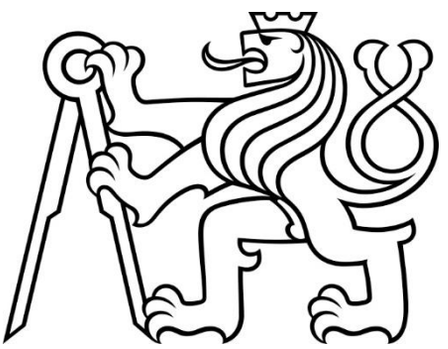
ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE

FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

LINDA
ROŠKOTOVÁ

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Mukozitida dutiny ústní jako komplikace radioterapie v oblasti hlavy a krku

Oral mucositis as a complication of head and neck radiotherapy

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: Ing. Julia Efremova, Ph.D.

Linda Roškotová

Kladno, květen 2018

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva | Akademický rok: 2017/2018

Zadání bakalářské práce

Student: **Linda Roškotová**

Obor: Radiologický asistent

Téma: **Mukozitida dutiny ústní jako komplikace radioterapie v oblasti hlavy a krku**

Téma anglicky: Oral Mucositis as a Complication of Head and Neck Radiotherapy

Zásady pro vypracování:

Mukozitida dutiny ústní je jednou z nejčastěji se vyskytujících komplikací při léčebném ozáření v oblasti hlavy a krku. Cílem bakalářské práce bude na základě soudobých poznatků o mukozitidě dutiny ústní vypracovat brožuru, která bude informovat pacienty o tomto onemocnění a způsobech jeho léčby. Práce bude rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části bude popsána radioterapie nádorů hlavy a krku z pohledu radiologického asistenta. Dále bude práce zaměřena na mukozitidu dutiny ústní jako komplikaci tohoto typu terapie. Základem praktické části bakalářské práce bude literární rešerše pokroků v léčbě mukozitidy dutiny ústní, na jejíž základě bude vypracována brožura pro pacienty. V brožuře bude popsána klasifikace mukozitid, projevy a současné možnosti léčby.

Seznam odborné literatury:

[1] VOKURKA, Samuel, Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů, Praha: Current Media. Medicus, 2016, ISBN 978-80-88129-13-4
[2] LALLA, V. RAJESH et all., MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Cancer, May 15, 2014, p. 1453 – 1461
[3] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA, Základy radiační onkologie, ed. 1., Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s., ISBN 978-80-210-6061-6

Zadání platné do: 20.09.2019

Vedoucí: Ing. Yulia Efremova, Ph.D.

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Mukozitida dutiny ústní jako komplikace radioterapie v oblasti hlavy a krku 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. l21/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 15.05.2018

…….
podpis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat své vedoucí bakalářské práce Ing. Julia Efremove, Ph.D. za její čas, který mi věnovala při zpracování této práce, za její odborné vedení a cenné rady. Dále za poskytnuté zdroje a materiály, a především za její trpělivost a užitečné poznámky.

Abstrakt

Bakalářská práce se zabývá léčbou nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku a následně komplikacemi, které mohou vzniknout během léčby. Teoretická část obsahuje popis jednotlivých nádorových onemocnění, které se mohou vyskytnout v oblasti hlavy a krku. Jsou zde zaznamenány jejich rizikové faktory výskyt těchto onemocnění.

Dále jsou zde popsány jednotlivé léčebné modality používané při nádorových onemocněních hlavy a krku a součástí je také popis radioterapie, která je jednou z možností léčby. S ohledem na podstatu bakalářské práce je velká část teoretické práce věnována nežádoucím účinkům v oblasti hlavy a krku, které doprovázejí následnou léčbu.

Praktická část je věnována literární rešerši. Zahrnuje 13 článků o současných možnostech prevence či následné léčby orální mukozitidy ve světě. Tyto články byly vyhledávány z databáze National Center for Biotechnology Information a Web of Science. Jednotlivé články zkoumají vliv různých druhů látek, laserů a kryoterapie.

Na základě literární rešerše byla následně vypracována brožura obsahující stručný popis mukozitidy dutiny ústní jako komplikace radioterapie v oblasti hlavy a krku. Brožura je určena pro pacienty, u kterých by tato komplikace mohla vzniknout.

Klíčová slova

Radioterapie, nádory hlavy a krku, mukozitidu dutiny ústní, nežádoucí účinky, léčba.

Abstract

The bachelor thesis examines the treatment of the head and neck cancer and late complications that might arise during the treatment. The theoretical part contains a description of individual tumor diseases that can occur in the head and neck area. In this part risk factors and the occurrence of these diseases are mentioned.

In addition, there are described the individual therapeutic modalities used in the head and neck cancer, and also a description of radiotherapy, which is one of the treatment options. Considering the bachelor thesis title, a big part of the theoretical work is devoted to the side effects that accompany the follow-up treatment in the head and neck cancer.

The practical part is devoted to literature review. There are 13 articles included which examine current possibilities of prevention or subsequent treatment of the oral mucositis in the world. These articles were looked up from the National Centre for Biotechnology Information database and the Web of Science. Articles investigate the effects of different types of substances, lasers and cryotherapy.

A brochure containing a brief description of oral mucositis as a complication of head and neck radiotherapy was subsequently developed on the basis of a literature search. The brochure is designed for patients in whom this complication may arise.

Keywords

Radiotherapy, head and neck cancer, oral mucositis, side effects, treatment.

Obsah

1 Úvod 11

2 Zhoubné nádory hlavy a krku 12

2.1 Incidence a etiopatogeneze 12

2.2 Histologie 13

2.3 Regionální lymfatická oblast 13

2.4 Klinické stádium 13

3 Rozdělení nádorů 15

3.1 Nádory dutiny ústní 15

3.2 Nádory hltanu 16

3.2.1 Ústní část hltanu (orofarynx) 16

3.2.2 Hrtanová část hltanu (hypofarynx) 17

3.2.3 Nosohltan 18

3.3 Nádory hrtanu 19

3.3.1 Supraglottis 20

3.3.2 Hlasivky 20

3.3.3 Subglotis 20

3.4 Nádory slinných žláz 21

3.5 Nádory dutiny nosní a vedlejších dutin nosních 22

3.6 Nádory bez známého primárního zdroje 23

4 Léčebné modality 24

4.1 Chirurgická léčba 24

4.2 Systémová léčba 24

4.3 Radioterapie 26

4.3.1 Rozdělení radioterapie podle léčebného záměru 26
4.3.2 Rozdělení radioterapie podle polohy zdroje ionizujícího záření 27
4.3.3 Techniky radioterapie 28
4.3.4 Dávky záření a frakcionace 29
4.3.5 Algoritmus plánování 30
4.4 Biologická léčba 33
4.5 Konkomitantní chemoradioterapie 33
5 Nežádoucí účinky 34
5.1 Rozdělení nežádoucích účinků dle doby vzniku 34
5.1.1 Časné účinky 34
5.1.2 Pozdní účinky 35
5.1.3 Velmi pozdní účinky 35
5.2 Faktory ovlivňující toxicitu 36
5.3 Toleranční dávky 36
5.4 Radiační dermatitida 38
5.4.1 Akutní radiační dermatitida 38
5.4.2 Chronická radiační dermatitida 38
5.5 Defekty dutiny ústní 39
5.5.1 Poradiační mukozitida 39
5.5.2 Osteoradionekróza 43
5.5.3 Postižení slinných žláz, xerostomie 44
6 Cíl práce 45
7 Metodika 46
8 Výsledky 47

8.1 Vliv antimikrobiálních a protizánětlivých látek 47
8.2 Vliv přírodních látek 48
8.3 Vliv nízkoenergetického laseru 49
8.4 Vliv kryoterapie 50
8.5 Vliv různých typů látek 50
8.6 Brožura 51
9 Diskuze 53
10 Závěr 56
11 Seznam použitých zkratek 57
12 Seznam použité literatury 59
13 Seznamu použitých tabulek 63

1 ÚVOD

Zhoubné nádory v oblasti hlavy a krku reprezentují v České republice nezanedbatelné procento, které každým rokem stoupá. Muži nad 50 let jsou tímto onemocněním postiženi častěji než ženy. I přes kvalitní diagnostické zobrazovací metody je velká část nádorových novotvarů diagnostikována až v pokročilém stádiu, protože první příznaky se dají lehce zaměnit s nepříliš závažným zdravotním problémem. Pozdní diagnóza značně zhoršuje léčebné výsledky a celkovou prognózu. Léčba zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku si i přes všechny pokroky v oblasti radioterapie nese svá úskalí v podobě nežádoucích účinků, které jsou kolikrát nevyhnutelné. ORL oblast je z anatomického hlediska složitá a nachází se zde spousta kritických struktur, které se musí zohlednit při plánování léčby. Díky moderní technice IMRT jsou tyto kritické orgány podstatně více šetřeny, ale v některých případech se akutním či chronickým reakcím nelze vyhnout. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím efektem při zevním ozáření je mukozitida dutiny ústní, kterou trpí až 75 % ozařovaných pacientů. [1] [7] [10]

Bakalářská práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části jsou popsány jednotlivé anatomické lokality, které mohou být nádorovou infiltrací postiženy, rizikové faktory a výskyt nádorového onemocnění, léčebné modality a nežádoucí účinky radioterapie. Zvláštní pozornost je věnována nežádoucím účinkům radioterapie, kde se zaměřuji především na problematiku poradiační mukozitidy dutiny ústní a komplikací, které jí doprovázejí.

Praktické části se věnuji především léčebným možnostem mukozitidy dutiny ústní jak u nás, tak i ve světě. Na základě rešerše vypracuji brožuru, kde budou stručné informace pro pacienty o mukozitidě dutiny ústní, její léčbě a prevenci.

2 ZHOUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU

Maligní tumory, které postihují oblast hlavy a krku jsou dány anatomickým umístěním a týkají se především oblasti ústní dutiny, rtů, jazyka, nosní dutiny a vedlejších dutin nosních, hltanu (nazofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu), hrtanu, slinných žláz, ale i štítné žlázy, kůže v dané oblasti, ucha a očnice. Nádory hlavy a krku obvykle metastazují lymfatickou cestou, méně pak hematogenní cestou. [3]

2.1 Incidence a etiopatogeneze

Ve světě reprezentují maligní tumory hlavy a krku 5 – 6 % z celkového počtu zhoubných nádorů. V České republice je incidence o něco nižší, pohybuje se kolem 2 – 3 %. Ženy jsou oproti mužům postiženy tímto onemocněním zhruba 2 – 8krát méně a nejčastěji jsou postiženy osoby starší 50 let. Výskyt nádorového onemocnění hlavy a krku je také ovlivněn geografickým umístěním. Nejnižší výskyt je v severských zemích, zejména ve Švédsku. Nejvyšší potom ve Francii, kde jsou malignity hlavy a krku stejně frekventované jako nádorové onemocnění plic. Tyto hodnoty se však každý rok neustále mění. [1] [4]

Etiopatogeneze je multifaktoriální. **Kouření** je jedním z nejzávažnějších faktorů, které přispívá ke vzniku nádorového onemocnění. Spalováním tabáku vzniká dehet, který je považován za hlavního strůjce nádorového onemocnění. Dehet obsahuje až pět tisíc chemických sloučenin, z nichž 98 je považováno za rizikové karcinogeny.

Při kouření dochází k mechanickému i tepelnému dráždění sliznice a k zúžení cév, které je zapříčiněno nikotinem, což může vést ke vzniku zhoubných změn. Pasivní kuřáctví patří také mezi závažné faktory, kdy nekuřáci v nevětraných zakouřených prostorách vdechují vzduch s tabákovými karcinogeny. Karcinogenní účinky byly prokázány i u marihuany, kdy **marihuanový kouř** obsahuje až o 70 % více rakovinotvorných látek než kouř tabákový. Další důležitým činitelem je **alkohol**, který se při nadměrném užívání značně podílí na vzniku nádorových novotvarů a redukuje schopnost organizmu odolávat karcinogenům. Při současném abúzu tabáku a alkoholu se riziko ještě zvyšuje, jejich kombinace zapříčiňuje více než 80 % nádorů hrtanu a dutiny ústní. Mezi **další činitele** se řadí např. UV i ionizující záření, průmyslové a dopravní výpary, karcinogeny v potravinách a nedostatečná hygiena ústní dutiny. Svůj podíl zde má i imunodeficience, onkogenní viry (papilomaviry – HPV), nedostatek vitamínů (A, C, E). Důležitou roli hrají i vnitřní faktory pod které spadá dědičnost, rasa, věk, hormonální i pohlavní vlivy. [1] [2] [4] [7]

2.2 Histologie

Z hlediska histologie se nádory hlavy a krku řadí mezi velice heterogenní skupinu. **Spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom** (SCC) je z histologického hlediska nejvíce rozšířenou formou nádorů hlavy a krku. Vychází z epitelu polykacích, horních cest dýchacích a tvoří až 90 % všech novotvarů. Dalším typem nádoru, který se vyskytuje v oblasti hlavy a krku je karcinom vycházející ze žlázového epitelu (**adenokarcinom**). Pro slinné žlázy jsou typické adenoidně-cystické a mukoepidermoidní karcinomy. Dále se v oblasti hlavy a krku vyskytují neuroendokrinní karcinomy, maligní melanomy, lymfoepiteliální karcinomy, lymfomy, sarkomy atd. [1] [7]

2.3 Regionální lymfatická oblast

Nádory nemetastazují pouze mízní, ale i krevní cestou, která je méně častá a vyskytuje se spíše v pozdních stádiích. Karcinom pyrifomního sinu a karcinom nosohltanu patří mezi nejrizikovější nádory z hlediska metastazování mízní cestou. Důležité je také zohlednit terapeutický postup, který byl využit pro léčbu primárního tumoru. Většina metastatických postižení je léčena stejnou metodou jako primární tumor. Využíváme jak léčby chirurgické, kdy jsou metastázy řešeny krční disekcí tak i léčby nechirurgické. [1] [4] [7]

2.4 Klinické stádium

Klasifikace TNM je důležitým aspektem při určování prognózy a následném zajištění odpovídající léčby. Klasifikace TNM je ukazatelem rozsahu nádoru, postižení regionálních uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Rozsah nádoru se značí písmenem T a dělí se na TX, **T0 – 4**, Tis. TX označuje situaci, kdy primární tumor nelze hodnotit. T0 se uvádí za předpokladu, že nejsou žádné viditelné známky primárního tumoru. **T1 – 4** je specifická pro danou lokalitu, zvyšující se číslo určuje velikost rozsahu primárního tumoru. Tis nám vyjadřuje karcinom in situ, což jsou karcinomy v počátečních fázích, které jsou vztaženy pouze na epitelovou složku tkáně, a tudíž nejsou prozatím schopny metastazovat. Regionální mízní uzliny značíme písmenem N, kdy N může nabývat hodnot NX a **N0 – 3**. Pokud regionální lymfatické uzliny není možné hodnotit označují se NX. N0 vyjadřuje, že lymfatické uzliny jsou bez přítomnosti metastáz. N1 se používá tehdy, je-li přítomna metastáza v jedné stejnostranné lymfatické uzlině maximálně do 3 cm. N2 je pro metastatické postižení jedné nebo více lymfatických uzlin v rozměru od 3 – 6 cm a pokud je postižena jedna nebo více lymfatických uzlin metastázami větších než 6 cm používá se označení N3.

