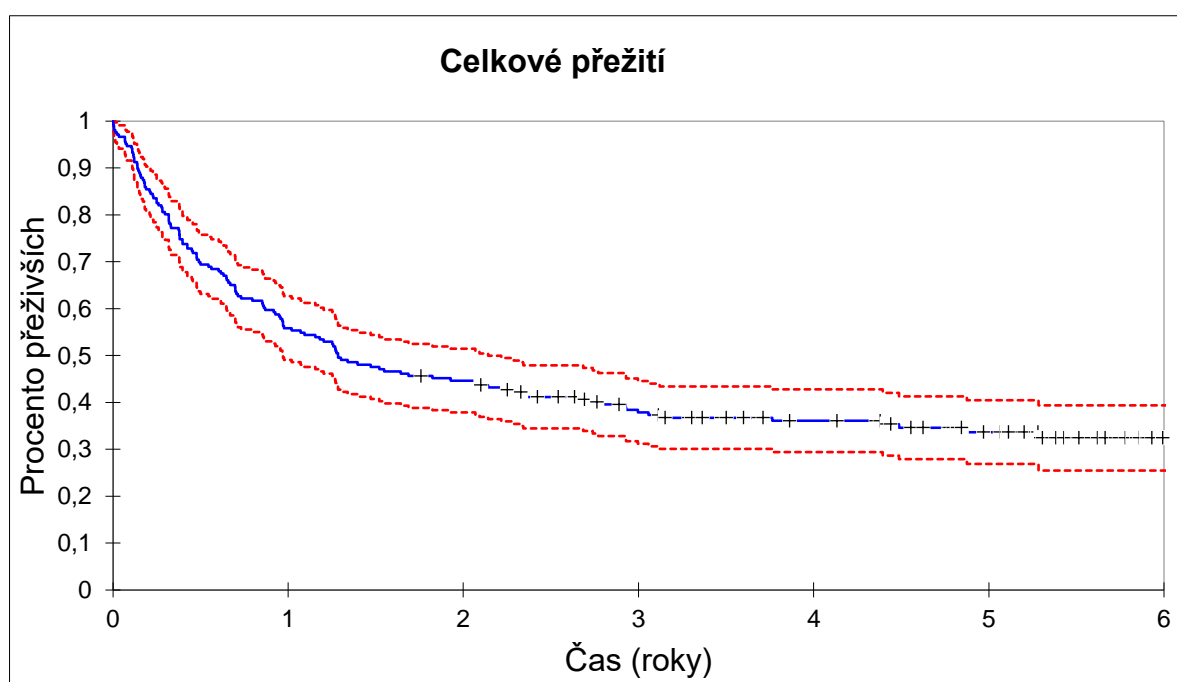
Obrázek 5 Poměr použitých technik IMRT a 3D-CRT [Data NNB, vlastní]



Obrázek 6 Zastoupení léčebných modalit (Radioterapie, Radioterapie kombinovaná s chemoterapií nebo hypertermií) [Data NNB, vlastní]

## 5.2 Celkové přežití pacientů

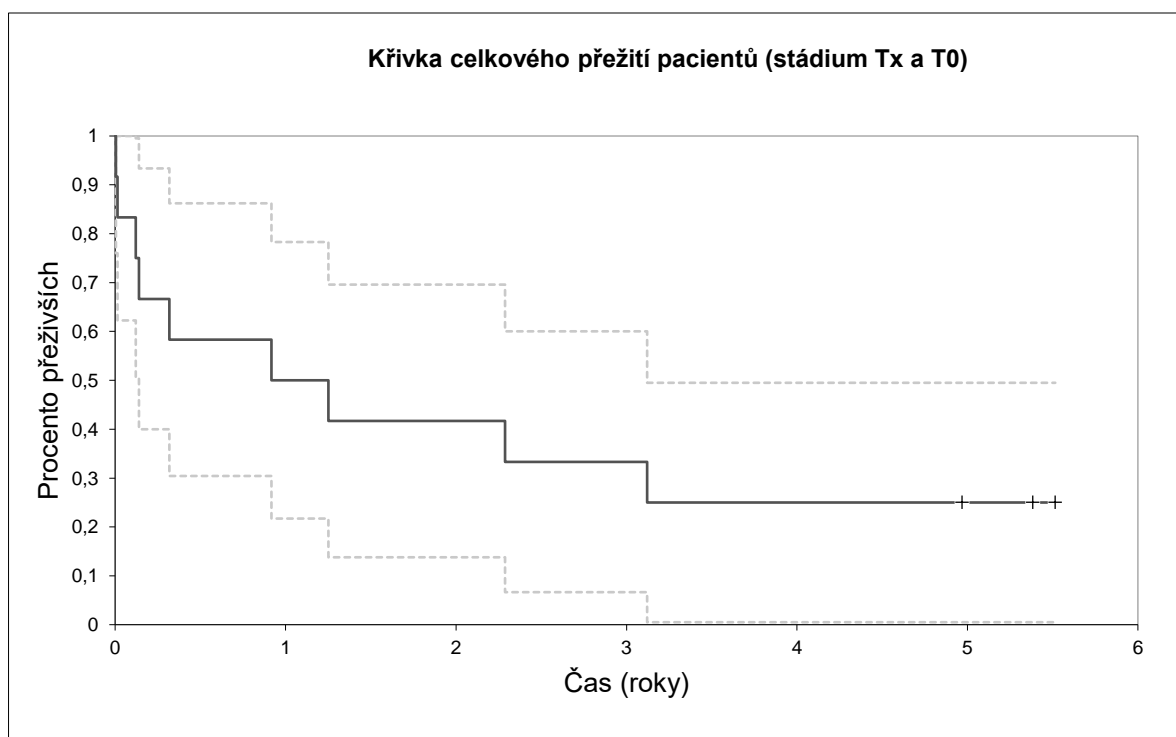
Hlavními zkoumanými faktory mezi pacienty bylo tříleté a pětileté přežití po ukončení léčby. Pro lepší orientaci jsou všichni jedinci rozděleni do pěti skupin podle mezinárodní TNM klasifikace. Máme skupiny Tx a T0, skupinu T1, T2, T3 a skupinu T4. Pro každý soubor pacientů zvlášť se na základě Kaplan-Meyerovy analýzy vykreslil graf celkového přežití pacientů. První graf znázorňuje celkové přežití pacientů bez ohledu na zařazení do skupiny. Na ose x se nachází čas, udávaný v letech, na ose y pak procento přeživších pacientů. Hlavní modrá křivka udává celkový počet přeživších pacientů za dané období. Červené křivky jsou hladiny významnosti, které jsou v našem případě  $\pm 5\%$ . Zkoumáme, kolik procent pacientů z celého souboru přežilo tříleté a pětileté období po ukončení terapie. Z grafu vyplývá, že tříletého přežití dosáhlo 37,3% a pětiletého dosáhlo 33,7% ze všech diagnostikovaných pacientů.



