

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

Bakalářská práce

2009

Pavla Tylová

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku

Bakalářská práce

Autor: Pavla Tylová

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová Ph.D.

Datum odevzdání práce: 4.5. 2009

Abstract

Chemoradiotherapy Toxicity in Head and Neck Tumor Patients

Malignant ORL tumors represent about 5% of all malignant tumors. Especially smoking and alcohol consumption are major risk factors for tumor development. Among ORL tumors are usually classified those of oral cavity, tongue, nasal cavity, paranasal sinuses, pharynx and larynx.

A standard therapy of locally advanced tumor stages of malignant head and neck tumors (T₃, T₄, N₁₋₃, M₀) consists in surgical treatment combined with radiotherapy alone or with radiotherapy with concomitant chemotherapy. A concomitant chemotherapy seems to be the perspective strategy in the treatment of advanced head and neck carcinoma stages. The primary tumor is recommended to be irradiated by a single dose of 2 Gy up to the total dose of 60–70 Gy. In case the tumor cannot be operated, the neoadjuvant chemotherapy (chemotherapy administered before irradiation) is indicated to prolong survival. Patients with a locally advanced tumor stage (stage III) show 5-year survival in 20-50 %.

The aim of my work has been to evaluate the chemotherapy toxicity in head and neck tumor patients of the Department of Clinical and Radiation Oncology in České Budějovice and compare the toxicity data with those of the Hemato-Oncology Clinic of the University Hospital in Olomouc, the Department of Clinical and Radiation Oncology in Pardubice and the Department of Radiation and Oncology of the Faculty Hospital in Motol. I evaluated the changes in blood pictures at the beginning and the end of the treatment, mucositis induction, infections of oral and nasal cavities, the necessity of treatment interruption or early termination, supportive treatment, antibiotic coverage and infusions. I studied head and neck tumor patients of stage III who underwent chemotherapy in years 2005-2008.

Chemoradiotherapy toxicity which has been reported in professional literature does not differ from the toxicity I have found out within the group of 100 patients. The findings have been approximately comparable in tumor incidence between men and women, mucositis incidence and hematologic toxicity. There are some differences in antibiotic coverage and infusion administration among the departments.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory hlavy a krku vypracovala samostatně a použila jsem pramenů, které cituji a uvádím v příloženém seznamu literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích

Podpis.....

Na této stránce bych chtěla poděkovat MUDr. Haně Šiffnerové Ph.D. za vedení bakalářské práce, dále MUDr. Karlovi Cwiertkovi Ph.D.(FN Olomouc), MUDr. Janě Prausové Ph.D.(FN Motol), MUDr. Michaele Jirkovské (FN Motol), doc. MUDr. Jaroslavovi Vaňáskovi, CSc. (PKN) za vstřícnou spolupráci při získávání potřebných dat pacientů.

Obsah:

Úvod.....	6
1. Současný stav.....	7-17
<i>1.1 Incidence, etiologie.....</i>	<i>7-8</i>
<i>1.2 Definování chemoradioterapie.....</i>	<i>8</i>
<i>1.3 Cytostatika používaná v léčbě nádorů hlavy a krku.....</i>	<i>8-9</i>
<i>1.4 Indikace a toxicita chemoradioterapie.....</i>	<i>9-10</i>
<i>1.5 Radioprotektivní látky v léčbě nádorů hlavy a krku.....</i>	<i>10-11</i>
<i>1.6 Jednotlivé nádory v oblasti hlavy a krku.....</i>	<i>11-16</i>
<i>1.7 Hematologická toxicita.....</i>	<i>16</i>
<i>1.8 Změny na sliznicích po ozáření.....</i>	<i>17</i>
2. Cíle a hypotézy.....	18
3. Metodika.....	19
4. Výsledky.....	20-36
5. Diskuze.....	37-40
6. Závěr.....	41
7. Seznam použité literatury.....	42-43
8. Klíčová slova.....	44
9. Přílohy.....	45-46

Úvod

Mezi nádory hlavy a krku patří nádory horního dýchacího traktu, polykacích cest, slinných žláz, dále nádory vyrůstající z kůže, cév, nervů a dalších tkání. Incidence nejčastějších maligních nádorů hlavy a krku v České republice je 16,37 případů na 100 000 obyvatel (statistika 1999) ⁽⁵⁾. Nejčastěji se tyto nádory vyskytují u kuřáků a alkoholiků s nedostatečnou hygienou dutiny ústní a se špatnými dietními návyky. Přestože je většina těchto nádorů poměrně dobře klinicky vyšetřitelná, velká část nemocných přichází k lékaři až v pokročilých stádiích onemocnění. U pokročilých stadií je možné kombinovat chirurgické výkony s radioterapií a chemoterapií. Předmětem intenzivního klinického výzkumu se stává konkomitantní chemoradioterapie, což je současné podání chemo- a radioterapie. Při interakci radioterapie a chemoterapie se nelze vyhnout současnému zvýšení nežádoucích účinků na zdravé tkáně a výsledný efekt tak balancuje mezi zvýšením terapeutického účinku a toxicitou. Právě toxicitou léčby chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku se zabývá má bakalářská práce.