Vzdálené metastázy mají označení M. MX, když vzdálené metastázy nelze hodnotit. M0, bez známek vzdálených metastáz a M1 značí přítomnost těchto metastáz. [3] [4] [5]

3 ROZDĚLENÍ NÁDORŮ

Nádory postihující oblast hlavy a krku tvoří skupina nádorů, kterou sice spojuje anatomická lokalizace, ale z hlediska histologie a biologického chování se jedná o dosti heterogenní skupinu. I přes kvalitní diagnostické metody a nijak komplikovanou diagnostiku je valná většina nádorových postižení hlavy a krku odhalena až v pokročilém stádiu. Výskyt nádorových onemocnění v této oblasti každým rokem stoupá, zejména výskyt nádorů dutiny ústní a orofaryngu. Léčba nádorů hlavy a krku se skládá s chirurgické i nechirurgické léčby (RT, CHT, biologická léčba). Léčebné metody se dají i navzájem kombinovat, což zlepšuje léčebné výsledky, ale v některých případech může dojít k prohloubení nežádoucích efektů. Tyto nežádoucí účinky mají negativní dopad na kvalitu pacientova života a v horších případech můžou končit i fatálně. [7]

3.1 Nádory dutiny ústní

Nádory postihující tuto oblast jsou mnohdy na pohled snadno viditelné. Vyvolávají pocit cizího tělesa a způsobují bolest, která je lokalizována v dutině ústní. Mezi další symptomy patří zápach či krvácení z úst. [4]

Nádory dutiny ústní se rozlišují dle anatomických oblasti, které dělíme na zhoubné nádory horního a dolního rtu, jazyka, spodiny ústní, patra a sliznice dutiny ústní. Nejčastěji vyskytujícím nádorem je spinocelulární karcinom, vzácněji může tkáně dutiny ústní postihnout adenokarcinom, lymfom, melanom či sarkom. Melanom je tvořen pigmentovými buňkami, může se tvořit na kůži i sliznici, má rychlou progresi a velký sklon k metastazování krevní i mízní cestou. Sarkom se od karcinomu odlišuje tím, že místo z epitelu vychází z pojivové tkáně. [1] [2] [3]

Chirurgická léčba je primární volbou jak u časných, tak u pokročilých stádií. Radioterapie má sice v počátečních fázích onemocnění obdobné výsledky, ale je doprovázena řadou nežádoucích efektů (mukozitida, suchost v ústech). Radioterapii lze provést formou zevního ozáření, brachyterapie nebo jejich spojením. Brachyterapii lze využít u nádorů rtů, prvních dvou třetin jazyka a spodiny ústní dutiny. Pro pokročilá stádia nádorů, která zasahují pouze lokálně se využívá chirurgický zákrok s následnou radioterapii a pro tento typ nádorů je nejefektivnější. Léčba pokročilých stádií sebou nese řadu negativních aspektů, kterým se pacient nevyhne u chirurgické ani u nechirurgické léčby. Tyto následky jsou značně

omezující a pacient může být odkázán na příjem potravy pomocí hadičky, která je skrz břišní stěnu zavedena do žaludku (perkutánní endoskopická gastrostomie). Konkomitantní chemoradioterapie nebo akcelerovaná radioterapie se využívá k léčbě neoperovatelných a značně pokročilých nádorů za předpokladu, že zdravotní stav pacienta je této léčbě únosný. V případě paliativní léčby se nejvíce uplatňuje radioterapie, která se snaží akutní nežádoucí účinky snížit na co nejmenší možnou míru. [1] [3] [7]

3.2 Nádory hltanu

Mezi hlavní příznaky nádorového postižení hltanu patří nepříjemný, hmatný a často bolestivý útvar lokalizovaný v oblasti krku. Je zde přítomna dysfagie nebo nemocný také trpí bolestí při polykání. Metody léčení závisí na lokalizaci, rozsahu nádoru, jeho histopatologických vlastnostech, zdravotním stavu pacienta a jeho preferencích. [4] [7]

3.2.1 Ústní část hltanu (orofarynx)

Orofarynx zahrnuje [1] [3]:

- kořen jazyka;
- valleculae epiglotticae – párová jamka mezi laterální a střední slizniční řasou jazyka;
- mandle, fossae tonsillares (trojúhelníková jamka, kde je uložena patrová mandle), patrové oblouky, glossotonzilární rýhy;
- zadní stěna orofaryngu;
- měkké patro.

V počáteční fázi nádorového onemocnění se nevyskytují žádné určité příznaky naopak se tyto projevy dají snadno zaměnit se zánětlivým onemocněním. Nádory v této oblasti jsou rizikové pro pacienty s dlouhodobým a nadměrným užívaní tabáku a alkoholu. Mezi klasický projev patří bolestivost a problémy při polykání a pocit cizího tělesa. Dále se nárůst nádorové masy projevuje zápachem z úst, nesrozumitelnou mluvou a žvýkacími problémy. Nejčastěji bývá nepostižena patrová mandle nejméně pak kořen jazyka a jedná se až v 90 % o spinocelulární karcinomy. [7]

Léčba počátečního stadia se odvíjí podle umístění primárního nádoru. Chirurgický výkon je vhodný u malých lézí měkkého patra, mandlí a patrových oblouků. Pokud je postižen kořen jazyka je preferována spíše nechirurgická léčba. Při progresi onemocnění je upřednostňována

radioterapie doplněná chemoterapií či biologickou léčbou, jako alternativa se dá využít alterovaná radioterapie. Radioterapie využívá techniku IMRT, která se v oblasti ORL stává standardem. Konkomitantní chemoradioterapie je z hlediska toxicity pro určité pacienty neúnosná a je možné nahradit radioterapií kombinovanou cetuximabem. Správná volba léčby závisí nejen na lokalizaci a pokročilosti onemocnění, ale i na hloubce infiltrace, typu nádoru a zdali je nádor operabilní či nikoliv. Důležité je také zohlednit celkový zdravotní stav pacienta a jeho preference. [7]

Pětileté přežití u nádorů postihující ústní část hltanu je v rozmezí 40 – 65 %. Léčba pokročilých fází onemocnění sebou nese řadu komplikací. U chirurgické léčby se vyskytují funkční poruchy řeči a polykání. V případě radioterapie se v ozařované oblasti objevují otoky a zarudnutí a je přítomna mukozitida, která je doprovázena řadou komplikací. Pacienti mají problémy s příjmem potravy, proto se u nich zavádí PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie), což značně snižuje kvalitu jejich života. K návratu onemocnění dochází nejčastěji do dvou let po ukončení léčbě, a tak je důležité dodržovat kontroly stanovené lékařem. [7]

3.2.2 Hrtanová část hltanu (hypofarynx)

V naprosté většině případů se jedná o dlaždicobuněčný karcinom (95 %). Typické je šíření metastáz mízní cestou. Nejčastěji jsou postiženy uzliny při karcinomu pyriformního sinu, nejméně potom u karcinomu postkrikoidní oblasti. Karcinom piriformního sinu představuje 65 – 85 % případů nádorového onemocnění hypofaryngu v Evropě a USA. Postižení postkrikoidní oblasti se z geografického hlediska značně liší a průměrné zastoupení je kolem 5 – 15 %. [1] [3] [7]

Hypofarynx zahrnuje [1] [3]:

- postkrikoidní oblast – oblast pod prstencovou chrupavkou;
- piriformní sinus – párová vkleslina mezi stěnou hrtanu a hltanem;
- zadní a boční stěny.

Mezi první příznaky patří ztížené a bolestivé polykaní. Bolest při polykání často vystřeluje až do ucha na postižené straně. S progresí onemocnění se u nemocných objevuje chrapot, dušnost a také se prohlubují polykací obtíže. Kvůli bolestem při polykání pacient málo jí

a snižuje se jeho tělesná hmotnost. Správná volba léčby závisí na umístění a velikosti primárního nádoru. [7]

Časné formy lze řešit jak chirurgickým zákrokem, tak radioterapií. Radioterapie je preferována v případech, kdy operace není schopná zajistit funkčnost orgánu. Pooperační radioterapie je indikována při výskytu rizikových činitelů a lze jí doplnit konkomitantní chemoterapií. Chirurgický zákrok se v drtivé většině případů neobejde bez trvalých následků (nevratná ztráta hlasu). Cílem léčby je zajistit nejvyšší možnou lokální kontrolu onemocnění a zároveň dostatečnou kvalitu pacientova života. Proto se v těchto případech přistupuje k radioterapii, která může být doplněna indukční či konkomitantní chemoterapií. [7]

Hlavním problém tohoto typu nádorového onemocnění je pozdní detekce, kdy jsou pouze 2 % případů zachycena v počátečním stádiu. Dále se tyto nádory vyznačují vysokou agresivitou a častým metastazováním. Průměrně se pětileté přežití pohybuje okolo 30 %. Závažným faktorem je také přítomnost nežádoucích účinků při radioterapii. Klasickým projevem je akutní mukozitida, xerostomie a radiační poškození kůže. V případě nádorového postižení hypofaryngu je nezbytné zajistit výživu pomocí PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) nebo klasické gastrostomie. [7]

3.2.3 Nosohltan

Nádorové postižení nosohltanu bývá často objeveno až při značné progresi, jelikož se dá lehce zaměnit se záněty horních dýchacích cest. Jako první se při nádorovém postižení nosohltanu mohou objevit nebolestivé zvětšené krční uzliny. Prvním závažným příznakem, který by se neměl podceňovat je jednostranné krvácení z nosu, obstrukce nosu či nedoslýchavost. Při progresi onemocnění dochází k poškození hlavových nervů, což způsobuje značné neurologické potíže. Dále se může individuálně vyskytovat bolest hlavy nebo bolest v krku. [4] [7]

Nejčastěji se vyskytující zhoubný nádor v oblasti nosohltanu je dlaždicobuněčný karcinom. Dále se objevují anaplastické karcinomy, adenoidně cystické karcinom, lymfomy a vzácněji sarkomy. Jelikož je nosohltan bohatě lymfaticky zásoben, je vysoká pravděpodobnost, že budou postiženy lymfatické uzliny. Nádory nosohltanu se oproti jiným nádorům hlavy a krku vyznačují vyšší radiosenzitivitou a chemosenzitivitou a dochází u nich k metastazování do vzdálených orgánů jako jsou například kosti, játra, plíce. [1] [3]

Mezi základní diagnostické postupy patří endoskopie s odebráním části vzorku k histologickému posouzení. CT vyšetření s kontrastní látkou je základem pro určení rozsahu onemocnění. [7]

Chirurgické řešení tumorů nosohltanu je obtížné z důvodu špatného přístupu, a proto se chirurgie využívá spíše při odstraňování spádových uzlin. Nechirurgická léčba, která zahrnuje především radioterapii a chemoterapii má zde hlavní úlohu. V počátečních fázích onemocnění se volí primárně radioterapie, která dosahuje lokální kontroly po ukončení terapie až v 90 %. Radioterapie je volena formou zevního ozáření – teleradioterapie. Kvůli těsné blízkosti kritických struktur se nejčastěji volí technika IMRT nebo IMAT. Při progresi onemocnění se k radioterapii přidává chemoterapie, která riziko návratu onemocnění značně snižuje, ale naopak dochází k prohloubení nežádoucích účinků. Konkomitantní chemoradioterapie může být doplněna následnou chemoterapií, ale tato metoda dle klinických studií není nutná. Dále se dá využít indukční chemoterapie, která má u některých pacientů pozitivní výsledky, naopak u některých pacientů nebyl přínos prokázán. Samostatná chemoterapie se volí u pacientů s metastázami a je možné jí doplnit paliativním ozářením pro zmírnění příznaků. [7]

3.3 Nádory hrtanu

Nádory hrtanu tvoří nehomogenní skupinu s rozdílným klinickým chováním. 95 % těchto nádorů představují keratinizující karcinomy, zbytek tvoří adenokarcinomy, sarkomy, neuroendokrinní nádory a jiné. Problémy s polykáním a pocit cizího tělesa se obvykle vyskytuje u nádoru postihující oblast nad hlasivkami. Chraptění je typické pro začáteční fáze karcinomu hlasivek. Nádory postihující oblast pod hlasivkami jsou dlouho asymptomatické. Při progresi onemocnění se dostavují polykací potíže, bolest při polykání, dušnost, bolest v hrtanu a vykašlávání sputa s obsahem krve. [3] [4] [6] [7]

Hrtan zahrnuje [3]:

- supraglottis – do této skupiny spadá epiglottis, nepravé hlasivkové vazy, aryepiglotické řasy, infrahyoidní epiglottis;
- glottis – hlasivkové vazy, přední a zadní komisura;
- subglottis – oblast pod hlasivkovými vazy.