Obrázek 7 Celkové přežití [Data NNB, vlastní]

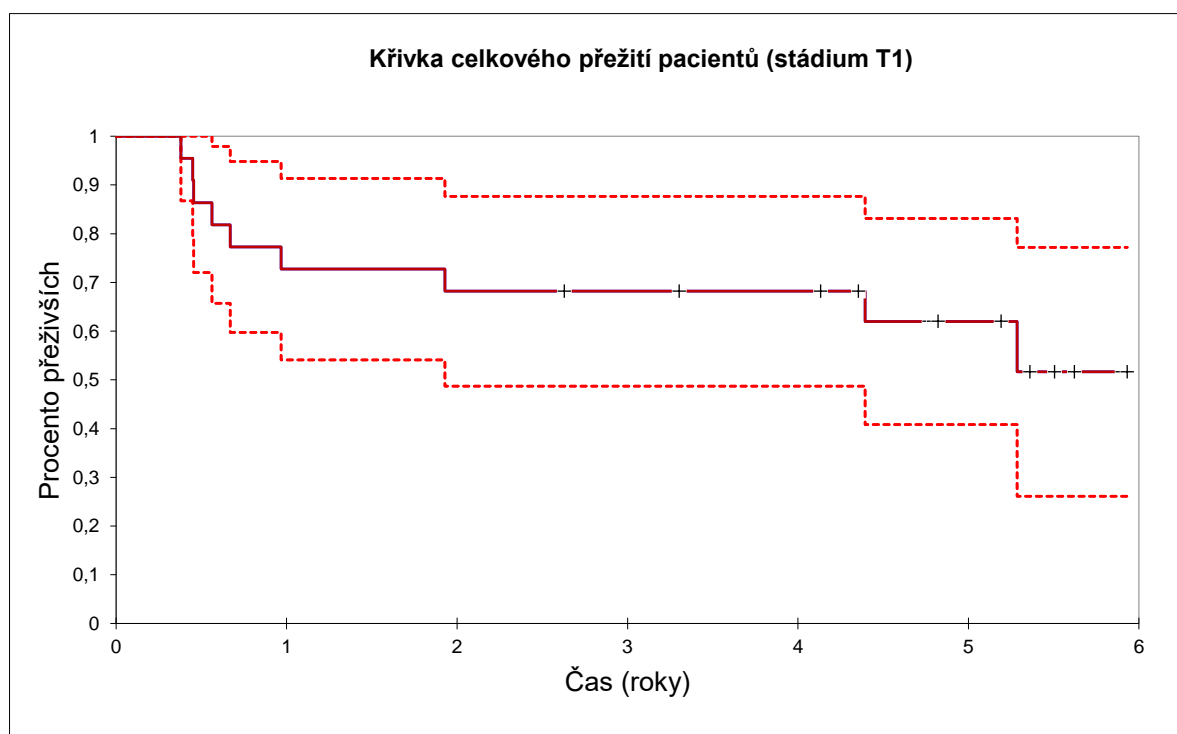
### 5.2.1 Celkové přežití pacientů dle skupin TNM

Nyní se dostáváme ke každé skupině jednotlivě. První zkoumanou je skupina pacientů, kterým bylo indikováno stádium nemoci, dle TNM mezinárodní klasifikace, Tx a T0. Do tohoto souboru spadá 12 pacientů, z nichž pouze 3 jedinci přežili zkoumané období. Zbylých 9 během výzkumu zemřelo. Tučná hlavní křivka znázorňuje celkový počet pacientů, kteří mají status přeživší. Okolní světlé, přerušované křivky představují hladinu významnosti, ta je v našem případě  $\pm 5\%$ . Lze tedy říct, že tříleté přežití evidujeme u 33,3% pacientů a pětileté už jenom u 25,0% pacientů. Takto vysoká úmrtnost může být zapříčiněna i tím, že do této skupiny spadají i tzv. nejasné nádory, u kterých nelze zjistit primární původ onemocnění.



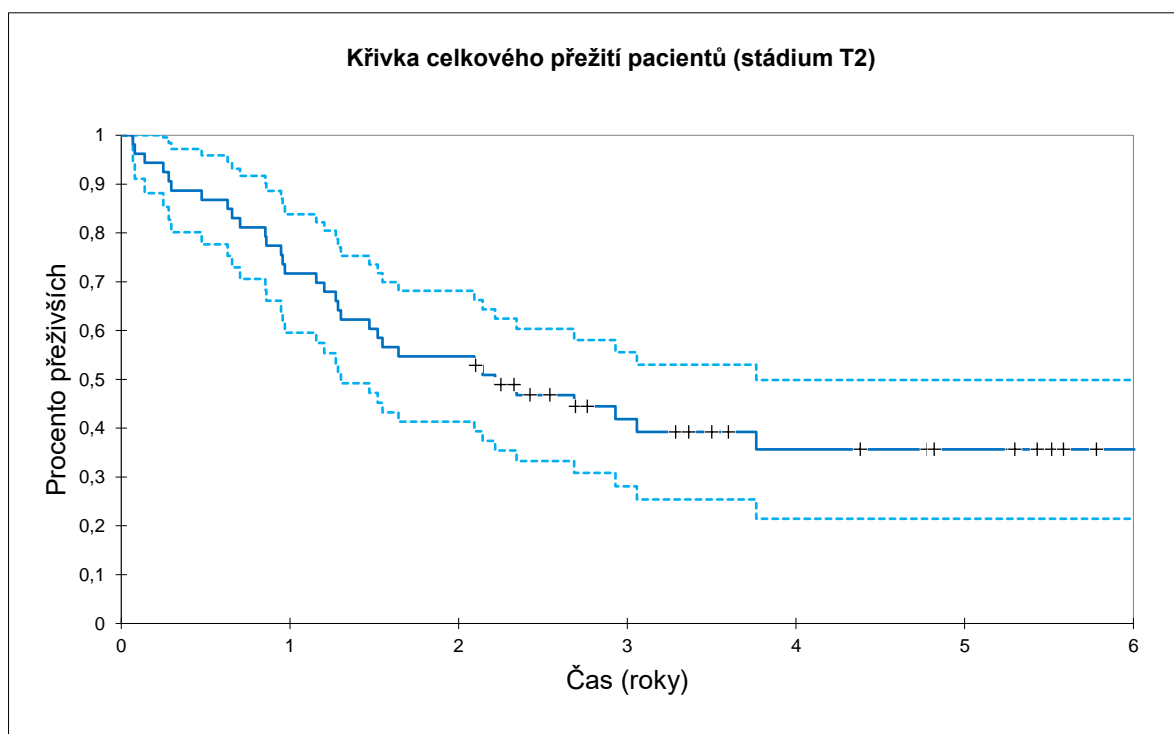
Obrázek 8 Křivka celkového přežití pacientů (stádium Tx a T0) [Data NNB, vlastní]

Druhou zkoumanou skupinou, je skupina s diagnostikovaným počátečním stádiem nemoci T1. Celkové přežití nám vykresluje graf za pomoci Kaplan-Meyerovy analýzy, kde se na vodorovné ose x nachází čas v letech a na svislé ose y procento přeživších pacientů. Celkový počet pacientů v této skupině je 23, z toho 10 jich zemřelo během zkoumaného období a zbylých 13 na konci období sběru dat mělo status žije. Z grafu lze vyčíst, že zkoumané tříleté přežití splňuje 68,2% zkoumaných nemocných a pětileté přežití platí pro 62% pacientů s karcinomem v oblasti hlavy a krku. Tato skupina zkoumaných pacientů se jeví jako léčebně nejvíce úspěšná, kdy více jak 50% všech zkoumaných má až šestileté přežití. Může to být částečně i tím, že dle klasifikace TNM evidujeme vznik metastatického ložiska pouze u jednoho pacienta z celého souboru léčených.