1. Současný stav

1.1 Incidence, etiologie

Nádory hlavy a krku představují v naší zemi 2-3% všech zhoubných nádorů, což je poněkud méně, než udávají celosvětové statistiky (5-6%). Muži onemocní nádory hlavy a krku asi 2-8krát častěji než ženy, podle údajů Národního onkologického registru je v České republice výskyt nádorů ORL oblasti u mužů 4krát častější než u žen (statistika r. 1999) Karcinom nazofaryngu se od ostatních nádorů hlavy a krku odlišuje jak epidemiologicky a etiologicky, tak chováním a léčebnými postupy. Nejzávažnějším etiologickým faktorem, který se podílí na vzniku nádorů hlavy a krku, je kouření. Na vzniku maligních změn se mohou podílet i chronické tepelné dráždění, změna pH sliznic, chronické dráždění částicemi tabáku, vazokonstrikce způsobená nikotinem apod. Druhým etiologickým činitelem je alkohol. Roli zřejmě hraje vliv konzumace alkoholu na celkový stav pacienta, především na jaterní funkce (detoxikační funkce). Mezi další etiologické faktory patří např. UV záření (karcinom rtu), ionizující záření (karcinomy slinných žláz), dopravní a průmyslové exhaláty. Na vzniku nádoru se obecně přiznává spolupodíl systémové a nutriční vyčerpanosti, imunodeficienci (HIV, snížená slizniční imunita), orogenním virům (papilomaviry, EBV), hypovitaminózám zejména z kategorie antioxidantů (A, C, E) a nepochybně i primárním genetickým alteracím (dědičná složka). Karcinomy v oblasti dutiny ústní se někdy dávají do souvislosti i s chronickou mechanickou iritací či špatnou ústní hygienou. V 90 % nádorů hlavy a krku se jedná o spinocelulární (epidermoidní) karcinom, vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest.⁽⁵⁾ Z ostatních histologických typů mohou být zastoupeny adenokarcinom, adenoidně cystický karcinom, lymfomy, sarkomy, melanomy.⁽⁸⁾ Špatně diferencované karcinomy mají větší sklon k lymfatickému metastazování, ovšem obecně histologický grading není považován za samostatný prognostický faktor. Nejčastější morfologickou formou spinocelulárního karcinomu je ulcerativní typ. Infiltrativní typ je charakterizován hlubokým infiltrativním šířením do okolních tkání.⁽⁵⁾

Kromě operace byla historicky léčbou volby radioterapie. S cílem dosáhnout lepší a trvalejší léčebné odpovědi jsou v současné době uplatňovány intenzivnější léčebné postupy jako je konkomitantní chemoradioterapie nebo užití alterovaných frakcionačních režimů radioterapie. Chemoterapie tvořila důležitou součást paliativní léčby nádorů této lokalizace. Teprve v posledních dvou desetiletích se stala rovněž integrální složkou léčby kurativní. Chemoterapie může překlenout vrozenou radiorezistenci nádorových buněk, eradikovat případné mikrometastázy, zasáhnout různé subpopulace buněk v nádoru, zabránit vzniku

radiorezistentních buněčných klonů, indukovat apoptózu, selektivně radiosenzibilizovat buňky hypoxické, inhibovat reparaci ze subletálního a potenciaálně letálního poškození DNA indukovaného zářením. Redukcí nádorové masy může zlepšit krevní zásobení a tím zvýšit účinnost radioterapie. Konkomitantní chemoradioterapie se stala novým standardním postupem v léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku, a to přesto, že optimální režim konkomitantní chemoradioterapie není znám a jeho stanovení je předmětem klinického výzkumu. ⁽⁵⁾

1.2 Definování chemoradioterapie

Při kombinovaném způsobu léčby může být chemoterapie podávána před zářením (neoadjuvantně), během záření (konkomitantně) či po ozáření (adjuvantně). Při podání cytostatik před i po ozáření mluvíme o tzv. sekvenčním (sendvičovém) způsobu kombinované terapie. Při konkomitantní chemoradioterapii se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk použitím vhodných cytostatik, která jsou aplikována v určitém časovém intervalu (15 minut až 8-48 hodin před či po ozáření nebo i kontinuálně) po určitou dobu až po celou dobu radioterapie. Tento způsob léčby je vhodný především pro léčbu lokálně pokročilých nádorů. ⁽⁴⁾

1.3 Cytostatika používaná v léčbě nádorů hlavy a krku

Nejčastěji používanými cytostatiky v léčbě nádorů hlavy a krku jsou cisplatina, karboplatina a 5-fluorouracil.