3.3.1 Supraglottis

Nádory, které postihují oblast nad hlasivkami jsou obvykle agresivnější než nádory hlasivek, a také mají větší sklon k metastazování mízní cestou. V počáteční fázi onemocnění se volí chirurgická léčba či radioterapie, která má obdobné léčebné výsledky. Radioterapii doplněnou konkomitantní chemoterapií či biologickou léčbou volíme u lokálně pokročilých nádorů, které nelze operovat. U velmi pokročilých nádorů je indikována paliativní radioterapie. Adjuvantní radioterapie je indikována při pozitivních okrajích, šíření nádoru do okolí či postižení měkkých tkání. [3] [6] [7]

3.3.2 Hlasivky

Nádory hlasivek jsou nejpočetnější a tvoří až 2/3 všech nádorových novotvarů hrtanu. Jsou dobře diferenciované, z lokálního hlediska méně agresivní a díky jejich minimální mízní drenáži v počátečních fázích zřídka metastazují. Počáteční stádia jsou řešena z pravidla kurativní radioterapií. Při progresi onemocnění je snaha o zachování funkčnosti hrtanu, čehož docílíme prostřednictvím radioterapie, popřípadě konkomitantní chemoradioterapie. U velmi pokročilého neoperovatelného stádia onemocnění je léčba přizpůsobena celkovému stavu pacienta a rozsahu nádoru. Využívá se samostatná radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie i indukční systémová léčba. V případě paliativní léčby je možné zvážit radioterapii i chemoterapii. [1] [3] [6] [7]

3.3.3 Subglotis

Nádorové novotvary v této oblasti jsou poměrně vzácné. Velká část nádorů, které postihují oblast pod hlasivkami je zachycena až v pozdní fázi, což má negativní dopad na následnou léčbu. Standartní léčbou bývá chirurgický zákrok, obvykle doplněn radioterapií nebo konkomitantní chemoradioterapií. Samostatná konkomitantní chemoradioterapie je indikována, pokud nádor nelze operovat. [1] [3]

Pětileté přežití se podstatně liší a v prognóze hraje velkou roli umístění nádoru a rozsah onemocnění. Důležité je pravidelně absolvovat lékařské prohlídky, jelikož k návratu onemocnění dochází zhruba v 90 %. Tabulka 1 ukazuje procentuální pětileté přežívání dle AJCC (American Joint Committee on Cancer). [7]

Tabulka 1 Pětileté přežití sublokalit nádorového postižení hrtanu [7]

Stadium TNM	Glotis	Supraglotis	Subglotis
I	90 %	59 %	65 %
II	74 %	59 %	56 %
III	56 %	53 %	47 %
IV	44 %	34 %	32 %

3.4 Nádory slinných žláz

Nádory slinných žláz jsou zhoubné i nezhoubné povahy a projevují se ve formě pomalu rostoucích nebolestivých ložisek, které mají různou tvrdost a velikost. Tyto zduřeniny se tvoří pod sliznicí nebo uvnitř žlázového parenchymu. V dutině ústní se nachází tři velké slinné žlázy (příušní, podčelistní a podjazyková) a velké množství malých slinných žlázek (500 – 1000). Nejčastěji je postižena příušní žláza (90 %) méně pak podčelistní (9 %) a podjazyková [2] [4] [7]

Při diagnostice se uplatňuje nejvíce ultrazvuk, který je ve většině případů plně dostačující. CT vyšetření je indikováno v případě, že ultrazvuk nebyl schopen zajistit dostatečné informace, pro zhodnocení velikosti a rozsahu nádoru a také kvůli vyloučení/potvrzení šíření nádoru do okolních struktur. Magnetická rezonance je vhodnou alternativou pro CT vyšetření. [7]

Radikální chirurgická operace je primární volbou u většiny nádorů postihující slinné žlázy. Chirurgický výkon lze doplnit adjuvantní radioterapií, ta zlepšuje lokoregionální kontrolu onemocnění a také snižuje pravděpodobnost návratu onemocnění. Léčba zářením, popřípadě systémová léčba je indikována u lokálně pokročilých tumorů, které nelze operovat. Radioterapie se u nádorů slinných žláz často aplikuje až po provedení chirurgického zákroku, ale je využívána i jako samostatná léčebná metoda. Paliativní radioterapie je indikována v případě velmi pokročilého onemocnění a celkově špatného zdravotního stavu pacienta. Mezi další možnosti léčby patří léčba neutrony či protony a také biologická léčba má zde svojí roli. [1] [3] [7]

Nádory, které postihují slinné žlázy jsou rozmanité a jejich prognóza značně závisí na histologickém typu nádoru, ale i na umístění a pokročilosti onemocnění. Pokud jsou postiženy malé slinné žlázy je prognóza horší, než je tomu u velkých slinných žláz. V tabulce 2 je přehled pětiletého přežívání nádorů velkých slinných žláz podle AJCC. [7]

Tabulka 2 Pětileté přežívání tumorů velkých slinných žláz [7]

Stadium	Pětileté přežití (%)
I	91
II	75
III	65
IV	39

3.5 Nádory dutiny nosní a vedlejších dutin nosních

Nádory vedlejších dutin nosních a dutiny nosní jsou poměrně vzácné. Nádory, které postihují tuto oblast jsou různorodé a patří sem jak nádory zhoubné, nezhoubné tak i nádory s nejistou biologickou povahou. Dlaždicobuněčný karcinom je nejrozšířenějším útvarem a zaujímá 27,8 – 92 % všech zhoubných novotvarů nosu a vedlejších dutin nosních. Spinocelulární karcinom postihuje ve většině případů čelistní dutiny a je častěji diagnostikován u můžu nad 60 let. [7]

Nádory vycházející z vedlejších dutin nosních bývají dlouho bez příznaků, a proto jsou zachyceny až v pokročilejší fázi. Klasickým projevem je krvácení z nosu bez zjevné příčiny a ztížená jednostranná průchodnost dutiny nosní. Mezi další projevy, které by neměli být brány na lehkou váhu patří nadměrná tvorba sekretu a otoky. Při progresi onemocnění může mít pacient problémy s viděním, individuálně se objevuje bolest hlavy, problémy s čichem, zapáchající sekret vytékající z nosu a mnoho dalších. [1] [4] [7]

V počátečních stadiích je ve většině případu zvolen chirurgický zákrok, který je často doplněn následnou radioterapií. Radioterapie není primární volbou u časných stadií kvůli těsné blízkosti kritických struktur. Samostatná radioterapie není tak účinná jako operace s následnou radioterapií, ale u pacientů, kde nelze provést chirurgický výkon je radioterapie

vhodnou alternativou. Pokud jsou přítomny vzdálené metastázy, je indikována chemoterapie, která může být doplněná paliativním ozářením pro zmírnění příznaků. [7]

3.6 Nádory bez známého primárního zdroje

U 1 – 5 % malignit v oblasti hlavy a krku není známo primární ložisko. Jedná se nejčastěji o metastatické postižení krčních uzlin. U pacienta se zvětšenou lymfatickou uzlinou je důležité provést punkci nebo chirurgické odstranění postižené mízní uzliny. Pokud biopsie prokáže metastázu dlaždicového nebo anaplastického nádoru, primární zdroj by mohl vycházet z patrových mandlí, nazofaryngu, kořene jazyka a hypofaryngu. Jeli metastáza adenokarcinomového původu mohly by být postiženy slinné žlázy, štítná žláza, prsa, plíce nebo trávicí trakt. Mezi základní vyšetřovací metody, které slouží k objasnění primárního zdroje patří vyšetření ORL oblasti a endoskopie, CT hlavy a krku případně MRI, PET či hybridní systémy. Dále sem patří rentgenový snímek plic a ultrazvuk dutiny břišní. Pokud není primární ložisko nádorového onemocnění nalezeno ani po těchto vyšetřeních, je zahájena léčba, která obnáší disekci postižený uzlin, kurativní radioterapii nebo kombinaci chirurgického zákroku a radioterapie. [1] [4]

V České republice představují nádorová onemocnění hlavy a krku 2 – 3 % všech nádorových novotvarů. Každým rokem počet nově diagnostikovaných případů stoupá a vzhledem k časté pozdní detekci je i počet úmrtí stále nezanedbatelný. Nejčastěji diagnostikovanými nádory v oblasti hlavy a krku jsou zhoubné nádory rtu a dutiny ústní (29,3 %), zhoubné nádory hrtanu (26,5 %) a hltanu (orofarynx – 24,3 %, hypofarynx – 7,9 %). Dále se objevují zhoubné nádory slinných žláz (5,8 %), zhoubné nádory dutiny nosní a vedlejších dutin nosních a zhoubné nádory nosohltanu. V poslední době je významný nárůst nádorů dutiny ústní a orofaryngu. [7]

4 LÉČEBNÉ MODALITY

Dobře zvolená léčebná strategie je značně ovlivněna umístěním primárního nádoru, histologickým složením, absencí nebo naopak výskytem vzdálených či regionálních metastáz, zdravotním stavem a věkem pacienta a přítomností přidružených onemocnění. Důležité je také zohlednit jaké léčebné metodě dává pacient přednost. Terapie musí být pokaždé individuálně přizpůsobena danému pacientovi. Základ léčby nádorů v oblasti hlavy a krku je chirurgická i nechirurgická léčba. V případě nechirurgické léčby se jedná především o systémovou léčbu, léčbu ionizujícím zářením a biologickou léčbu. Jednotlivé terapeutické postupy lze využívat samostatně, ale v dnešní době dochází k daleko lepším výsledkům díky kombinaci těchto metod. Dále v textu budou jednotlivé léčebné modality stručně popsány. [1] [3] [7]

4.1 Chirurgická léčba

Samostatný chirurgický zákrok je u většiny nádorů nejvhodnějším řešením mimo pokročilejší fáze onemocnění. Chirurgická léčba se nejvíce uplatňuje jako léčba kurativní, tedy se záměrem úplného odstranění tumoru. Kurativní léčba se kromě úplné a šetrné likvidace nádoru také zaměřuje na odstranění postižených uzlin. Při odstraňování tumoru musíme zohlednit i jeho mikroskopické šíření, proto se mimo samostatnou nádorovou masu odebírá i bezpečnostní lem zdravých struktur. Při chirurgické léčbě s kurativním záměrem musí být výkon radikální, zároveň musí být šetrný k zachování funkčnosti orgánů a nemělo by docházet k zvyšování operačních komplikací. Chirurgie má své postavení i v paliativní léčbě, kde je hlavním záměrem zmírnění obtíží. Paliativní chirurgie je využívána zřídka a uplatňuje se u pacientů, kterým nelze radikálně odstranit tumor či metastázy a za předpokladu, že není žádná šetrnější léčba. [7]

4.2 Systémová léčba

Začlenění systémové léčby do léčebných metod nádorů hlavy a krku je otázkou posledních dvou dekád. Chemoterapie se dlouho využívala pouze v případě paliativní léčby, ale postupně se její uplatnění v léčbě nádorových onemocnění hlavy a krku rozšiřovalo. V dnešní době je chemoterapie využívána nejen jako paliativní léčba u recidivujících a metastatických onemocnění, ale je indikována i v případě lokálně pokročilých operabilních i inoperabilních nádorů. Chemoterapie je také součástí tzv. záchovných protokolů. [7]

Při chemoterapii se využívají chemické sloučeniny. Tyto látky způsobí buněčnou smrt nebo poškodí buňky natolik, že nejsou schopné se dále dělit, což může způsobit úbytek nádoru. Poškozování se bohužel netýká pouze nádorových buněk, ale i těch zdravých. Tumory mají rozličnou senzitivitu na daná cytostatika, proto je důležité zvolit vhodné chemoterapeutikum a jeho aplikaci. [3] [8]

Systémovou léčbu lze využít samostatně, v kombinaci s radioterapií či biologickou léčbou pooperačně a indukčně. V následující tabulce jsou vypsány některé druhy indikací systémové léčby. [7]

Tabulka 3 Indikace systémové léčby [7]

Indikace	Léčba
pozitivní resekční okraje, extrakapsulární a perineurální šíření, angio/lymfangioinvaze	chirurgická resekce + adjuvantní CHT/RT
karcinom hypofaryngu při zachování hltanu	2 – 3 cykly indukce + RT/chirurgie
lokálně pokročilý neresekabilní tumor	konkomitantní CHTRT, alterovaná RT, RT + biologická léčba, indukce + RT/RT + CHT
recidivující a metastatické onemocnění	CHT + RT
CHT – chemoterapie; RT – radioterapie; CHTRT – chemoradioterapie	

Indukční chemoterapie je založená na aplikaci více cyklů cytostatik u pacientů, kteří zatím neprošli žádnou jinou léčbou. Po ukončení systémové léčby se zhodnotí výsledný účinek terapie a pacient je předán k další léčbě (chirurgie, radioterapie). Po skončení indukční chemoterapie by teoreticky mělo dojít k zásadnímu úbytku primární nádorové masy a eventuálně i eliminaci vzdálených metastáz. Indukční chemoterapie je vhodná u pacientů v dobrém zdravotním stavu, kterým bylo diagnostikováno rozsáhlé nádorové postižení hltanu, orofaryngu, hypofaryngu. [7]

Paliativní chemoterapie je vhodná u pokročilých, recidivujících nádorových onemocnění, u vzdálených metastáz a u tumorů, které nejsou jinak léčebně řešitelné. Záměrem této léčby je zmenšení příznaků onemocnění a zpomalit růst nádoru, každopádně chemoterapie nevedla k zásadnímu prodloužení života. [7]

Při užití chemoterapie je potřeba zohlednit kontraindikace, které znemožňují užití této léčebné metody a u kterých by mohlo dojít k závažnému postižení pacienta. Těhotenství a laktace patří mezi základní kontraindikace. Dalším důležitým aspektem je zvýšená citlivost pacienta na jistý druh cytostatika. Chemoterapie způsobuje i řadu nežádoucích účinku jako např. útlum krvetvorby, kožní změny, slizniční reakce (mukozitida) a další. Pokud je systémová léčba aplikována současně s radioterapií, dochází k zásadnímu prohloubení nežádoucích účinků. [8] [7]

4.3 Radioterapie

Radioterapie patří mezi jednu ze základních metod léčby maligních tumorů. Tato metoda využívá ionizující záření, respektive jeho letální účinek. Nádorové buňky, které jsou ozářeny mají oproti zdravým tkáním nižší regenerační schopnost, čehož využívají frakcionační schémata. Celková dávka je rozdělena do jednotlivých frakcí, kdy je aplikována nižší dávka obvykle během 6 – 7 týdnů. Před zahájením léčby nádorového postižení hlavy a krku radioterapií je nutné určit rozsah onemocnění, provést sanaci chrupu, vzhledem k velké pravděpodobnosti slizniční reakce a zajistit výživu pacientovi (PEG, klasická gastrostomie). [7]

4.3.1 Rozdělení radioterapie podle léčebného záměru

Radioterapii lze provádět s kurativní i paliativní záměrem. Dále se využívá neoadjuvantní, adjuvantní a intraoperační radioterapie. [7]

Smyslem **kurativní radioterapie** u nádorů hlavy a krku je úplné vyléčení pacienta bez nutnosti následného zatěžujícího chirurgického zákroku. Časná stádia dlaždicobuněčného karcinomu lze léčit pouze radioterapií u pokročilých stadií se k radioterapii přidává chemoterapie či cílená biologická léčba anebo lze provést úpravu frakcionačních schémat (hyperfrakcionace, akcelerace). [7]

Paliativní léčba má u všech léčebných metod stejný cíl, zmírnit obtíže, které způsobuje nádorové onemocnění. Primárně se nesnaží o vyléčení nemoci ale o zlepšení místní kontroly a o prodloužení života pacienta. Paliativní ozáření bere v potaz celkový stav pacienta, proto je většinou dávka rozdělena do méně frakcí, popřípadě pouze do jedné. Paliativní radioterapie se indikuje především u neoperovatelných a poměrně radiosenzitivních nádorů (nádory slinných žláz), ale svojí roli má i v akutních případech, kdy hrozí syndrom komprese míchy nebo syndrom horní duté žíly. [7]