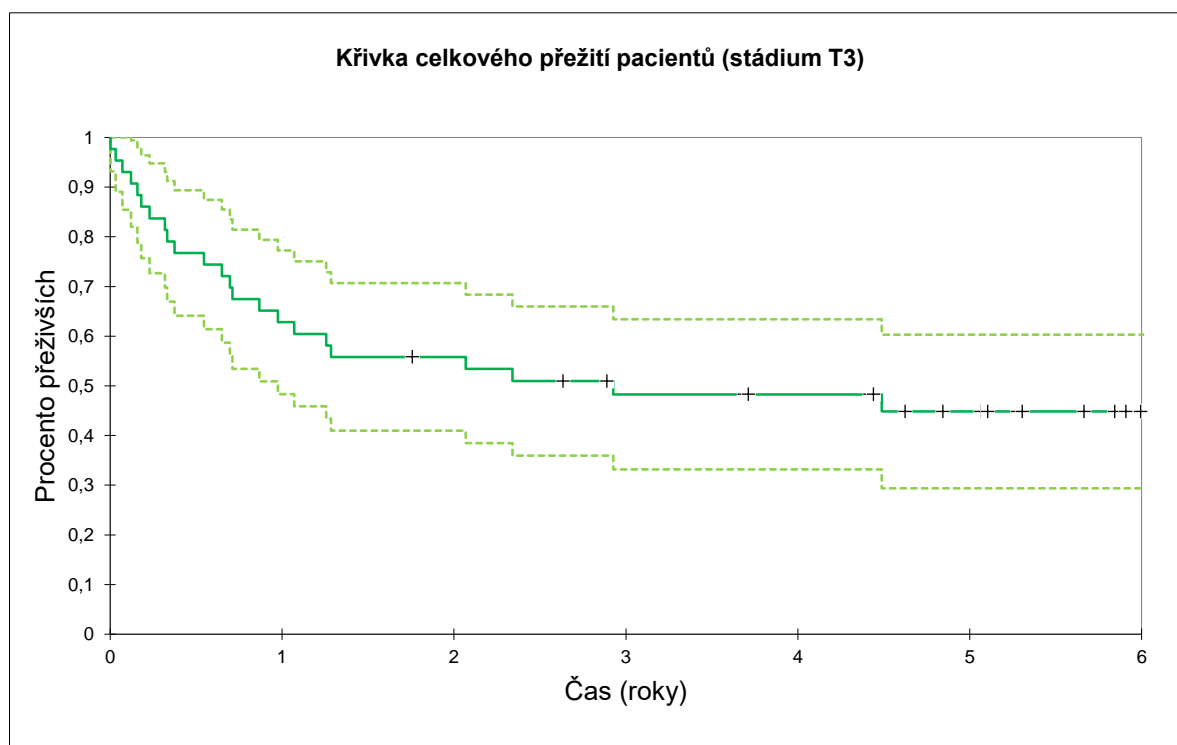
Obrázek 9 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T1) [Data NNB, vlastní]

Třetí kategorie hodnotí pacienty s počáteční diagnózou karcinomu T2. Zde byl vstupní počet všech pacientů druhý nejvyšší ze všech skupin. Z 54 pacientů se konce zkoumaného období dožilo 21 pacientů, zbylých 33 zemřelo. Z Kaplan-Meyerovy křivky lze vyčíst, že tříleté přežití splňuje už jenom 41,8% a pětileté přežití 35,7% všech pacientů s nádorem v počátečním stádiu T2. U této skupiny nemocných může úmrtnost zvyšovat i to, že u celých 10 léčených osob se vyskytl lokoregionální nebo distální relaps onemocnění. Je to nejvyšší počet relapsů ze všech skupin. Znamená to, že přibližně u každého pátého pacienta, léčeného na Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, byla objevena metastáza nebo lokoregionální selhání. Tyto skutečnosti mají významný vliv na přežití.



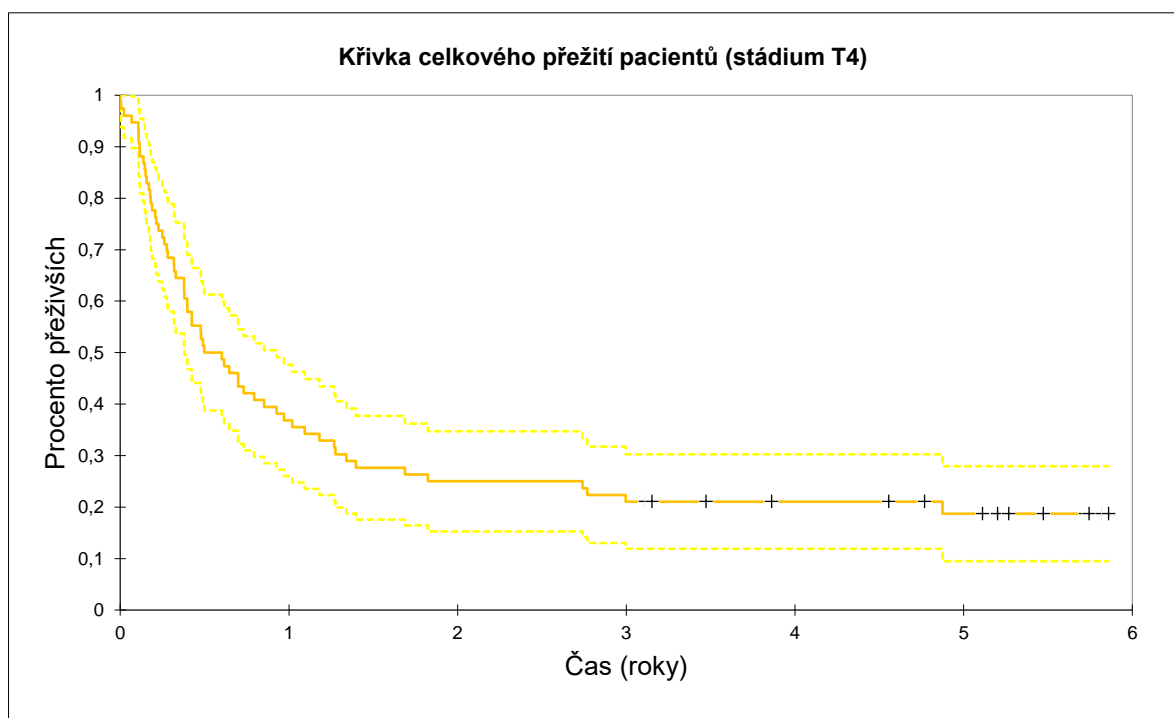
Obrázek 10 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T2) [Data NNB, vlastní]

Předposledním zkoumaným souborem pacientů, byli všichni s počátečním rozsahem nádoru ve stádiu T3. Sem spadá 43 pacientů z celkového náhodného výběru. V této skupině se konce období sběru dat dožilo 20 jedinců a zbylých 23 v průběhu zkoumaného období zemřelo. Kaplan-Meyerova analýza mi stanovila 48,3% pacientů, kteří přežili tříleté období po radioterapii a 44,8% pacientů, kteří se dožili pěti od skončení léčby. Tuto skupinu můžeme porovnat s předchozí skupinou T2, která by dle prognostických údajů měla mít lepší přežití než tato, kde stupeň závažnosti je horší. Může to být dáno i tím, že nemocní s klasifikovaným nádorem T3 jsou ve větší části indikováni k chirurgické operaci a odstranění nádorového ložiska ještě před zahájením radioterapie.