Cisplatina (Platidiam, Platinex) je cytostatikum účinkující převážně alkylačním mechanismem. Jeho zavedení do klinické praxe však pozdržely obavy před jeho nefrotoxickými účinky. Těm lze však čelit důslednou hydratací nemocného. Z nežádoucích účinků je v popředí nevolnost, úporné zvracení a ototoxicita. ⁽¹⁾ Cisplatina brzdí opravy poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření. Pokud se cisplatina přidá ke kultuře nádorových buněk před zářením, sníží se po ozáření počet přežívajících buněk významněji než při použití samostatných léčebných modalit. Míra interakcí mezi cisplatinou a zářením se může zvyšovat hypoxií. Podobný radiosenzibilizující efekt při konkomitantní chemoradioterapii je experimentálně prokázán i u analogu cisplatiny-karboplatiny. ⁽⁴⁾

Karboplatina (Cykloplatin, Paraplatin) je derivát cisplatiny s nižší nefrotoxicitou, ale poněkud výraznější hematologickou toxicitou.

5-fluorouracil (Fluorouracil)- výhodou je jeho relativně omezená toxicita ⁽¹⁾ Při aplikaci 5-fluorouracilu více než 48 hodin před zářením se radioprotekce neprojeví. Aplikace

5-fluorouracilu do 20 hodin před zářením působí významným radiosenzibilizujícím efektem. Nejvyšší potenciační účinek byl však popsán, pokud byla aplikace 5- fluorouracilu 5 minut až 8 hodin po ozáření. Vzhledem k jemu krátkému biologickému poločasu je vhodnější použití 5- fluorouracilu v kontinuálním podání v 96-až 120hodinové infuzi nebo v kontinuální intravenózní aplikaci po celou dobu ozařování. ⁽⁴⁾

Ifosfamid- Jedním ze základních cytostatik uvedených na trh koncem 50. let byl Cyklofosfamid. Analogem Cyklofosfamid je Ifosfamid. Ifosfamid se především zabudovává do kombinované cytostatické chemoterapie, především s cisplatinou, vincristinem, carboplatinou, metotrexátem, vepesidem a 5-FU. Zatímco léčebná odpověď u recidivujících a pokročilých tumorů hlavy a krku se v literatuře udává v rozmezí 30-70%, u kombinací s Ifosfamidem bylo dosaženo odpovědi v 53-93%. Aplikace Ifosfamidu jako monoterapie není tak úspěšná (30-53%), avšak nižší toxicitě má v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku rovněž nezastupitelné postavení. ⁽¹¹⁾

1.4 Indikace a toxicita chemoradioterapie

Jednou z negativních stránek konkomitantní chemoradioterapie může být neúměrné zvýšení toxicity kombinované léčby na zdravé tkáně. Kombinovaná chemoradioterapie může způsobit větší poškození normálních tkání ve srovnání s vedlejšími účinky při aplikaci jen jedné složky léčby. Indikace chemoradioterapie musí být zvažována pečlivě, odpovědně a individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta. Zvýšení míry rizika vedlejších účinků radiochemoterapie musí být zdůvodněno očekávaným lepším léčebným efektem vůči aplikaci „jednodušších“ způsobů onkologické léčby (např. proti použití monoterapie zářením nebo chemoterapií). Také ekonomická nákladnost léčby častějších těžších vedlejších reakcí (leukopenie, trombocytopenie, mukositida, průjem) kombinované terapie může být neúměrná míře terapeutického zisku. Výzkumem radiačních reakcí se zjistilo, že na vedlejších projevech léčby se podílejí různé tkáňové elementy. Proto se tkáně dělí na časně reagující a pozdně reagující. Protože akutní reakce lze zjistit již během ozařování, je jejich zvládnutí relativně jednodušší. Při správném vedení radioterapie jsou ve většině případů i plně reparable. Reakci pozdně reagujících tkání nelze odhadnout na základě akutních reakcí, protože spolu nesouvisí. Na těchto reakcích se podílejí jiné tkáňové elementy (fibroblasty, myocyty, glie aj.). Chemoterapie je více zodpovědná za zvýšení toxicity u rychle proliferujících tkání (např. kostní dřeň, střeva, gonády), ovšem podílí se i na zvýšení pozdních účinků léčby (kardiotoxicity, neuropatie, duplicitní tumory aj.). Toxicita radioterapie se projevuje v akutní fázi vedlejších projevů kombinované terapie např. dermatitidou, mukositidou, cystitidou,