Neoadjuvantní radioterapie způsobí úbytek nádorové masy, což umožní následnou operaci nebo značně zlepší její podmínky. Chirurgický výkon se provádí od šesti do osmi týdnů po ozáření. Dříve byla neoadjuvantní radioterapie standartní léčebnou metodou nádorového onemocnění krku, v dnešní době je indikována výhradně individuálně. **Adjuvantní radioterapie** (**zajišťovací**) má za cíl zlikvidovat mikroskopické zbytky nádorového onemocnění. Pooperační radioterapie je zahájena do 4 – 8 týdnů od výkonu a u místně pokročilých tumorů se dá kombinovat s konkomitantní chemoterapií. Při **intraoperační radioterapii** je dodána jednorázová dávka přímo do lůžka tumoru během operace, ale tento druh radioterapie se při léčbě tumorů hlavy a krku nevyužívá. [7]

4.3.2 Rozdělení radioterapie podle polohy zdroje ionizujícího záření

V Radioterapii rozlišujeme **zevní ozáření** (**teleradioterapie – teleterapie**), kdy se zdroj záření nachází v určité vzdálenosti od těla pacienta (obvykle 100 cm) a vnitřní ozáření (**brachyterapie**), při kterém je zdroj záření uložen v těsné blízkosti tumoru. Tyto dvě metody se využívají jak samostatně, tak i ve vzájemné kombinaci. [7]

Lineární urychlovač je základní terapeutický přístroj pro nádory hlavy a krku a produkuje fotonové a elektronové záření o různých energiích. Hlavice lineárního urychlovače obsahuje vícelistový kolimátor (MLC), který umožňuje individuálně modulovat svazek záření. Pacient leží na ozařovacím stole a do správně ozařovací polohy je nastaven pomocí zaměřovacích laserů. Lineární urychlovač je dále vybaven verifikačním systémem pro ověřování polohy pacienta v 2D či 3D projekci a může obsahovat i zařízení, které umožňuje sledovat dýchací pohyby pacienta (4D radioterapie). Mezi další možnosti ozařování patří např. cyberknife, tomoterapie, laksellův gama nůž, protonová terapie, terapeutický rentgenový přístroj. [7]

Brachyterapie je nedílnou součástí léčebné strategie tumorů v oblasti hlavy a krku. Při této metodě jsme schopni aplikovat vysoké dávky a zároveň zajistit maximální šetření okolních struktur. Vnitřní ozáření se v dnešní době nejčastěji aplikuje u primárních tumorů rtu a jazyka. Dříve se využívala i jako boost u nádorů nosohltanu. Brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR) a s pulzním dávkovým příkonem (PDR) při užití automatického afterloadingu je standardním postupem. [3] [8] [7]

4.3.3 Techniky radioterapie

Díky moderním technikám jsme schopni dodat vyšší dávku do cílového objemu a zároveň snížit poškození zdravých struktur, což vede k výrazně nižší toxicitě a lepšímu léčebnému výsledku. V dnešní době je standardem při ozařování nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku trojrozměrná konformní radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou a radioterapie řízená obrazem.

Trojrozměrná konformní radioterapie (**3D – CRT – conformal radiotherapy**) je technika, která pomocí vykrývacích bloků nebo MLC tvaruje ozařovací pole podle nerovnoměrnému tvaru cílového objemu. Základem pro tuto techniku je plánovací CT vyšetření, bez kterého by nemohla být provedena. 3D – CRT umožňuje aplikaci vyšší dávky do cílového objemu při současném větším šetření zdravých tkání. [8] [7]

Další možností je **radioterapie s modulovanou intenzitou** (**IMRT – intensity modulated radiotherapy**), která umožňuje nejenom přizpůsobovat ozařovací pole nepravidelnému cílovému objemu, ale i modulovat intenzitu svazku, což zdokonaluje jak dávkovou distribuci, tak i šetření okolních struktur a umožňuje rozdílné rozložení dávky v cílovém objemu. IMRT se dá provádět pomocí techniky spet and shoot (statická metoda) a sliding windows (dynamická metoda). Pomocí IMRT techniky se dosáhlo značných dozimetrických výhod především u ozařování nádorů nosu a vedlejších dutin nosních, které bylo prakticky nemožné homogenně ozářit, aniž by nebyly současně ozářeny i rizikové orgány. Dále jsou značně šetřeny i velké slinné žlázy, takže riziko pozdní xerostomie je podstatně nižší. [7]

Nadstavbou IMRT je **technika intensity modulated arc therapy** (**IMAT**), kde je pohyb lamel kolimátoru doplněn o rotaci ramene urychlovače. Tato technika u nádorů v oblasti hlavy a krku značně snižuje ozařovací čas, a to až trojnásobně. [7]

Radioterapie řízená obrazem (**IGRT – image guided radiotherapy**), zajišťuje správnou ozařovací polohu pacienta a kontroluje jednotlivé odchylky (změna polohy, náplň orgánů, dýchací pohyby, váhový úbytek) před či během vlastního ozařovaní, čímž značně zvyšuje přesnost ozáření. Přesnější nastavení pacienta umožnuje zmenšení bezpečnostních lemů, což ve k většímu šetření zdravých tkání. Je řada IGRT technik, které se liší zobrazovací technikou a postupy [3] [7]

4.3.4 Dávky záření a frakcionace

Dávku a frakcionaci určuje lékař. Mezi užívané frakcionačními režimy pro léčbu nádorů hlavy a krku patří normofrakcionace, hyperfrakcionace, hypofrakcionace a akcelerovaná frakcionace (konkomitantní boost a simultání integrovaný boost) (tab. 4) [7]

Tabulka 4 Přehled frakcionačních schémat pro nádory hlavy a krku [7]

Režim	Počet frakcí	Dávka na frakci (Gy)	Celková dávka (Gy)	Celková doba radioterapie
normofrakcionace	35	2	70	7 týdnů
hyperfrakcionace	68	1,2	81,6	7 týdnů
hypofrakcionace	10	3	30	2 týdny
	5	6		3 týdny
konkomitantní boost	30 a 12*	1,8 a 1,5 *	72	6 týdnů
* 30 frakcí po 1,8 Gy, od 18. ozařovacího dne je přidána 2. frakce – 12 frakcí po 1,5 Gy				

Při **standartní frakcionaci** (normofrakcionaci) je pacient ozařován každý pracovní den dávkou 1 × 2 Gy po dobu 7 týdnů. Při normofrakcionaci se využívá technika shrinking field při které dochází k postupnému zmenšování polí. Standartní frakcionace je základem pro všechny další frakcionační schémata, která jsou s normofrakcionací srovnávány z hlediska času i biologického účinku. [7]

Nejvíce účinné schéma pro léčbu nádorových onemocnění hlavy a krku je **hyperfrakcionace**. Při hyperfrakcionaci je celková doba léčby zachována, dávka je snížena a je aplikována dvakrát denně s minimálním odstupem 6 hodin. Nevýhodou hyperfrakcionace je vyšší míra akutních nežádoucích účinků. [3] [7] [9]

Celkovou dobu léčby lze zkrátit tzv. **akcelerovanými schématy** do kterých spadá **simultání integrovaný boost** (SIB) a **konkomitantní boost**. Základním principem SIB je zvýšení jednotlivé i celkové dávky v části ozařovaného objemu, kde je největší riziko recidivy (tumor, lůžko tumoru) a zbývající část objemu je ozářena původní dávkou. U konkomitantního boostu dochází ke skloubení jak akcelerace, tak i hyperfrakcionace. Základním principem konkomitantního boostu je přidáním v druhé polovině léčby další frakci, která ozařuje menší objem. Samozřejmě i u tohoto schématu je nutné dodržet dostatečný časový interval mezi jednotlivými frakcemi (8 hodin). [3] [7]

V případě paliativní radioterapie se volí **hypofrakcionace**, při které je aplikována vyšší jednotlivá dávka, ale celková doba je značně zkrácena. U hypofrakcionace se využívá nejčastěji v paliativní léčbě, kde je sice větší pozdní toxicita, ale u léčby s paliativním záměrem je tento aspekt zanedbatelný. [7]

4.3.5 Algoritmus plánování

Algoritmus plánování radioterapie je rozdělen do jednotlivých kroků, které na sebe navazují. Jako první se provádí fixace pacienta s lokalizací cílových objemů, následně je provedeno plánovací CT vyšetření. Snímky z plánovacího CT jsou převedeny do plánovacího systému pro vytvoření trojrozměrné rekonstrukce. V 3D rekonstrukci je zakreslen obrys těla pacienta a obrys kostních struktur, cílové objemy a kritické orgány. Na základě takto zakreslených struktur se vytváří ozařovací plán, který je následně optimalizován. Poté proběhne simulace, při které se kontroluje správnost plánu a posledním krokem je verifikace léčby a vlastní ozáření. [3]

Správná poloha pacienta je důležitým aspektem pro správné provedení léčby. Pacient je položen na zádech, hlavu má lehce zakloněnou a uloženou ve fixační kolébce, ruce jsou volně podél těla. Správnou, stálou, a hlavně reprodukovatelnou polohu pacienta zajišťují **fixační pomůcky**. Pro nádorové postižení hlavy a krku se využívá pětibodová fixační maska. Ta je vyrobena z termoplastického materiálu, který po ponoření do teplé vodní lázně změkne a je

individuálně tvarován na těle pacienta. Následně jsou na fixační masce zakresleny tři linie, které definují pacientovu polohu v prostoru a slouží ke srovnání. Fixace a poloha pacienta se provádí standardně na simulátoru (rentgenový a CT simulátor). [3] [7]

Při plánovacím CT má pacient nasazenou fixační masku a leží ve stejné poloze jako na simulátoru. Rozsah CT vyšetření je zhruba kraniálně od očnic a kaudálně sahá k nadklíčkům. Rozsah CT vyšetření je prováděn individuálně dle rozsahu nádoru. Při CT vyšetření je aplikována kontrastní látka a řezy jsou vzdálené 3 mm. Pokud nemocnice disponuje CT simulátorem následuje plánovací vyšetření hned po zakreslení, což vede k úspoře času a snížení rizika chyb, které mohou nastat při opětovné fixaci. **Cílové objemy** lékař zakresluje do trojrozměrné rekonstrukce, která vznikla ze snímků plánovacího CT. Cílové objemy se dělí do tří hlavních skupin. [3] [7]

- **GTV** (gross tumor volume) – nádorový objem, viditelný (pohled, diagnostické metody) nebo hmatatelný nádor a patologické uzliny;
- **CTV** (clinical target volume) – GTV + lem zahrnující mikroskopické šíření tumoru, dle stupně rizika onemocnění rozlišujeme 2 – 3 CVT;
- **PTV** (planning target volume) – CTV + 5 – 8 mm lem (pohyb vnitřních orgánů, chyby nastavení).

Mimo cílové objemy se zakreslují i **kritické orgány**, ty mají své limitní dávky, které nesmějí překročit, jinak riziko akutních, a hlavně pozdních nežádoucích účinků rapidně stoupá. Tyto limitní dávky jsou uvedeny v tabulce 5. Po zakreslení cílových objemů a kritických orgánů lékař stanoví celkovou dávku a vhodné frakcionační schéma (viz. 4.3.4). [7]

Tabulka 5 Limitní dávky pro jednotlivé orgány v oblasti hlavy a krku [7]

čočka	$D_{max} < 12$ Gy	**chiasma**	$D_{max} \leq 54$ Gy
oční koule	$D_{mean} < 35$ Gy	**dolní čelist**	$D_{max} \leq 70$ Gy
mícha + lem	$D_{max} \leq 50$ Gy	**příušní žláza**	$D_{mean} \leq 26$ Gy
mozkový kmen	1/3 < 60 Gy, 2/3 < 50 Gy	**čelistní kloub**	$D_{max} \leq 60$ Gy
mícha	$D_{max} \leq 45$ Gy	**hrtan**	$D_{mean} < 45$ Gy
optický nerv	$D_{max} \leq 54$ Gy	**dutina ústní**	$D_{mean} < 40$ Gy
D_{max} – maximální dávka v orgánu, D_{mean} – střední dávka v orgánu			

Při **tvorbě ozařovacího plánu** se stanoví celková dávka a jednotlivý počet frakcí, nejvhodnější ozařovací technika a následně se vypočte rozložení dávky jak v cílovém objemu, tak i v rizikových orgánech. Při tvorbě plánu se obvykle vytvoří několik variant, které jsou následně porovnány pomocí dávkově objemových histogramů (DVH). DVH graficky znázorňuje dávku v cílových objemech i kritických orgánech. [3] [7]

Do ozařovače jsou odeslány data jak ze simulátoru, tak i z plánovacího systému a díky tomu jsou zadané parametry automaticky nastaveny a **ozáření** začíná ve chvíli, kdy všechny parametry souhlasí. Délka ozařování je vyjádřena v monitorovacích jednotkách (MU). U prvního ozáření se provádí kontrola správnosti a přesnosti nastavení pomocí 2D či 3D snímků. Tyto snímky z ozařovny jsou porovnány se snímky z plánovacího CT a následně je vyhodnocena míra případné odchylky (online, offline). Každé pracoviště má toleranční limity těchto odchylek a při překročení jsou podle závažnosti upravovány. Díky online vyhodnocení získáme údaje, které jsou potřebné k bezprostřední korekci polohy a tyto snímky se pořizují před ozářením. Při offline vyhodnocení nedochází k okamžité úpravě, ale je pořízen určitý počet snímků, u kterých je následně provedena analýza výskytu náhodných a systematických chyb. Ozařovací plány jsou tvořeny individuálně pro každého pacienta, proto je důležité

během celého ozařovacího procesu nezaměnit identitu pacienta, dodržovat jeho správné nastavení u užívat vhodné fixační pomůcky. [3]

4.4 Biologická léčba

V případě biologické léčby se využívají látky, které přímo působí proti strukturám nádorových tkání. Růst dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je dán epidermálním růstovým faktorem (EGF). Spinocelulární karcinomy jsou charakteristické velkou expresí receptoru EGF (EGFR). Biologická léčba tedy využívá látky (cetuximab), které jsou schopny tyto receptory blokovat a zamezit tak nádorovému růstu. Biologická léčba se kombinuje nejčastěji s radioterapií a chemoterapií. [7]