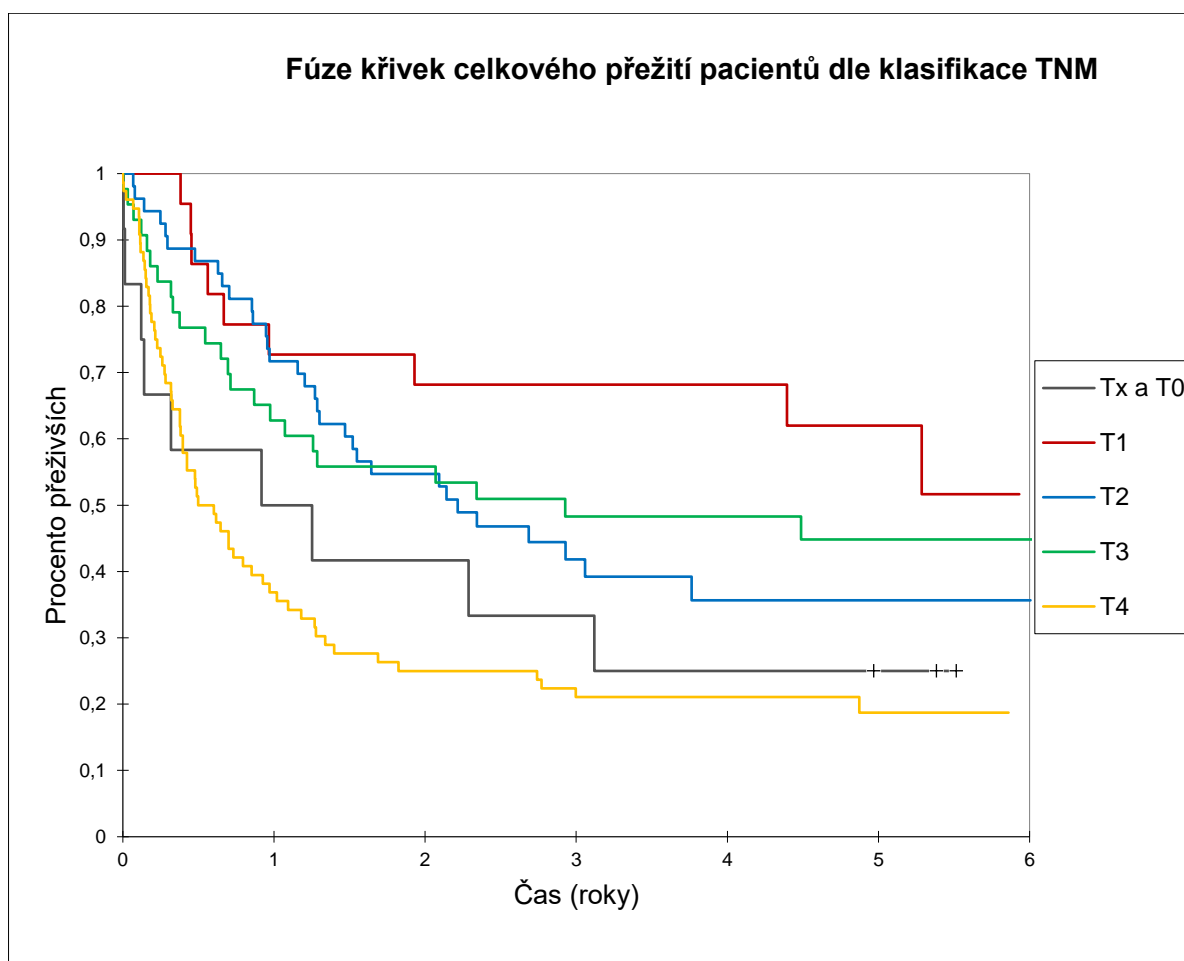
Obrázek 11 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T3)[Data NNB, vlastní]

Poslední zkoumanou skupinou s největším počtem zástupců, je soubor pacientů s nejtěžším stádiem nemoci, tedy se stádiem T4. Zde se nachází celkem 79 diagnostikovaných pacientů s nádorem v oblasti hlavy a krku. Z tohoto celkového počtu se jich 64 nedožilo konečného období výzkumu, zbylých 15 má status „přeživší“. Pomocí Kaplan-Meierovy křivky zjistíme, že tři let po ukončení radioterapeutické léčby se dožilo 21,1% pacientů a pěti let pouze 18,7% pacientů. Pacienti již na začátku léčby měli diagnostikované postižení spádových uzlin primárním nádorem. Pouze u dvanácti nebylo postižení uzlin prokázáno. Těchto 12 jedinců se rovněž vyhnulo metastatickému onemocnění, které bylo stanoveno přibližně u každého osmého pacienta.



Obrázek 12 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T4) [Data NNB, vlastní]

## 5.2.2 Porovnání všech křivek celkového přežití



Obrázek 13 Fúze křivek celkového přežití pacientů dle klasifikace TNM [Data NNB, vlastní]

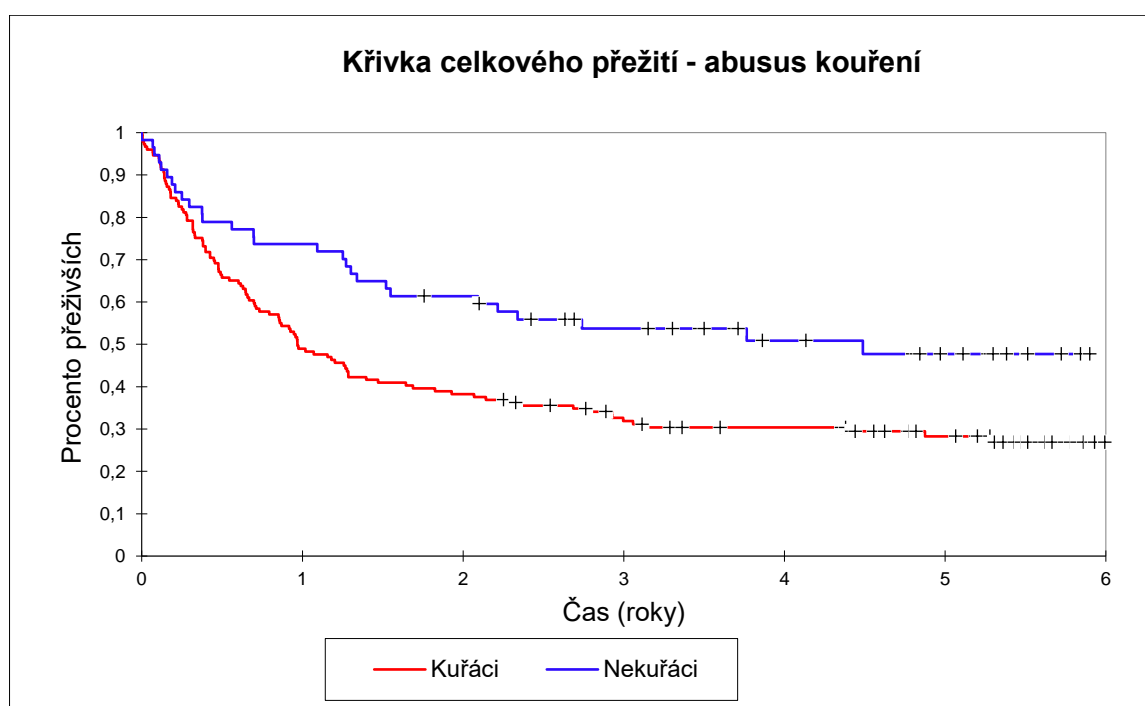
Pro lepší orientaci mezi jednotlivými skupinami pacientů dle mezinárodní klasifikace TNM je zde vložen obrázek 13, vyobrazující fúzi všech Kaplan-Meyerových křivek celkového přežití pacientů dle klasifikace TNM, získaných na základě sesbíraných dat z databáze pacientů z Ústavu radiční onkologie Nemocnice Na Bulovce. Dle předpokladů, největší úmrtnost evidujeme u nemocných s nádorem dle klasifikace TNM ve stádiu T4. Další skupinou s nejhorším přežitím je u nádorů s klasifikací Tx a T0, kde vidíme druhé nejhorší procento přeživších pacientů. Možné odůvodnění bylo již lehce nastíněno u popisu samostatné skupiny Tx a T0, do které spadají i nádory, které svou primární polohu



mohou mít i jinde než v oblasti hlavy a krku. Zajímavý je i vzájemný průběh křivek stádií T2 a T3. Zpočátku, dle očekávání má křivka T3 horší průběh, ale na hranici roku a půl se vzájemné postavení křivek mění a u T2 najednou dochází k větší úmrtnosti pacientů. Vysvětlení se nabízí v chirurgickém zásahu do léčby, kdy většina nádorů T3 je odoperována. Nicméně porovnáme-li obě křivky (skupina T2 a T3) spolu s 5% konfidence intervaly, není mezi nimi výrazný rozdíl.

## 5.3 Faktory ovlivňující celkové přežití pacientů

### 5.3.1 Kouření

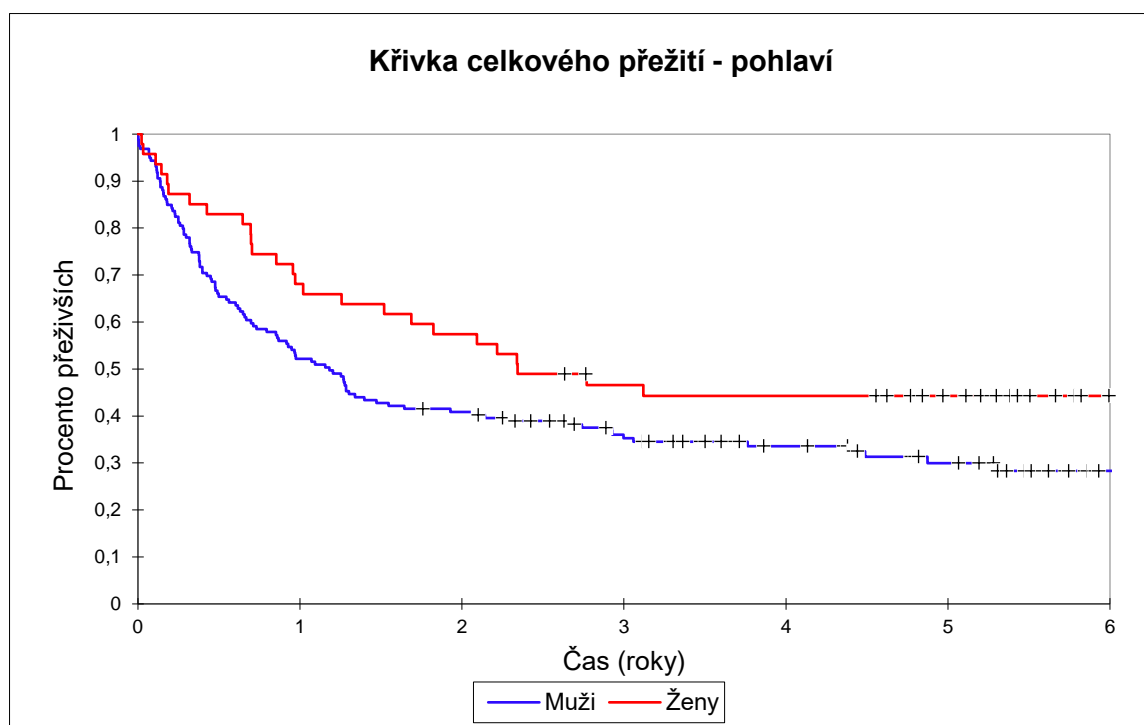


Obrázek 14 Křivka celkového přežití - abusus kouření [Data NNB, vlastní]

V úvodu teoretické části byly zmíněny negativní faktory ovlivňující průběh onemocnění a léčby. Již bylo zkoumáno kolik pacientů kuřáků a kolik nekuřáků se nachází v celkovém souboru náhodně vybraných pacientů. Nyní se zaměřím na to, zda právě tento faktor by mohl hrát podstatnou roli na úspěšném vyléčení nebo

naopak, zda by mohl dopomoci k úmrtí pacienta. Na obrázku 14 máme pomocí Kaplan-Meyerovy analýzy vykresleny dvě křivky. Je jasně patrné, že červená křivka, která znázorňuje kuřáky, představuje větší procento úmrtí v dané skupině. Z grafu můžeme vyčíst, že ve skupině kuřáků se tříletého období po dokončení radioterapie dožilo 31,1% a pětiletého období jen 28,3% pacientů. Pro porovnání máme i modrou křivku pro nekuřáky. Zde je procento úmrtí výrazně mírnější. To znamená, že 53,7% všech pacientů nekuřáků se dožilo tříletého období zkoumání a 47,7% pacientů nekuřáků v době výzkumu, po pěti letech od ukončení radioterapie, žilo. Definitivní důkaz o škodlivosti kouření pro dané onemocnění karcinomu v oblasti hlavy a krku potvrdila i Wilcoxonova analýza, kde p-hodnota vyšla 0,009. Reálně to znamená, že naše propočty se na hladině významnosti  $\pm 5\%$  mohou od skutečnosti odklánět pouze v  $\pm 0,9\%$ .