4.5 Konkomitantní chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je kombinací chemoterapie a radioterapie, kdy aplikace probíhá současně. Původním záměrem pro využití této léčebné metody byly inoperabní nádory v lokálně pokročilém stádiu. Tato kombinace metod umožňuje zachovat funkci daného orgánu a také dochází ke zlepšení lokální kontroly a celkového přežití. U chemoterapie při podání cytostatik dochází k systémovému účinku a potenciaci radioterapie, takže terapeutický účinek je vetší než by jenom u jedné z modalit. Při této metodě dochází i k značně vyšší toxicitě zdravých tkání, proto musí být patřičně zdůvodněna a je aplikována pouze na specializovaných pracovištích za předpokladu, že její přínos bude větší, než by byl při využití pouze samostatné radioterapie či chemoterapie. Komplikace omezují pacientův život a snižují jeho kvalitu, proto je snaha omezit tyto nežádoucí účinky na minimální možnou úroveň. Toho docílíme individuálním výběrem vyhovujícího cytostatika, správnou ozařovací technikou a vhodnou frakcionací. [3] [8] [7]

5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Léčba ionizujícím zářením se i přes všechny modernizace neobejde bez jisté míry poškození zdravých tkání. Poškození, které vzniklo zářením se projevuje v různém časovém odstupu. Některé nežádoucí účinky se projevují už během léčby, jiné se objevují až po ukončení léčby v rozmezí týdnů až několika let. Závažnost účinků je ovlivněna celkovou i jednotlivou dávkou, velikostí cílového objemu a frakcionací. Při kombinaci systémové léčby a radioterapie se nežádoucí účinky značně prohlubují, proto je důležité zohlednit i celkový zdravotní stav pacienta. Další faktory, které ovlivňují vznik nežádoucích účinků budou popsány dále v textu. Nežádoucí účinky mohou být **systémové** či **lokální** a dle doby vzniku se rozlišují na **časné** (akutní), **pozdní** (chronické) a **velmi pozdní**. Systémové účinky mají nespecifické projevy jako nevolnost, únava, nechutenství či psychické změny a k těmto účinkům dochází při velkoobjemovém ozařování, zejména v oblasti břicha. Lokální reakce jsou typické pro danou ozařovanou oblast. [3] [8] [7]

5.1 Rozdělení nežádoucích účinků dle doby vzniku

5.1.1 Časné účinky

Pro časné nežádoucí účinky je charakteristický výskyt během léčby až několik týdnů po ukončení terapie. Časné změny postihují tkáně s rychle proliferujícími buňkami. Nejvýznamnější změny jsou na kůži, sliznici a u hematopoetického systému. Pro tkáně s rychle proliferujícími buňkami je typické časté buněčné dělení kmenových buněk, ze kterých následně vznikají diferencované funkční buňky. K akutní reakci dochází v případě ztráty funkčních diferencovaných buněk a její intenzita a trvání jsou ovlivněny rychlostí, s jakou jsou doplněny kmenové a následně diferencované funkční buňky. Ve většině případů se jedná o vratné změny, které pacienta v dalším životě nijak neomezují. Jedna z nejzávažnějších akutních reakcí v oblasti hlavy a krku je poradiační mukozitida dutiny ústní. Orální mukozitida vzniká na základě ozáření zdravé sliznice a vyskytuje se u většiny ozařovaných pacientů, značně omezuje kvalitu jejich života a z horším případě může mít i fatální následky. Reakce, které vznikají na sliznici snižují její obranyschopnost, proto se v dutině ústní může objevit bakteriální, virové či kvasinkové onemocnění. V oblasti hlavy a krku se mezi akutní změny dále řadí radiační dermatitida, porucha chuti, tvorba vazkých hlenů a porucha polykání a tyto příznaky mohou dále zapříčinit nevolnost či zvracení. Ve 4 – 5 týdnů terapie se akutní potíže spojené s ozářením značně zhoršují, kůže se začíná

olupovat, dále se zhoršuje polykání a v některých případech dochází až k úplné zástavě produkce slin. [1] [3] [8] [7]

5.1.2 Pozdní účinky

Chronické změny se vyskytují ve tkáních s pomalu se proliferujícími buňkami. Chronické změny nejčastěji postihují podkožní tkáň, ledviny, srdce, mozek, játra, plíce nebo svaly. K obnově kmenových buněk těchto tkání dochází pomalu nebo vůbec a jedná se o flexibilní typ tkáně. Kmenové buňky jsou sice poškozeny hned po ozáření, ale ke klinickému projevu dochází až po několika měsících vzhledem k pomalé obnově. Změny mohou být různého charakteru a to např. atrofie, nekrózy, fibrózy nebo poškození mikrovaskulatury. Pozdní změny jsou v mnoha případech nevratné a negativně ovlivňují kvalitu pacientova života. K jejich výskytu dochází v rozmezí několika měsíců až let po ukončení léčby. Mohou se vyskytovat pigmentové změny na pokožce, teleangiektázie (nahromadění rozšířených drobných krevních cév a kapilár), snížená produkce slin až xerostomie, trvalé poruchy chuti, potíže s polykáním až stenóza jícnu. Pozdními účinky je ovlivněna i štítná žláza, kdy dochází ke snížení hormonální funkce. Mezi pozdní projevy patří taky otoky krku a obličeje, únava, oční zákal a fibróza kostní dřeně. Obávanou pozdní komplikací je postradiační poškození míchy, která je dnes vzhledem k velkému pokroku v oblasti radioterapie raritní. [7]

5.1.3 Velmi pozdní účinky

Velmi pozdní změny jsou způsobené především mutací somatických buněk, které mohou zapříčinit vznik sekundárních malignit. Velmi pozdní účinky se objevují během několika let po ukončení radioterapie. Použití radioterapie v dětském věku je nutné zvažovat, jelikož dochází k zásadnímu vývoji orgánů a tkání. Na vzniku sekundárních malignit se právě značně podílí věk pacienta. Sekundární malignity se objevují buďto časně (do tří let), kdy je nejčastěji diagnostikováno hematologické nádorové postižení anebo pozdně (deset let a více), kdy se jedná spíše o solitární tumory. [1] [3] [7]

5.2 Faktory ovlivňující toxicitu

Závažnost, riziko a rozsah radiační toxicity ovlivňuje řada faktorů [3] [8]:

- frakcionační schéma;
- ozařovací technika;
- druh a energie záření;
- aplikace radioprotektivních či radiopotenciačních látek;
- velikost ozářeného objemu zdravé tkáně a dodané dávky;
- funkční uspořádání orgánů (paralelní, sériový);
- biologické faktory – věk pacienta, individuální citlivost na ionizující záření, přidružené nemoci.

Akutní ale i pozdní toxicita je závislá na volbě frakcionačního schématu. Chronické nežádoucí účinky ovlivňuje dávka na frakci, naopak u akutních účinků hraje vetší roli celková doba léčby (počet frakcí). U hyperfrakcionačních schémat má akutní toxicita časnější nástup a její projev může být výraznější a pozdní změny jsou méně závažné. Naopak u hypofrakcionace je podstatně závažnější pozdní toxicita. [3] [8]

Dalším faktorem ovlivňující toxicitu je velikost ozářeného objemu zdravých struktur a velikosti dávky, která byla do této zdravé tkáně aplikována. Díky moderním technikám radioterapie dochází k co největšímu šetření zdravých tkání, každopádně i přes tyto modernizace nejsou zdravé tkáně nedotčeny a je důležité vzít v potaz jejich toleranci k ionizujícímu záření. [3]

Z biologických faktorů ovlivňující toxicitu je důležité zmínit citlivost organismu k ionizujícímu záření. Senzitivita je dána individuálně a je obecně známo, že dětský organismus je velice citlivý a pozdní změny můžou mít závažné následky. Někteří jedinci mohou mít i geneticky podmíněnou senzitivitu pro vznik radiačního poškození. Dále se vyšší toxicita objevuje u pacientů, kteří trpí přidruženými nemocemi (cukrovka, vysoký tlak). [3] [8]

5.3 Toleranční dávky

Jak už bylo řečeno na rozvoji nežádoucích účinků se podílí i tolerance zdravých tkání na ozáření. Jelikož při léčbě nádorového onemocnění dochází i k ozáření zdravých struktur, je důležité znát jejich toleranční dávky a funkční uspořádání. Toleranční dávky jsou

stanoveny pro jednotlivé orgány, tkáně a určují maximální dávku, která může být aplikována, aniž by došlo k nevratným morfologickým či funkčním změnám. Tolerance jednotlivých tkání a orgánů je ovlivněna citlivostí buněk a jejich úrovní reparace, kyslíkovým zásobením, předchozí léčbou a dalšími faktory, které jsou popsány výše. Rozlišujeme minimální toleranční dávku $TD_{5/5}$ a maximální toleranční dávku $TD_{50/5}$. [8]

- **Minimální toleranční dávka $TD_{5/5}$** je dávka, která při standartních ozařovacích podmínkách nezpůsobí více než 5 % vážných komplikací v průběhu pěti let po ukončení léčby.
- **Maximální toleranční dávka $TD_{50/5}$** je dávka, která při standartních ozařovacích podmínkách vede ke vzniku těžkých komplikacích u 50 % pacientů v průběhu pěti let po ukončení léčby.

V následující tabulce budou vypsány toleranční dávky pro některé orgány a tkáně v oblasti hlavy a krku. [1] [3] [8]

Tabulka 6 Toleranční hodnoty zdravých tkání [8]

Orgán	Poškození zářením	$TD_{5/5}$	$TD_{50/5}$	Ozářený objem
mícha	infarkt, nekróza	45 Gy	55 Gy	10 cm
oční čočka	katarakta	6 Gy	12 Gy	celá/část
dutina ústní	vřed, mukozitida	60 Gy	75 Gy	50 cm^2
kůže	dermatitida	55 Gy	70 Gy	100 cm^2
slinné žlázy	xerostomie	50 Gy	70 Gy	50 cm^2
štítná žláza	hypotyreóza	20 Gy	40 Gy	celá
střední ucho	otitis media	50 Gy	70 Gy	celé
vnitřní ucho	Ménièrova choroba	60 Gy	70 Gy	celé

5.4 Radiační dermatitida

V minulosti byla radiační dermatitida značně limitujícím faktorem v léčbě nádorového onemocnění, jelikož maximum dávky bylo dodáno na kůži. V dnešní době díky vysokoenergetickému záření nejsou radiační změny na kůži již tolik závažné, jelikož maximum dávky není na povrchu kůže. Rozlišujeme akutní a chronickou dermatitidu. [1]

5.4.1 Akutní radiační dermatitida

Akutní reakce se dělí podle stupně závažnosti na **erytém**, **vlhkou deskvamaci** a **časný vřed**. **Erytém** (1. stupeň) vzniká nejčastěji během 2 – 3. týdne ozařování, kůže je oteklá a začíná se olupovat. Rozlišujeme časný a pozdní erytém. Časný erytém se objevuje v prvním týdnu radioterapie a mizí po několika dnech. Pozdní erytém má vrchol mezi čtvrtým až šestým týdnem ozařování a má tendenci přecházet do hyperpigmentace. **Vlhká deskvamace** (2. stupeň) vzniká při úbytku bazálních buněk. Oteklá pokožka se začíná loupat, mohou se objevovat puchýře a mokvavé plochy, z kterých vytéká serózní sekret. Pokud se objeví **časný vřed** (3. stupeň), jedná se o nejzávažnější akutní stav, který se těžce hojí a může být často infikován. V dnešní době se už zřídka kdy vyskytuje. Pokud se chceme vyvarovat rozvoji akutních změn je třeba dodržovat obecná pravidla. Základem je ochrana kůže před mechanickými, fyzikálními a chemickými vlivy. Dále je důležité zvýšit hygienu v postižené oblasti, holit se pouze elektrickým strojkem a užívat indiferentní masti. [1] [3] [8]

5.4.2 Chronická radiační dermatitida

Chronické změny kůže obvykle vznikají z 2. či 3. stupně akutní dermatitidy, mohou se ale objevit bez předchozích akutních změn. Objevují se po zhojení časných reakcí nebo až po určitém časovém odstupu (měsíce, roky). Mezi chronické změny patří tvrdnutí podkožního vaziva, ztráta ochlupení, teleangiektázie, hyperpigmentace, atrofie kůže a fibróza. Kůže bývá sušší, šupinatá a smrštěná. V průběhu 5 – 10 let se může objevit i chronický vřed. Ke ztrátě vlasů a ochlupení dochází již po třech týdnech radioterapie o změnách nevratných mluvíme v případě, kdy vlasy nezačnou růst do tři měsíců od ukončení léčby. Ireverzibilní ztráta vlasů bývá zpravidla po jednorázové dávce 17,5 Gy. [1] [3] [8]

Tabulka 7 Nežádoucí účinky kůže a jejich léčba [3]

		Ošetření
akutní změny	suchá deskvamace	promašťování pokožky (sádlo, olivový olej, panthenolové masti, bílá vazelína)
	vlhká deskvamace	obklady (borová voda, bylinné odvary, mastný tyl), gelové chlazení
pozdní změny	atrofie	lokální promazávání (krémy s vit. E), Apipanten (regeneruje, zvláčňuje a zabraňuje vysoušení), Mepiform (změkčuje jizvy)
	fibróza	
	teleangiektázie	
	změny pigmentace	
	suchost	

5.5 Defekty dutiny ústní

Změny způsobené nechirurgickou léčbou v dutině ústí patří mezi jedny z nejzávažnějších v celé ORL oblasti. Dělíme je podobně jako u ostatních postižených tkání a orgánů na akutní a chronické. Mezi akutní projevy se řadí především mukozitida dutiny ústní, infekční stomatitida, poruchy chuti a následně ztížené polykání. Mezi chronické změny řadíme xerostomii, kazivost chrupu, fibrózu, osteoradionekrózu a tyto změny bývají často nevratné. [10]

5.5.1 Poradiační mukozitida

Mukozitidu můžeme charakterizovat jako lokální postižení sliznice a podslizničního vaziva. Orální mukozitida je závažnou komplikací a vyskytuje se u pacientů podstupujících radioterapii či chemoterapii (současně či samostatně) v oblasti hlavy a krku. Mukozitida se řadí mezi častou komplikaci, která se vyskytuje až u 75 % ozařovaných pacientů. Mukozitida dutiny ústní značně snižuje kvalitu života pacienta a zvyšuje riziko infekčních komplikací, což má negativní dopad na léčbu. [10] [13]

Mukozitida dutiny ústní se manifestuje mnoha projevy. Jako první lze v dutině ústní pozorovat prosáknutí sliznice a její zarudnutí. Dále se objevují defekty kryté bílou či žlutou pablánou a atrofie. Se zhoršující se mukozitidou dochází k obnažení nervových zakončení. Sliznice se stává křehkou a je náchylná ke vzniku infekce. U těžkých mukozitid vznikají bolestivé defekty, které mohou krvácet. [10] [12]