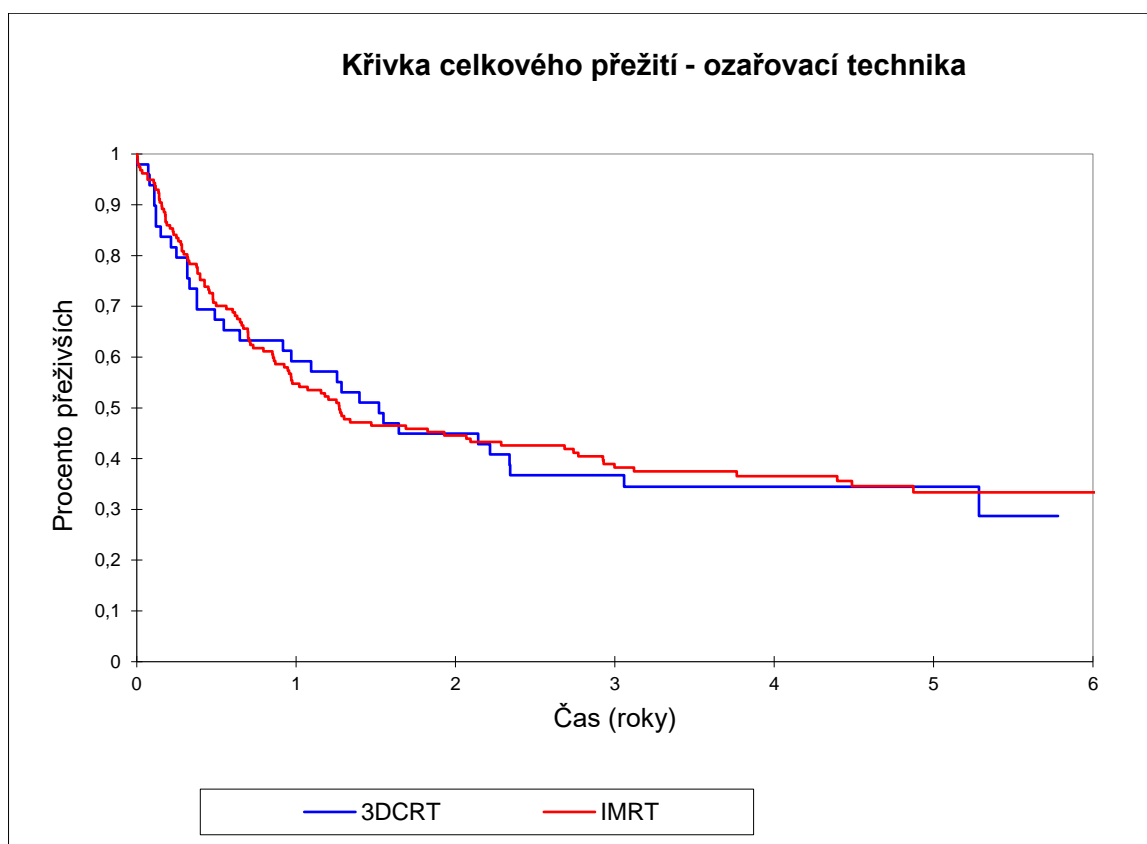
### 5.3.2 Pohlaví



Obrázek 15 Křivka celkového přežití – pohlaví [Data NNB, vlastní]

Výrazný faktor v onemocnění karcinomem v ORL oblasti představuje pohlaví pacienta. U žen je prezentována menší incidence onemocnění a lepší průběh během léčby. Rozdíly můžeme porovnat na obrázku 15, při porovnání průběhu křivek celkového přežití dle Kaplan-Meyerovy analýzy. U mužské populace představuje 34,6% pacientů, kteří se dožili tříletého období od radioterapie a celých 30,0% pacientů, kteří se dožili pěti let od ukončení léčby. U žen jsou čísla přežití o poznání vyšší. Ve třetím roce evidujeme 44,3% přeživších pacientek a toto číslo se dále s postupem času nesnižuje. To znamená, že i pro pětileté zkoumání platí přežití 44,3% nemocných pacientek, kterým byl diagnostikován karcinom v ORL oblasti. Opět můžeme použít Wilcoxonovu analýzu na hladině významnosti  $\pm 5\%$ . Pro toto měření p-hodnota vyšla 0,046, takže skutečná odchylka se pohybuje na hodnotách  $\pm 4,6\%$ . Rovněž i zde se jedná o potvrzení teorie, že ženské pohlaví má lepší prognózu v daném onemocnění.

### 5.3.3 Ozařovací technika



Obrázek 16 Křivka celkového přežití - ozařovací technika [Data NNB, vlastní]

V poslední řadě je zde uvedeno porovnání obou ozařovacích technik. Jedná se spíše jen o takovou zajímavost, než o nějaký statisticky významný závěr. Ze vzájemného průběhu křivek nelze jednoznačně posoudit, zda IMRT technika je úspěšnější než 3D-CRT, nebo je-li tomu naopak. Je pravda, že IMRT technika byla použita u více pacientů, ale tato četnost už byla spočítána na úvodu praktické části. Tento graf spíše naznačuje, že technika byla vybrána správně u každého daného pacienta.

## 5.4 Lokoregionální a distální selhání

Opětovné propuknutí nemoci ve zkoumaném vzorku bylo dalším bodem výzkumu. Jedná se zde o lokoregionální relaps (LRS), kdy selhání nepřekračuje hranice původního onemocnění, v našem případě oblast hlavy a krku a distální relaps (DS), kde se metastatické postižení projeví ve vzdálených systémových strukturách. Primárním cílovým orgánem pro tvorbu vzdálených metastáz jsou plíce. V našem náhodném souboru pacientů se distální relaps vyskytl u 25 pacientů, z toho u 14 z nich bylo nalezeno metastatické ložisko na plicích. Právě plíce zastupují první místo pro tvorbu vzdálených metastáz. Další místo šíření vzdálených metastáz jsou kosti, zejména páteř. Toto se podařilo prokázat i v našem vzorku, kdy metastázy na páteři zaujmul, dle četnosti, druhé místo se 4 prokázanými relapsy.

### 5.4.1 Distální selhání

Tabulka 4 Distální selhání [Data NNB, vlastní]

	všechna DS	DS (Tx a T0)	DS (T1)	DS (T2)	DS (T3)	DS (T4)
nastalo DS	25	1	0	8	7	9
nenastalo DS	186	11	23	46	36	70
CHT + RT		1		7	4	6
bez CHT				1	3	3

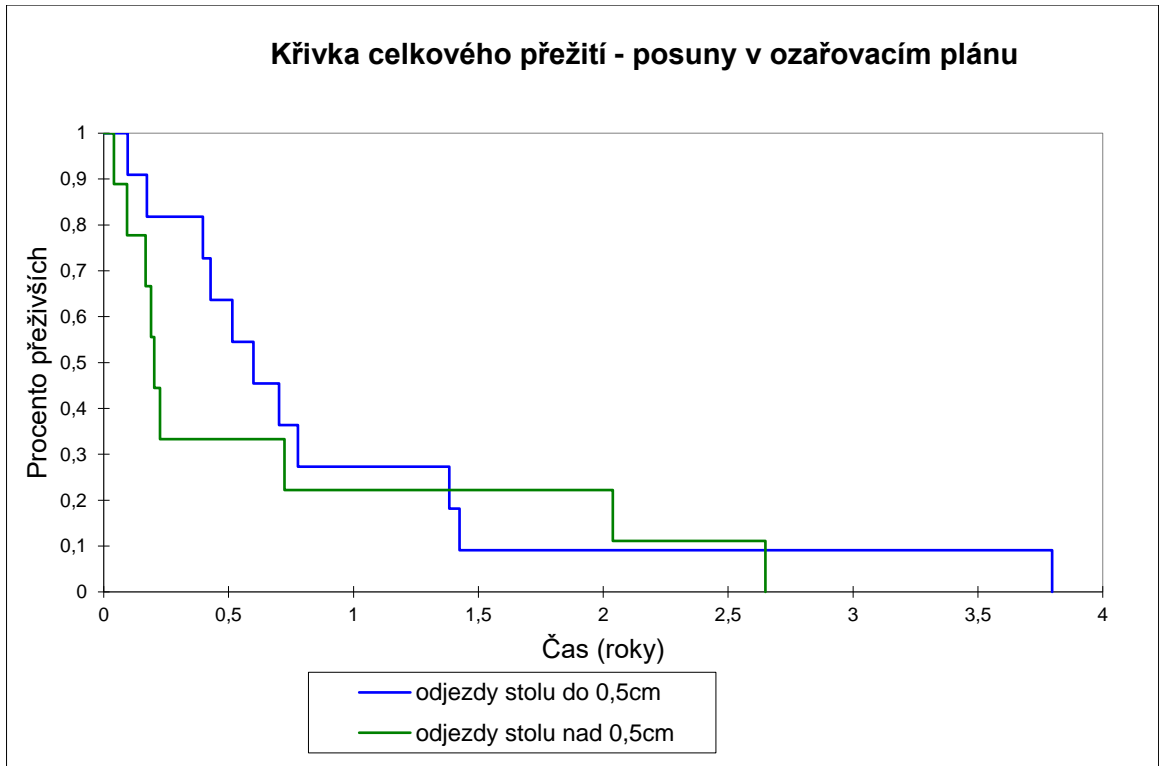
Z celkem 25 pacientů, u kterých nastalo distální selhání, bylo u 19 z nich zaznamenáno úmrtí. Prevencí před projevem distálního relapsu bývá přidružení chemoterapeutické léčby. I přes maximální možnou snahu ze stran lékařů zaznamenáváme neúspěchy léčby. Příkladem může být pacient z tabulky 4 s diagnostikovaným karcinomem ve stádiu spadající do skupiny Tx a T0 u něhož byla nastavena rovněž chemoterapeutická léčba, avšak bez úspěchu.

## 5.4.2 Lokoregionální selhání

Tabulka 5 Lokoregionální selhání [Data NNB, vlastní]

	všechna LRS	LRS (Tx a T0)	LRS (T1)	LRS (T2)	LRS (T3)	LRS (T4)
nastalo LRS	22	0	2	4	4	12
nenastalo LRS	189	12	21	50	39	67

U všech dvaadvaceti pacientů s potvrzeným lokoregionálním selháním bylo zkoumáno možné zapříčinění vzniku relapsu. Jeden takový významný faktor by se mohl skrývat v posunech stolu během ozařovacího plánu. Významné odjezdy jsou od hodnot  $\pm 0,5\text{cm}$  a více. Po prozkoumání ozařovacích plánů vyšlo u 11 pacientů hodnoty odjezdů stolu do  $0,5\text{ cm}$ . U dalších 9 byly registrovány posuny přesahující hodnotu  $\pm 0,5\text{ cm}$ , která by mohla mít za následek právě selhání radioterapie a výskyt lokoregionálního ložiska. U zbylých 2 pacientů nebyl zaznamenán žádný pohyb, takže pro náš výzkum nepodstatné údaje. Jak je vidět na obrázku níže, modrá křivka představuje skupinu pacientů s hodnotami odjezdů stolu do  $0,5\text{cm}$ . Zelená křivka vykresluje zástupce, kterým byly provedeny změny polohy stolu v ozařovacím plánu s hodnotami vyššími než  $0,5\text{cm}$ . Z této skupiny pacientů se nikdo nedožil zkoumaného tříletého období od ukončení radioterapeutické léčby. Byla také provedena Wilcoxonova analýza s výsledkem p-hodnoty 0,230, což teprve na hladině významnosti  $\pm 5\%$  znamená, že naše propočty se od reality mohou odklánět až v  $\pm 23\%$ , tudíž není prokázána statistická významnost.



Obrázek 17 Křivka celkového přežití - posuny v ozařovacím plánu [Data NNB, vlastní]

## 6 DISKUZE

Cílem praktické části mé bakalářské práce bylo zhodnotit celkové přežívání pacientů léčených v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v horizontu tří a pěti let po ukončení radioterapeutické léčby, možné faktory ovlivňující dlouhodobé přežití nemocných a výskyt komplikací v podobě recidivy onemocnění, nebo tvorby vzdálených metastáz.

K úspěšnému splnění cíle bylo zapotřebí vyhodnotit následující údaje.

- Definice počátečního stádia nádoru na začátku léčby na základě TNM klasifikace;
- vyhledat zástupce s podléhající rizikovým faktorům (kouření, pohlaví);
- určit procento přeživších pacientů a pacientů, kteří podleli nemoci (celková statistika a skupin dle TNM klasifikace);
- zjistit podrobnosti léčby (zda bylo potřeba přídatné terapie ve formě chemoterapie nebo hypertermie, použití a porovnání technik ozařování – 3D-CRT a IMRT);
- porovnání účinků rizikových faktorů (abusus kouření, pohlaví muž vs. žena);
- určit počet lokoregionálního a distálního selhání léčby, porovnání křivek přežití na základě odjezdů stolu v ozařovacím plánu.

Na skupině pacientů, kteří byli záměrně vybráni tak, aby byly zahrnuty všechny diagnózy v ORL oblasti, bylo zjištěno celkem 22 lokoregionálních selhání z 211 pacientů, to odpovídá 10,4%. Toto procento v porovnání s literaturou představuje očekávatelnou až nižší hodnotu, než je popisováno v literatuře <sup>[23]</sup>, <sup>[24]</sup>. Naším úkolem bylo zjistit, zda toto lokoregionální selhání není zapříčiněno selháním lidského faktoru při porovnávání verifikačních snímků, získaných při jednotlivých frakcích



ozařování. Na základě porovnání provedených snímků s tzv. set-upovými snímky má radiologický asistent možnost posunu stolu s pacientem o definovanou vzdálenost, která by však mohla ovlivnit výslednou léčbu. Nebezpečné to může být ve všech směrech (vertikální, laterální a longitudinální), nicméně ve verifikačním systému je nejlépe ošetřen vertikální směr, kde je maximální přípustná odchylka, kterou může radiologický asistent sám povolit, nastavena na 0,5 cm. Nejčastěji ovšem bývá posun stolu ve směru longitudinálním, kam je verifikačním systémem tolerována větší odchylka až několika cm. Důvodem je, že pacient se ne vždy lehne na přesně stejné místo stolu v longitudinálním směru. Dále lze tolerovat větší odchylku v laterálním směru, protože většina pacientů s touto diagnózou bývá velmi těžce polohovatelná. Záleží již na zkušenostech radiologického asistenta, jak situaci vyhodnotí. Proto byla vytvořena i tato studie, aby mělo pracoviště zpětnou vazbu v oblasti správného nastavení pacienta před léčbou.

V souboru nebyla prokázána souvislost mezi lokoregionálním selháním a případným nesprávným nastavením pacienta. Můžeme se domnívat, že lokoregionální selhání je pravděpodobně způsobeno zakreslením menšího objem CTV, než bylo nutné. Objem CTV je zakreslován lékaři na základě zkušeností s možným šířením jednotlivých karcinogenních buněk v okolí nádoru nebo kolem lůžka tumoru po chirurgickém zásahu, případně šíření do spádových uzlin. Toto buněčné šíření nelze makroskopicky zobrazit, a proto může být v malém procentu lokoregionální šíření důsledek menšího ozářeného objemu. Radioterapie je vždy nastavena jako kompromis mezi velikostí ozařovaného objemu a šetřením okolních zdravých tkání.

Co se týče distálního selhání, to nastalo celkem ve 25 případech z 211. Toto číslo odpovídá 11,8% pacientů. Distální selhání souvisí s celkovou systémovou léčbou,

teda vzájemnou kombinací jednotlivých léčebných modalit (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, biologická léčba, hypertermie) a samozřejmě s počátečním stavem pacienta. Ve studované skupině nebyl prokázán vliv vynechání zejména chemoterapie na vzniku distálního selhání.

## 7 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce byl popis dnes velice významného onkologického onemocnění, konkrétně komplikace spojené s léčbou karcinomu v oblasti hlavy a krku. V teoretické části bylo popsáno vše potřebné k pochopení problematiky onemocnění, výskytu onemocnění a faktory ovlivňující průběh onemocnění. V poslední řadě byly popsány možné varianty radioterapeutické léčby a komplikace, které by mohly nastat.

Praktická část byla zaměřena na vyhodnocení nasbíraných dat pacientů, léčících se v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce. Výzkum se zabýval přežitím pacientů, zkoumaného ve tříletém a pětiletém období po dokončení léčby. Pacienti byli rozřazeni do různých skupin podle stádia onemocnění na základě TNM klasifikace, výskytu distálního a lokoregionálního selhání, pohlaví a dle abusu kouření. U vybraných pacientů byla nastíněna možná příčina návratu onemocnění pomocí změn v posunech stolu během ozařovacího plánu.