První projevy na sliznici se začínají objevovat kolem druhého týdne, kdy je dosaženo dávky 20 Gy a s pokračující léčbou se následně zhoršují. Zhojení sliznice bývá v odstupu několika týdnů po ozáření v rozmezí 4 – 6 týdnů, v případě ulcerace bývá hojení delší, a to přibližně 2 – 3 měsíce. [10]

První fáze neboli **iniciace** probíhá od aplikace chemoterapeutika či radiačního záření až po dobu 2 dnů, při které dochází k přímému poškození DNA epiteliálních buněk a k následné apoptóze v bazální slizniční vrstvě, k apoptóze endotelií a fibroblastů v podslizničním vazivu. [10] [11]

Následuje **Up-regulace/signální fáze,** kdy dochází k aktivaci transkripčních faktorů, které zvyšují tvorbu protizánětlivých cytokinů podílejících se na dalším poškozování tkáně. Také se aktivují enzymy, které hydrolyzují buněčné membrány. [10] [11]

V období 2 – 10 dnů jsou biologické změny v epitelu a submukóze intenzivnější, díky zvyšující se produkci cytokinů. Celistvost sliznic ještě není porušena, ale může docházet k výskytu erytému v dutině ústní. V této fázi mluvíme o **signalizaci či amplfikaci.** [10] [11]

V období 10 – 15 dnů od zahájení léčby dochází k kompletnímu poškození sliznice. Celistvost sliznice je narušena, tvoří se defekty, které obnažují submukózu a umožňují tak průnik infekčního agens. Následně se zvyšuje produkce cytokinů, zánětů a dochází k úplné destrukci tkáně neboli **ulceraci**. [10] [11]

Několik dní od fáze iniciace dochází k poklesu tvorby cytokinů, a naopak dochází k migraci, proliferaci a diferenciaci epitelových buněk, což vede k **hojení** slizničních defektů. Hojení je negativně ovlivněno např. mechanickým drážděním či infekcí. [10] [11]

Závažnost a rozsah mukozitidy závisí na zvolené technice radioterapie, frakcionaci, velikosti ozařovaného objemu a dalších faktorech. Dle klasifikace World Health Organization (WHO) lze hodnotit **závažnost mukozitidy** dutiny ústní do několika stupňů, viz tabulka č. 8. Dále dle NCI-CTCAE (The National Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events Institute) lze hodnotit kromě mukozitidy dutiny ústní také **komplikace** s ní související, viz tabulka č. 9. [10] [13]

Tabulka 8 Závažnost orální mukozitidy podle WHO klasifikace [10]

Stupeň	0	1	2	3	4
projevy	-	bolest a zarudnutí sliznice	slizniční defekt, lze přijímat tuhou stravu	slizniční defekt, pouze tekutá strava	slizniční defekt, nelze přijímat perorálně ani tekutiny

Tabulka 9 Hodnocení komplikací v dutině ústní a orální mukozitidy podle NCI-CTCAE [10]

Stupeň/komplikace	1	2	3	4	5
orální mukozitida (klinicky)	erytém	ložiskové ulcerace	splývavé ulcerace, drobné krvácení po trumatu	nekróza, spontánní krvácení, život ohrožující následky	úmrtí
orální mukozitida (funkčně)	bez příznaků, drobné projevy	střední potíže, bolestivost	silná bolestivost, nemožnost příjmu potravy p.o.	život ohrožující následky	úmrtí

Tabulka 9 Hodnocení komplikací v dutině ústní a orální mukozitidy podle NCI-CTCAE (pokračování)

Stupeň/komplikace	1	2	3	4	5
krvácení z DÚ	mírné	střední potíže, vyžadující lékařské ošetření	potřeba transfúzí, nutnost intervence	život ohrožující následky, nutná intervence	úmrtí
suchost v DÚ	vazké sliny bez zhoršení příjmu potravy, produkce slin > 0,2 ml/min	zhoršení p.o. příjmu, lubrikace, měkká či tekutá strava nutná, produkce slin 0,1 – 0,2 ml/min	neschopnost p.o. výživy, nutná umělá strava nebo zavedení sondy, produkce slin < 0,1 ml/min	-	-
porucha polykání	zachována schopnost přijímat normální stravu	zhoršené polykání	výrazné zhoršení polykání, nutné i.v. podání tekutiny	obstrukce, perforace	úmrtí

Prevence a léčba mukozitidy dutiny ústní se skládá z řady doporučení, dietních opatření a jiných omezení. Komplikacím po radioterapii lze do jisté míry předcházet, ale záleží na mnoha faktorech jako je zdravotní stav pacienta, druh onemocnění a léčba, kterou příliš ovlivnit nelze. Před zahájením léčby je nutné pacienta dostatečně edukovat. Je nutné provést důkladné stomatologické vyšetření či ošetření z důvodu vzniku odontogenní fokální infekce (infekce vyvolána z infekčních ložisek v dutině ústní, která může zasáhnout vzdálené orgány v těle pacienta), odstranění zubního kamene, zabroušení ostrých hran zubů a protéz, které by mohly zapříčinit další traumatizaci okolních sliznic. Důležité je dostatečně pacienty poučit

o správné ústní hygieně, ke které patří správná technika čištění zubů (Stillmanova technika), používání správných zubních pomůcek (měkký kartáček, mezizubní kartáčky) a čištění snímatelných zubních náhrad. Základní péče o dutinu ústní také zahrnuje udržování čistoty a vlhkosti sliznic pomocí pravidelných výplachů dutiny ústní, které by neměly obsahovat alkohol (individuální). Teplota a frekvence výplachů či kloktání je u každého pacienta jiná, pacient si jí určuje sám dle potřeby. Možnosti léčby jsou rozsáhlé, využívají se různé roztoky, gely, výplachy, analgetika či chlazení. Volba vhodných léčebných prostředků je individuální s ohledem na rozdílnou toleranci roztoků, sprejů nebo viskózních gelů. [10] [14]

- Roztoky, gely – Tantum verde, Caphosol, gely s kyselinou hyaluronovou, Chlohexidin, Corsodyl, RadioXar-Mucospray, GUM Hydral;
- výplachy – morfin (1 – 2%), šalvěj, fyziologický roztok;
- kryoterapie a chlazení – studená voda a tříšť, ovocné džusy (individuální);
- analgetika – cucavé pastilky s obsahem benzocainu a chlorheidinu (Hexoral, Olynhexo);
- lokální anestetika – lidocain, trimecain;
- další možnosti – amifostin, glutamin, nízkoenergetické lasery, palifermin, zinek.

Hlavním a důležitým faktorem základní prevence a účinné léčby mukozitidy je správný přístup pacienta. Bez aktivního přístupu pacienta jsou následky a průběh onemocnění vždy závažnější. [10] [14]

5.5.2 Osteoradionekróza

V případě, že radioterapie byla cílena na oblast hlavy a krku, může docházet ke vzniku osteoradionekróze čelistí v odstupu několika let. Osteonekróza je patologické postižení čelistních kostí. Tento stav vzniká na základě poradiačního poškození cév a fibrotizace kostních cév. Následně dochází ke kostní nekróze způsobující vznik chronického zánětlivého procesu čelisti. Nejčastěji lze pozorovat obnaženou čelist s porušeným slizničním krytem v dutině ústní, ale může také dojít i k extraorálnímu obnažení. [10]

Z pohledu prevence této komplikace je nutné zvažovat indikace a časování při invazivních výkonech v dutině ústní po proběhlé radioterapii. Podstatou je vyloučení všech infekčních ložisek v čelistech a celková sanace chrupu před zahájením léčby bifosfonáty (látky používané v léčbě kostních onemocnění). Nutností je zhotovení ortopantomogramu pro rozpoznání všech patologických procesů v čelistech, a to i u pacientů

s bezzubou čelistí. Léčba je založena víceméně na prevenci, která zahrnuje sanaci všech kazů, odstranění zubního kamene, preventivní zubní péče včetně motivace pacienta a kontrola snímatelných náhrad, které by mohly traumatizovat sliznici. [10]

5.5.3 Postižení slinných žláz, xerostomie

Xerostomie neboli suchost v ústech je častým následkem radioterapie v dutině ústní zapříčiněna ozářením slinných žláz vyšší dávkou záření. Při ozáření takto vysokou dávkou dochází ke snížené produkci slin, v horším případě k úplné zástavě produkce slin. Xerostomie může být akutní či chronická. Akutní xerostomie nastupuje časně, a to již na začátku léčby a může přetrvávat i několik měsíců po léčbě. Pokud xerostomie přetrvává déle než rok po skončení léčby, bývá často ireverzibilní. [10]

Nejdříve se produkce slin mění kvalitou, později kvantitou. V dutině ústní převažuje sekrece serózní, kterou nejvíce zajišťuje příušní slinná žláza, později se tato sekrece mění na mucinózní, jejímž zdrojem jsou podčelistní slinné žlázy. Pacient tento stav vnímá jako lepivá ústa, obtížně se mu rozmělňuje strava a trpí zahleněním. Následně klesá i množství vyprodukovaných slin, což zhoršuje příjem a zpracování potravy a má negativní dopad na kvalitu pacientova života. Vzhledem ke snížené produkci slin, která funguje pro dutinu ústní jako jeden z ochranných faktorů, je vyšší pravděpodobnost vzniku infekce. Dále se zvyšuje kazivost chrupu, dochází k zhoršení fragility sliznice, snižuje se možnost hojení defektů, sliznice bývají vysušené a mohou být následně traumatizovány. [10]

Ke zlepšení kvality života se využívá aplikace umělých slin, trvalé zapíjení soust či dlouhodobá výživa pomocí PEG. Vzhledem k tomu, že dochází k značnému zhoršení kvality života pacienta, je snaha co nejvíce ušetřit slinné žlázy, zejména žlázu příušní. V ozařovacím plánu jsou slinné žlázy označené jako kritické orgány a radiační dávky jsou mnohem nižší díky moderním technikám radioterapie. [10]

6 CÍL PRÁCE

Cílem bakalářské práce bylo na základě soudobých poznatků o mukozitidě dutiny ústní vypracovat brožuru, která informuje pacienty o tomto onemocnění, způsobech její léčby a možnostech prevence vzniku orální mukozitidy.

Pro dosažení cíle bakalářské práce jsem si stanovila úkoly v podobě vyhledávání vědecké literatury, která se týká prevence a léčby mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů, kteří podstupují radioterapii v oblasti hlavy a krku. Zvolené články jsem následně analyzovala.

7 METODIKA

Pro vyhledávání vědeckých publikací jsem si zvolila databáze National Center for Biotechnology Information (NCBI) a Web of Science. Publikace jsem vyhledávala dle hesel „oral mucositis“, „radiotherapy“. Ze všech filtrovaných publikací jsem zvolila pouze publikace typu systematický přehled (systematic review) a metaanalýza (meta-analysis), které byly publikovány za posledních 5 let. Systematický přehled je publikovanou studií, ve které se autoři vyhledávají dosavadní publikované i nepublikované studie, které zkoumají zvolenou otázku. Zvolená otázka je úzce a jasně zaměřená, a odpovídá určitému klinickému problému. Meta-analýza je statistické zpracování výsledků kvantitativního systematického review. Z 52 nalezených článků bylo zvoleno pouze 13, jelikož jenom v těchto článcích se zkoumala účinnost látek na prevenci a léčbu poradiační mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů podstupující radioterapii v oblasti hlavy a krku. Informaci z některých publikací jsem rovněž použila v praktické části bakalářské práce. [28]

Na základě provedené literární rešerše a porovnání této rešerše s léčbou v České republice jsem vypracovala brožuru pro onkologické pacienty, u kterých hrozí riziko poradiační orální mukozitidy, nebo u kterých již tato komplikace vznikla.

Tato brožura není určena pro lékaře, ale pro pacienty, kteří se léčí s nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku. Na základě toho brožura neobsahuje odborné výrazy, jsou v ní zahrnuty pouze základní informace, kterým by pacient měl porozumět a měl by být v jisté míře poučen o mukozitidě dutiny ústní. V brožuře je popsáno, co to vůbec mukozitida je, jak vzniká a u koho se nejčastěji vyskytuje. Dále jsou v ní obsaženy projevy mukozitidy, její možnosti léčby a jak se dá mukozitidě do jisté míry předcházet.

8 VÝSLEDKY

Mukozitida dutiny ústní stále patří mezi závažné komplikace onkologické léčby, které pacienta omezují v jeho životě, a proto je snaha najít ideální prostředek pro léčbu a prevenci orální mukozitidy. Existuje řada prostředků, které zmírňují průběh mukozitidy a bolestivost s ní spojenou. Ve světě bylo zkoumáno několik postupů týkajících se prevence a léčby mukozitidy dutiny ústní. Tyto postupy či výzkumy a jejich vliv na prevenci a léčbu mukozitidy dutiny ústní jsou popsány v následujících článkách. Na základě těchto poznatků je vytvořena brožura.

8.1 Vliv antimikrobiálních a protizánětlivých látek

Alvin Cardona a kolektiv zkoumali vliv chlorhexidinu pro prevenci a léčbu mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů. Chlorhexidin je antiseptická látka, která je součástí ústních vod či kožních dezinfekčních přípravků. Chlorhexidin obsažený v ústních vodách redukuje množství bakterií, které by mohli nepříznivě ovlivňovat léčbu mukozitidy. Bylo provedeno 12 studií, z nichž 9 bylo zahrnuto do dvou meta-analýz. Počet účastníků pohyboval od 16 do 225. Výsledky ukázaly, že užitím chlorhexidinu nebyl nijak významně snížen výskyt a ani závažnost mukozitidy dutiny ústní. Vedlejšími efekty bylo zabarvení zubů a měkkých tkání, změněné vnímání chuti a snížení regenerace kosti v dutině ústní. [16]

Deborah P. Saunder a kol. zkoumali účinek antimikrobiálních látek, anestetik a analgetik pro léčbu a prevenci mukozitidy dutiny ústní. Bylo přezkoumáno 62 dokumentů, ze kterých byl vytvořen systematický přehled. Bylo navrženo doporučení pro využití výplachu doxepinem a morfinem pro prevenci orální mukozitidy u pacientů s nádorovým postižením v oblasti hlavy a krku podstupující radioterapii. Doxepinové 0,5% ústní výplachy prokazatelně snížily bolestivost mukozitidy až na dobu 6 hodin. Užíváním ústních výplachů 2% morfinem se snížila intenzita a doba trvání orální mukozitidy. Naopak bylo vytvořeno doporučení proti užívání isegananu, suklarfátu a antibakteriálních pastilek (pastilky/pasta polymyxin–tobramycin–amphotericin B a pastilky bacitracin–clotrimazole–gentamicin). Pro jiné další látky nebyly vytvořeny pokyny z důvodu nejasných či protichůdných informací. [20]

Ourania Nicolatou-Galitis a kol. zkoumali účinnost protizánětlivých látek (benzyamin, misoprostol, immunoglobulin, kortikosteroidy atd.) při léčbě a prevenci orální mukozitidy.

Bylo přezkoumáno 41 dokumentů z kterých se potvrdilo, že užití benzyaminu v ústní vodě má pozitivní vliv na prevenci mukozitidy dutiny ústní. Naopak bylo navrhnuto doporučení proti používání misoprostolu z důvodu negativních výsledků. Některé z dalších protizánětlivých látek mělo pozitivní výsledky, ale i tak pro tyto látky nebyly vytvořeny pokyny pro klinickou praxi. Užívání protizánětlivých látek má slibné výsledky, ale je třeba provést více studií. [24]

8.2 Vliv přírodních látek

Cílem Sonii Lee bylo zjistit efekt minerálních derivátů pro zmírnění příznaků orální mukozitidy během léčby nádorového onemocnění oproti klasické léčbě či placebu. Byla provedena meta-analýza 16 studií, které zahrnovaly 1120 účastníků ve věku od 18 let do 83 let. Zkoumané minerální deriváty byly zinek, kalcium fosfát, jodovaný povidon a selen. Ve 13 studiích s celkovým počtem 958 účastníků, kteří podstupovali léčbu minerálními deriváty, byl vrchol mukozitidy o poznaní nižší než u účastníků, kteří podstupovali klasickou léčbu či dostávali placeba. Výsledky naznačují, že minerální deriváty mají pozitivní účinek při zmírnění závažnosti ústní mukozitidy během léčby nádorového onemocnění. Jeho účinek na bolest je však nejasný. [15]

Jayson L. Co a kol. zkoumali účinnost medu při léčbě, zdali snižuje závažnost a dobu trvání poradiační mukozitidy dutiny ústní u pacientů s nádorovým postižením hlavy a krku. Med má antimikrobiální, protizánětlivé, antioxidační, antimutagenní a protinádorové vlastnosti, díky kterým se již v minulosti užíval jako léčivo. Byla provedena meta-analýza 8 studií s celkovým počtem 245 účastníků. Bylo prokázáno, že med snižuje rizika přerušující léčbu, dobu trvání mukozitidy. Nebyl však prokázán vliv medu na snížení závažnosti mukozitidy dutiny ústní. Na základě výsledků bylo prokázáno, že med je prospěšný pro pacienty s nádorovým onemocněním v oblasti hlavy a krku, ale i přesto by mělo být provedeno více studií. [17]

Caitlin Sayles, PharmD a kol. sledovali vliv glutaminu, který byl podáván perorálně na prevenci mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů. Glutamin je neesenciálních aminokyselina, která má významný vliv na zajištění celistvosti sliznice. Byla provedena meta-analýza 15 studií, které zahrnovali pacienty léčené radioterapií a/nebo chemoterapií. Pozitivní vliv perorálně podávaného glutaminu byl prokázán v 11 studiích. Glutamin výrazně snížil výskyt mukozitidy 2., 3., 4. stupně, její vrchol a dobu trvání. Příznivá účinnost a nízká

toxicita glutaminu je zdůvodněním pro další randomizované placebem kontrolované studie s cílem dále zhodnotit jeho účinnost při prevenci mukozitidy u onkologických pacientů léčených radioterapií a/nebo chemoterapií. [18]

Naom Yarom a kol. přezkoumali dostupnou literaturu a definovali pokyny pro klinickou praxi pro použití přírodních látek k prevenci a léčbě orální mukozitidy. Bylo přezkoumáno celkem 49 článků. Byl zkoumám vliv zinku, vitamínů, aloe vera gelu, heřmánku, glutaminu podávaného intravenózně a dalších přírodních látek na prevenci a léčbu orální mukozitidy u onkologických pacientů. Zinek je prvek, který má vliv na správný vývoj organismu, hojení ran, chod imunitního systému a funkčnost řady enzymatických systémů. Výsledky prokazují pozitivní vliv zinku, naopak glutamin užíván intravenózně má rozdílné výsledky a jeho užití není doporučováno. Zinek značně snižoval bolestivost orální mukozitidy a její dobu trvání. Pro ostatní látky nebylo vytvořeno žádné doporučení z důvodu nedostatečných či protichůdných výsledků. [23]

8.3 Vliv nízkoenergetického laseru

Cílem Sapna Oberoi a kolektivu bylo prokázat pozitivní efekt profylaktického nízkoenergetického laseru při léčbě orální mukozitidy. Nízkoenergetické lasery mají pozitivní vliv na hojení tkání. Byla provedena meta-analýza 18 randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 1144 účastníků. Zkoumala se účinnost nízkoenergetického laseru při léčbě mukozitidy dutiny ústní v porovnání s placebem či žádnou léčbou. Bylo prokázáno, že profylaktický nízkoenergetický laser značně snižuje riziko výskytu a celkovou dobu trvání závažné mukozitidy a též snižuje i silné bolesti. Budoucí výzkum by měl stanovit optimální charakteristiku laseru a umožnit proveditelnost v klinickém prostředí. [19]

Cílem Cesar Migliorati a kol. bylo zhodnotit účinnost laseru a světelné terapie jako prevence a léčby orální mukozitidy a vytvořit pokyny pro klinickou praxi. Systematický přehled byla provedena Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology. Nové doporučení bylo vytvořeno pro nízkoenergetický laser o vlnové délce 632,8 nm k prevenci mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů, kteří podstupují radioterapii (bez konkomitantní chemoterapie). Dále byly vytvořeny pokyny pro užití nízkoenergetického laseru u pacientů

podstupující chemoterapii a transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Pro žádné další světelné zdroje nebyly vytvořeny pokyny na základě nedostatku informací. [26]

8.4 Vliv kryoterapie

Douglas E. Peterson a kol. zkoumali účinnost kryoterapie dutiny ústní pro prevenci a léčbu mukozitidy dutiny ústní u onkologických pacientů. Byly provedeny 2 meta-analýzy 22 klinických studií. Výsledky byly porovnávány s MASCC/ISOO pokyny z roku 2007. V roce 2007 bylo vydáno doporučení pro užití kryoterapie dutiny ústní k prevenci mukozitidy u pacientů, kteří podstupují systematickou léčbu s 5 - fluorouracilem a u pacientů, kteří dostávají vysokodávkovou chemoterepii melfalanem. Na základě výsledků se i nadále doporučují pokyny kryoterapie dutiny ústní k prevenci orální mukozitidy pro pacienty uživající 5 – fluorouracil a melfalan z roku 2007. [27]

8.5 Vliv různých typů látek

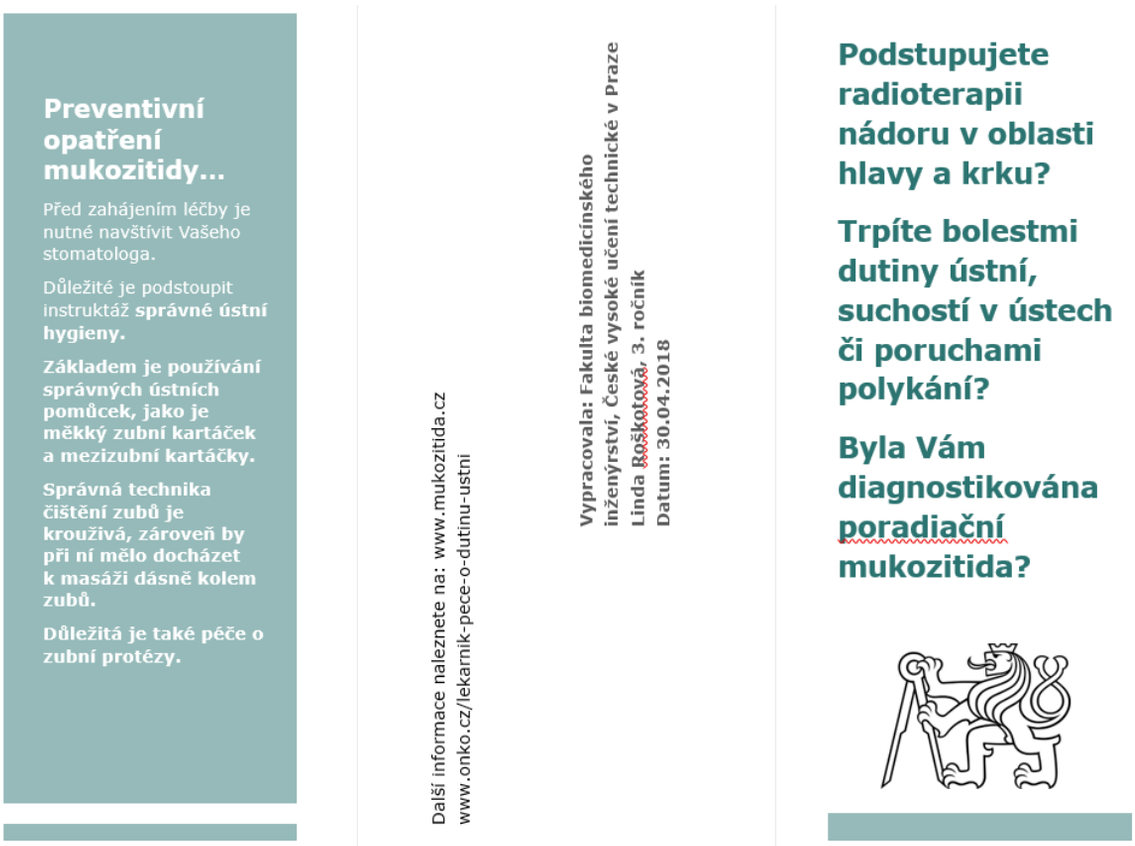
Ourania Nicolatou-Galitis a kol. zkoumali jaký měl vliv amifostin při prevenci a léčbě orální mukozitidy u onkologických pacientů. Amifostin se řádí mezi radioprotektivní látky, tedy látky, které jsou schopny potlačit aktivitu volných radikálů. Amifostin se hromadí ve velkém množství ve slinných žlázách, což podstatně snižuje výskyt časné i pozdní xerostomie. Cílem bylo vytvořit pokyny pro klinickou praxi pro užívání amifostinu. Bylo přezkoumáno 30 dokumentů a z důvodu nedostatečných informací či protichůdných výsledků nebylo možné vytvořit pokyny k užívání amifostinu v klinické praxi. [25]

Cílem Deborah B. McGuire a kol. bylo zhodnotit výzkum základní péče o dutinu ústní a aktualizovat praktické pokyny pro prevenci a léčbu orální mukozitidy u onkologických pacientů, kteří podstoupili radioterapii nebo chemoterapii. Zkoumal se vliv základní péče o dutinu ústní, užívání fyziologického roztoku, hydrogenuhličitanu sodného, ústní vody s léčivou látkou, chlorhexidinu a fosforečnanu vápenatého. Bylo přezkoumáno 52 publikovaných dokumentů, z kterých vyplývalo, že základní péče o dutinu ústní má pozitivní vliv na prevenci orální mukozitidy. Naopak užívání chlorhexidinu nemělo nijak významný vliv na prevenci orální mukozitidy. Pro ostatní možnosti vzhledem k nedostatku a/nebo protichůdným výsledkům zatím nejsou žádné jednoznačné pokyny a je třeba provést více výzkumů. [22]

Cílem článku od Siri Beier Jensen a kol. bylo analyzovat dostupnou literaturu a definovat pokyny klinické praxe pro použití následujících látek k prevenci a léčbě orální mukozitidy: alopurinol, payayor, pentoxifylin, pilokarpin, bethanechol, žvýkačka, propanthelin a tetrachlorodekaoxid (Oxoferin). Bylo přezkoumáno 32 článků a bylo navrhnuto doporučení proti užití pilokarpinu a pentoxifylinu podávaného perorálně k prevenci mukozitidy dutiny ústní během radioterapie v oblasti hlavy a krku a u pacientů, kteří podstupují vysokodávkovou chemoterapii s nebo bez celotělového ozáření před transplantací hematopoetických kmenových buněk. Na základě výsledků bylo vyhodnoceno, že žádná z použitých látek není účinná při prevenci či léčbě mukozitidy dutiny ústní. [21]

8.6 Brožura

Brožura je určená pacientům trpící poradiační mukozitidou v dutině ústní. V brožuře jsou základní informace o tom, co to vůbec orální mukozitida je, jak vzniká a kde se vyskytuje. Jsou zde popsány projevy mukozitidy v dutině ústní, její komplikace a následná léčba, která zároveň zahrnuje také preventivní opatření.



Co je poradiační mukozitida, jak vzniká a kde se vyskytuje?

Poradiační mukozitida je nejčastější nežádoucí účinek radioterapie v oblasti hlavy a krku.

Jedná se o lokální postižení slizniční a podslizniční vrstvy dutiny ústní.

Mukozitida dutiny ústní vzniká na základě ozáření zdravé sliznice ionizujícím zářením.

Vyskytuje se u většiny léčených pacientů.

Mezi rizikové skupiny paří pacienti se **zanedbanou hygienou dutiny ústní.**

Jak a kdy se mukozitida projevuje...

První příznaky se objevují už kolem 2. týdne léčby.

Projevy se liší dle závažnosti a rozsahu mukozitidy a lze je rozdělit do několika stupňů.

Stupeň	Projevy
0	-
1	Bolest a zarudnutí sliznice
2	Slizniční poranění, pacient může přijímat tuhou stravu
3	Slizniční poranění, pacient může přijímat pouze tekutou stravu
4	Slizniční poranění, pacient není schopný přijímat ani tekutiny

Komplikace poradiační mukozitidy

- suchost v ústech (xerostomie),
- porucha vnímání chuti a příjmu potravy,
- poruchy polykání (dysfagie),
- bolestivost sliznic až krvácení z dutiny ústní,
- poškození zubů.

Léčba poradiační mukozitidy

Léčba zahrnuje především prevenci a aktivní spolupráci pacienta.

K dostání jsou pro pacienty roztoky a gely, které mohou nejen ulevit od bolesti, ale zároveň snižují výskyt mukozitidy.

Ke zklidnění postižené sliznice jsou také doporučeny výplachy chladnou vodou či výplachy s léčivými přísadami.

Možnosti léčby jsou však individuální, proto je důležitá konzultace se svým stomatologem, který může doporučit i jiné metody léčby (ozáření dutiny ústní terapeutickým laserem).

9 DISKUZE

Na základě soudobých poznatků o mukozitidě dutiny ústní jsem vypracovala brožuru, která informuje pacienty o tomto onemocnění, způsobech jeho léčby a možnostech prevence vzniku orální mukozitidy.