Zjištěné výsledky potvrzují celosvětové statistiky a teorie. Ověřil se negativní vliv kouření a mužského pohlaví a tvorba metastatických ložisek na kostěných strukturách a na plicích.

Naopak nebyl prokázán vliv posunu stolu při jednotlivých frakcích radioterapie na lokoregionální selhání léčby. To znamená, že nebyl prokázán vliv lidského faktoru radiologických asistentů, kteří provádějí jednotlivé porovnávání verifikačních snímků, na vzniku lokoregionálního selhání.

V našem souboru pacientů se můžeme domnívat, že lokoregionální selhání je pravděpodobně způsobeno zakreslením menšího objemu CTV, než by bylo bývalo

nutné. Objem CTV je zakreslován lékaři na základě zkušenosti s možným šířením jednotlivých karcinogenních buněk v okolí nádoru nebo kolem lůžka nádoru po chirurgickém zásahu, případně do spádových uzlin. Toto buněčné šíření nelze makroskopicky zobrazit, a proto může být v malém procentu lokoregionálního selhání příčinou menší ozářený objem. Radioterapie je vždy kompromisem mezi velikostí ozářeného objemu a snahou příliš nezatížit okolní zdravé tkáně.

Podíváme-li se na distální selhání, ani v jenom z případů selhání nebyla vynechána chemoterapie. Proto je zcela zjevné, že příčinou vzniku nebyla špatná indikace systémové léčby.

Tato bakalářská práce může být použita pro zhodnocení kvality léčby na Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce.

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

HPV – Human papilloma virus (lidský papilomavirus)

DNA – Deoxyribonukleová kyselina

RNA – Ribonukleová kyselina

UV – Ultraviolet (ultrafialové záření)

CT – Computed Tomography (počítačová tomografie)

PET – Positron Emission Tomography (pozitronová emisní tomografie)

IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy (radioterapie s modulovanou intenzitou)

IGRT – Image-Guided Radiation Therapy (Obrazem řízená radioterapie)

TRT – Teleradioterapie

BRT – Brachyradioterapie

MR – Magnetická rezonance

MeV – Mega elektronvolt (jednotka energie)

IMAT – (intensity modulated arc therapy) – metoda modulace svazku

EPID – (Electronic Portal Imaging Device)

LDR – Low Dose Rate (nízký dávkový příkon)

MDR – Medium Dose Rate (střední dávkový příkon)

HDR – High Dose Rate (vysoký dávkový příkon)

LRS – Lokoregionální selhání

DS – Distální selhání

RT – Radioterapie

CHT – Chemoterapie

HT - Hypertermie

## 9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 2. vydání. Praha: Mladá fronta, 2016. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3944-4

[2] SMILEK, Pavel, Jan PLZÁK a Jan KLOZAR. *Karcinomy dutiny ústní a hltanu*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2015. Medicína hlavy a krku. ISBN 978-80-7311-153-3

[3] ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-648-9

[4] ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2002. ISBN 80-210-2826-2

[5] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0

[6] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6

[7] SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-267-1

[8] ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.

[9] ICRU Report 83. Prescribing Recording, and Reporting Proton-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), International Commission for

Radiation Units and Measurements, Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010), Oxford University Press, ISSN 1742-3422 (online).

[10] Frakcionační režimy v radioterapii dostupné na <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/610.html>

[11] VOŠMIK, Milan. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. Olomouc: Solen, 2012, **6**.(5.), str. 247 - 251. ISSN 1802-4475.

[12] ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-715-8.

[13] LIŠČÁK, Roman. *Radiochirurgie gama nožem: principy a neurochirurgické aplikace*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2350-1.

[14] DOBBS, Jane, Ann BARRETT a Daniel ASH. *Praktické plánování radioterapie*. Praha: Anomal, 1992, str. 68 – 70. ISBN 0-340-54557-7.

[15] ČERVENÁ, Renata. Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologická péče*. Praha: Česká asociace sester, 2007, **11**.(4.), str. 9 – 11. ISSN 1214-5602.

[16] FELTL, David, Eva Skácelíková. Stereotaktická radioterapie. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. Praha: Mladá fronta a. s., 2013, **15**.(3.), str. 290 – 294. ISSN 1212-4184.

[17] KUBEŠ, Jiří. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. Praha: Mladá fronta a. s., 2013, **15**.(3.), str. 295 – 300. ISSN 1212-4184.



[18] HYNKOVÁ, Ludmila. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. Olomouc: Solen, 2008, **2**.(2.), str. 88 – 90. ISSN 1802-4475.

[19] COOPER, Jay S., Karen Fu, James Mark, Sol Silverman. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. New York: Pergamon Press, 1995, **31**.(5.), str. 1141 – 1164. ISSN 0360-3016.

[20] DYLEVSKÝ, Ivan, *Funkční anatomie*, Praha: Grada, 2009, 1. vyd., ISBN 978-80-247-3240-4.

[21] SOUMAROVÁ, Renata. Brachyterapie v léčbě nádorů hlavy a krku. *Onkologická péče*. Praha: Česká asociace sester, 2007, **11**.(4.), str. 11 - 12. ISSN 1214-5602.

[22] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Novotvary 2012-2013*. Praha, 2017. ISSN 1210-857X

[23] GANLY I., S. B. Kaye. Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: Overview of current therapy and future prospects. *Annals of Oncology*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000, **11**.(16.), str. 11 – 16. ISSN 0923-7534

[24] MURTHY Vedang, Sayan Kundu, Tanweer Shahid et al. Postoperative Radiotherapy in Head and Neck Cancer. *Otorhinolaryngology Clinics - An International Journal*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010, **2**.(1.), str. 43 - 51. ISSN 0975-6957

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Znázornění absorpce protonů (modře) ve tkáni v závislosti na hloubce ve tkáni .....	29
Obrázek 2 Stádium nemoci na začátku léčby .....	37
Obrázek 3 Počáteční stádium nemoci - rozdělení dle pohlaví .....	38
Obrázek 4 Poměr kuřáků a nekuřáků .....	39
Obrázek 5 Poměr použitých technik IMRT a 3D-CRT.....	40
Obrázek 6 Zastoupení léčebných modalit (Radioterapie, Radioterapie kombinovaná s chemoterapií nebo hypertermií) .....	40
Obrázek 7 Celkové přežití.....	41
Obrázek 8 Křivka celkového přežití pacientů (stádium Tx a T0).....	42
Obrázek 9 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T1).....	43
Obrázek 10 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T2).....	44
Obrázek 11 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T3) .....	45
Obrázek 12 Křivka celkového přežití pacientů (stádium T4).....	46
Obrázek 13 Fúze křivek celkového přežití pacientů dle klasifikace TNM.....	47
Obrázek 14 Křivka celkového přežití - abusus kouření .....	48
Obrázek 15 Křivka celkového přežití – pohlaví .....	49
Obrázek 16 Křivka celkového přežití - ozařovací technika .....	51
Obrázek 17 Křivka celkového přežití - posuny v ozařovacím plánu .....	54

## 11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 Počet nově zjištěných případů a incidence ZN a novotvarů in situ podle diagnóz a pohlaví v roce 2012 .....	11
Tabulka 2 Typy frakcionačních režimů.....	19
Tabulka 3 Rozdíly mezi konvenční a stereotaktickou radioterapií.....	27
Tabulka 4 Distální selhání .....	52
Tabulka 5 Lokoregionální selhání .....	53