Pro vypracování brožury jsem udělala přehled zahraniční literatury. Při zpracování jsem volila vědecké publikace z databáze National Center for Biotechnology Information (NCBI) a Web of Science, které se shodovaly s tématem prevence a léčby orální mukozitidy u onkologických pacientů podstupující radioterapii v oblasti hlavy a krku. Popisovala jsem vliv jednotlivých látek či metod na prevenci a léčbu orální mukozitidy. Jednalo se o látky jak přírodní, tak i chemické a z metod se zkoumala hlavně účinnost laseru. Snažila jsem se zjistit pozitivní i negativní vliv těchto látek či metod, zároveň jsem zjišťovala příčiny vzniku poradiační mukozitidy a do jaké míry mohou sami pacienti ovlivnit její výskyt a rozsah.

Mukozitida dutiny ústní je i v dnešní době velmi rozsáhlou komplikací, která postihuje více než 75 % pacientů, kteří podstupují radioterapii v oblasti hlavy a krku. Orální mukozitida je doprovázena řadou komplikací, které ze začátku snižují kvalitu života pacienta, pacient má problémy s příjmem potravy, snižuje se jeho tělesná hmotnost a tento stav vede až ke zhoršení léčebných výsledků. Pacient by měl být informován o tom, že při léčbě nádorového onemocnění dochází k těmto komplikacím a neměl by je brát na lehkou váhu. Neléčená mukozitida dutiny ústní může totiž končit fatálně, proto si myslím, že by její léčba měla být pro pacienta stejně tak důležitá jako léčba nádorového onemocnění. [10]

Zjišťovala jsem jaké možnosti léčby mají pacienti trpící s poradiační mukozitidou v České republice. Existuje řada léčebných možností, ale jelikož každý pacient je jiný, je důležité se poradit se svým lékařem. K dostání je mnoho prostředků, které jsou formou roztoků, výplachů, gelů, analgetik a je také možné zvolit i speciální terapii (terapie nízkoenergetickými lasery). Volba léčivých prostředků u pacientů je individuální vzhledem k rozdílné toleranci roztoků, gelů, sprejů atd. Obecně jsou doporučeny výplachy bez obsahu alkoholu pro své dráždivé účinky, však některým pacientům mohou vyhovovat. Výplachy s fyziologickým roztokem či s výtažky šalvěje mohou mít zklidňující účinky. Teplota a frekvence výplachů či kloktání je individuální a pacient by si jí měl nastavit sám podle potřeby. Pro snížení suchosti a křehkosti v dutině ústní se také využívají prostředky s kyselinou hyaluronovou. [10]

Ve světě jsou obdobné léčebné metody zaměřené na orální mukozitidu jako v České republice, ale na rozdíl od nás zde probíhá více výzkumů, které se zabývají její prevencí a léčbou. Zkoumala jsem několik článků, které se týkaly vlivu různých typů látek či léčebných metod na prevenci a léčbu orální mukozitidy u onkologických pacientů. Zjišťoval se vliv přírodních i chemických látek, ale i účinek laseru či kryoterapie.

Podle mého názoru mají velkou budoucnost při léčbě a prevenci orální mukozitidy přírodní látky. Většina pacientů, kteří trpí poradiační mukozitidou patří do skupiny starší generace, která často dává přednost právě přírodním zdrojům před uměle vyrobenými léčivými prostředky. Přírodní látky jsou snadno k dostání a pacienti k nim mají větší důvěru. Například med je obecně znám pro své léčivé účinky a jako léčivo se používá už odedávna a podle článku od Jayson L. Co a kol. med prokazatelně snižoval dobu trvání mukozitidy. Déle jsou běžné přípravky s výtažky šalvěje atd. Myslím si, že by měl být i nadále zkoumán vliv přírodních látek na prevenci a léčbu orální mukozitidy. Provedla bych více studií, které by prokázaly pozitivní vliv přírodních látek, a tak umožnily jejich zařazeni do klinické praxe. [17]

Dále měly dobré výsledky při léčbě orální mukozitidy nízkoenergetické lasery. Laserová terapie je běžná v klinické praxi a pro své dobré léčebné účinky se využívá v mnoha odvětvích. Podle zkoumaných vědeckých článků nízkoenergetické lasery významně snižovaly výskyt a dobu trvání mukozitidy, a i silné bolesti, které závažnou orální mukozitidu doprovázejí. A díky těmto pozitivním výsledkům a vzhledem k rychlosti vývoje techniky si myslím, že v budoucnu bude tento typ terapie účinný a upřednostňovaný při léčbě orální mukozitidy. [19] [26]

Ve světě se zkoumala řada dalších látek, který měly prokazatelně pozitivní vliv na léčbu a prevenci orální mukozitidy, jako např. doxepin či benzyamin užívaní ve formě ústních výplachů. Naopak chlorhexidin se ukázal jako nevyhovující i přes to, že v České republice patří mezi často užívané léčebné prostředky při rozsáhlé mukozitidě. Je zvláštní, že někde se chlorhexidin využívá jako stěžejní lék při těžké mukozitidě a jinde je zase považován za neúčinný. Proto bych tyto poznatky sjednotila, provedla bych více výzkumů týkajících se nejenom této látky a v ideálním případě bych nalezla látku účinnou ve všech směrech. [20] [24]

I přes to, že se v některých léčebných metodách se světem neshodneme, v jednom jsme za jedno a to, že prevence je stejně tak důležitá jako léčba. Hlavním faktorem přispívajícím ke vzniku mukozitidy je malhygiena. Pacienti se zanedbanou hygienou dutiny ústní mají větší předpoklad ke vzniku poradiační mukozitidy. Tito pacienti většinou nemají správné hygienické návyky, proto je důležitá jejich edukace.

Jak jsem již psala, bylo provedeno několik výzkumů zabývajících se vlivem různých léčebných látek, prostředků či metod na prevenci a léčbu orální mukozitidy, u kterých byly zjištěny jak pozitiva, tak i negativa. Podle mého názoru je však kladen malý důraz na prevenci orální mukozitidy vzhledem k hygieně dutinu ústní. Jedním z rizikových faktorů pro vznik mukozitidy dutiny ústní je nedostatečná hygiena dutiny ústní. Pacienti nemají zájem se dozvědět o správných návycích péče o dutinu ústní a díky tomu může být průběh mukozitidy rozsáhlejší a bolestivější. Vzhledem k tomu bych pacienty posílala i během léčby na pravidelné kontroly ke stomatologovi, zároveň bych doporučila návštěvy u dentální hygienistky, která by je měla dostatečně motivovat a instruovat ke správné péči o dutiny ústní. Myslím si, že by tento krok byl dalším pozitivním přínosem prevence a léčby mukozitidy dutiny ústí jako komplikace radioterapie v oblasti hlavy a krku u onkologických pacientů. [10]

10 ZÁVĚR

Na základě soudobých poznatků o léčbě a prevenci poradiační mukozitidy dutiny ústní jsem vypracovala brožuru, která informuje pacienty o tomto onemocnění, způsobech její léčby a možnostech prevence vzniku orální mukozitidy.

V teoretické části byla objasněna problematika nádorových onemocnění, výskyt onemocnění a rizikové faktory, které ovlivňují průběh onemocnění. Dále byly popsány léčebné modality a v poslední řadě nežádoucí účinky, které jsou spojené s léčbou nádorových onemocnění.

V praktické části byly vyhledávány meta-analýzy a systematické analýzy v rozsahu 5 let. V nalezených článcích byly zkoumány různé možnosti léčby a prevence orální mukozitidy u onkologických pacientů podstupujících radioterapii v oblasti hlavy a krku. Zjištěné výsledky potvrzují u některých možností léčby pozitivní výsledky, ale stále je potřeba provádět další výzkumy směřující tímto směrem a týkajících se této problematiky. Je důležité i nadále pokračovat v těchto výzkumech, jelikož stále se nepodařilo naleznout ideální látku pro léčbu orální mukozitidy.

11 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3D – CRT – trojrozměrná konformní radioterapie (Conformal Radiotherapy)

AJCC – American Joint Committee on Cancer

CT – výpočetní tomografie (Computed Tomography)

CTV – klinický cílový objem (Clinical Tagret Volume)

DNA – Deoxyribonukleová kyselina

DVH – dávkově objemový histogram (Dose Volume Histogram)

EGF – epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor)

EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru (Epidermal Growth Factor Receptor)

GTV – nádorový objem (Gross Tumor Volume)

HDR – vysoký dávkový příkon (High Dose Rate)

CHT – chemoterapie

CHTRT – chemoradioterapie

IGRT – radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy)

IMAT – Intensity Modulated Arc Therapy

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity Modulated Radiotherapy)

MLC – vícelistový kolimátor (Multileaf Collimator)

MRI – magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)

MU – monitovovací jednotka (Monitor Unit)

NCI-CTCAE – The National Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events Institute)

ORL – otorinolaryngologie

PDR – pulzní dávkový příkon (Pulsed Dose Rate)

PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie

PET – pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)

PTV – plánovací cílový objem (Planning Target Volume)

RT – radioterapie

SCC – spinocelulární karcinom (dlaždicobuněčný karcinom)

SIB – simultánní integrovaný boost

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

12 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

[2] KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. Chirurgická onkologie. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4284-7.

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

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

[5] TNM klasifikace zhoubných novotvarů: česká verze 2004. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004. ISBN 80-7280-391-3.

[6] ONDRUŠ, Dalibor. Všeobecná a špeciálna onkológia: pre poslucháčov lekárskych fakúlt. Bratislava: Vydavateľstvo UK, 2006. ISBN 80-223-2207-5.

[7] ŠLAMPA, Pavel a Pavel SMILEK. Nádory hlavy a krku: přehled diagnostiky a léčby maligních nádorů horních dýchacích a polykacích cest, hrtanu, slinných žláz a kůže. Praha: Mladá fronta, Medical services, 2016. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3743-3.

[8] BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.

[9] VOŠMIK, Milan, Miroslav. HODEK, Igor SIRÁK, Jan JANSA, Linda KAŠAOVÁ a Petr PALUSKA. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. Onkologie. 2012, 6(5), 247-251. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: http://www.onkologiecs.cz/archiv.php.

[10] VOKURKA, Samuel. Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů. Praha: Current Media, 2016. Medicus. ISBN 978-80-88129-13-4.

[11] HYNKOVÁ, Ludmila, Pavel ŠLAMPA, Renata ČERVENÁ, Tomáš NOVOTNÝ a Blažena. SYPTÁKOVÁ. Mukozitida dutiny ústní u onkologických pacientů. Remedia. 2012, 22(1), 26-30. ISSN 0862-8947.

[12] BULÁKOVÁ, Irena a Erika HAJNOVÁ FUKASOVÁ. Mukozitida dutiny ústní u onkologických pacientů. Florence. 2013, 9(3), 9-11. ISSN 1801-464X.

[13] ŠEVČÍKOVÁ, Eva. Mukozitida dutiny ústní u onkologických pacientů. In: Nové léky v onkologické praxi. 2013, s. 93-96. ISBN 978-80-905474-2-1.

[14] VOKURKA, Samuel. Mukozitida dutiny ústní a faryngu - možnosti ovlivnění bolesti. Klinická onkologie. 2011, 24(4), 278-280. ISSN 0862-495X. Dostupné také z: http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2011-08-15/.

[15] Lee (2015), Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. PeerJ3:e765; DOI 10.7717/peerj.765.

[16] Cardona A, Balouch1 A, Abdul1 MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. J Oral Pathol Med (2017). DOI: 10.1111/jop.12549.

[17] Co JL, MD; Mejia MBA, MD; Que JC, MD, Mmed; Dizon JMR, PhD. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. Published online 29 March 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/hed.24431.

[18] Sayles C, PharmD; Hickerson SC, PharmD, MS; Bhat RR, MS; Hall J, PharmD, BCNSP; Garey KW, PharmD, MS; Trivedi MV, PharmD, PhD, BCOP. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. 2015 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. DOI: 10.1177/0884533615611857.

[19] Oberoi S, Zamperlini–Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L (2014) Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic.

Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(9): e107418. doi:10.1371/journal.pone.0107418.

[20] D Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, Rao NG, Potting C, Cheng KK, Freidank A, Brennan MT, Bowen J, Dennis K, Lalla RV (2013) Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 21(11):3191–3207. doi: 10.1007/s00520-013-1871-y.

[21] S.B. Jensen, V. Jarvis, Y. Zadik, A. Barasch, A. Ariyawardana, A. Hovan, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:3223–3232. DOI 10.1007/s00520-013-1884-6.

[22] D.B. McGuire, J.S. Fulton, J. Park, C.G. Brown, M.E.P. Correa, J. Eilers, S. Elad, F. Gibson, L.K. Oberle-Edwards, J. Bowen, R.V. Lalla, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:3165–3177. DOI 10.1007/s00520-013-1942-0.

[23] Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, Zadik Y, Elad S, Bowen J, Lalla RV: Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013, 21 (11): 3209-3221. DOI 10.1007/s00520-013-1869-5.

[24] Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulias VE, Niscola P, Riesenbeck D, Stokman M, Tissing W, Yeoh E, Elad S, Lalla RV. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:3179–3189. DOI 10.1007/s00520-013-1847-y.

[25] Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulias VE, Niscola P, Riesenbeck D, Stokman M, Tissing W, Yeoh E, Elad S, Lalla RV, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:357–364. DOI 10.1007/s00520-012-1613-6.

[26] Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NNF, Schubert MM, Bowen J, Elad S (2013) Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer (2013) 21:333–341. DOI 10.1007/s00520-012-1605-6.

[27] Peterson DE Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, Mori T, Osaguona A, Weikel DS, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Assocoation of supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2013) Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. Support Care Cancer (2013) 21:327–332. DOI 10.1007/s00520-012-1562-0.

[28] KLUGAR, Miloslav. Systematická review ve zdravotnictví. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. Monografie. ISBN 978-80-244-4785-8.

13 SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 Pětileté přežití sublokalit nádorového postižení hrtanu 21
Tabulka 2 Pětileté přežívání tumorů velkých slinných žláz 22
Tabulka 3 Indikace systémové léčby 25
Tabulka 4 Přehled frakcionačních schémat pro nádory hlavy a krku 29
Tabulka 5 Limitní dávky pro jednotlivé orgány v oblasti hlavy a krku 32
Tabulka 6 Toleranční hodnoty zdravých tkání 37
Tabulka 7 Nežádoucí účinky kůže a jejich léčba 39
Tabulka 8 Závažnost orální mukozitidy podle WHO klasifikace 41
Tabulka 9 Hodnocení komplikací v dutině ústní a orální mukozitidy podle NCI-CTCAE 41