proktitidou aj. Ale výsledek léčby často závisí na větším vlivu ionizujícího záření na pomalu proliferující tkáň (např. játra, plíce, ledviny, myokard, CNS), a tím na stupni vzniku chronických ireparabilních změn po ozáření (fibróza plic, myelopatie, neuropatie, deformity růstu u dětí aj.). V závislosti na objevení vedlejších účinků můžeme toxicitu radioterapie z hlediska faktoru času rozdělit na akutní, která vzniká do tří měsíců po léčbě, chronickou (pozdní), jež se projevuje až v období 3 až 18 měsíců (late effect) nebo i více let po léčbě (very late effect). Pozdní toxické změny parenchymových orgánů jsou způsobeny pravděpodobně poškozením jejich kmenových buněk. Tyto buňky jsou poškozovány jednak přímo ionizujícím zářením a jednak nepřímo, v důsledku pozdního poškození jejich vyživujících krevních kapilár. Chronická poškození orgánů, zvláště životně důležitých (srdce, plíce, játra, ledviny, střeva, CNS, kostní dřeň), jsou důležitým měřítkem bezpečnosti kombinované terapie. Od raných dob radioterapie jsou empiricky zjištěné toleranční dávky tkání a orgánů vůči záření. Jejich překročení znamená zvýšení rizika vzniku chronických změn po ozáření nad přiměřenou mez 5% (tzn. že při ozařování za standardních podmínek daná dávka záření nezpůsobí více než 5% těžkých komplikací v průběhu pěti let po ozáření-tzn. minimální toleranční dávka TD5/5)⁽⁴⁾

1.5 Radioprotektivní látky v léčbě nádorů hlavy a krku

V posledních letech je pozornost upřena na klinické využití radioprotektivních látek, tedy látek, které chrání před účinky záření zdravé tkáň, aniž by obdobný efekt uplatňovaly na tkáň nádorovou.⁽⁵⁾ Použitím radioprotektivních látek lze zvýšit dávku záření do cílového objemu bez zvýšení rizika poškození okolních zdravých tkání a orgánů.⁽⁴⁾ Zatím jedinou radioprotektivní látkou, která našla širší uplatnění v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku, je amifostin. Selektivního účinku je dosaženo mnohonásobně nižší koncentrací alkalické fosfatázy v nádorových buňkách oproti buňkám zdravých tkání, odlišným způsobem transportu amifostinu (aktivní ve zdravých tkáních, pasivní v nádorových), sníženou vaskularizací v nádoru a tudíž sníženou dodávkou amifostinu a konečně odlišnostmi ve vnitřním prostředí. Amifostin se zvýšeně vychytává ve slinných žlázách, ledvinách, střevní sliznici, játrech, plicích, hematopoetických kmenových buňkách, sníženě pak v kosterních svalech a mozku. I přes objektivně prokázaný radioprotektivní účinek amifostinu, zaznamenaný proběhlými klinickými studiemi, není jeho rutinní klinické užití jednoznačně přijímáno. Kontroverze se dotýkají především možnosti radioprotekce nádorových buněk. Obavy z případného snížení kontroly nádorového onemocnění však nenaplnila žádná z dosud

proběhlých klinických studií. Neopomenutelná je rovněž vysoká cena a nezanedbatelná míra toxicity amifostinu.

1.6 Jednotlivé nádory v oblasti hlavy a krku:

Karcinomy rtu

U časných stádií karcinomu rtu přichází jako alternativa v úvahu chirurgický výkon a radikální radioterapie (včetně brachyterapie). Vzhledem k málo častému metastazování do spádových uzlin není obvykle indikována elektivní radiace uzlin či elektivní krční disekce.⁽⁵⁾

Nádory spodiny ústní

Klinické postižení lymfatických uzlin u nádorů spodiny ústní je nacházeno asi u 40% případů. Primární spádovou lymfatickou oblastí jsou submandibulární uzliny, méně často subdigastrické, submentální a střední jugulární uzliny. Neoperované lokálně a regionálně pokročilé nádory jsou řešeny konkomitantní chemoradioterapií nebo radioterapií s alterovaným frakcionačním režimem, je-li stav pacienta únosný. Pětileté přežití u časných stádií karcinomu spodiny ústní odpovídá 60-80 %, nádory invadující přes střední čáru nebo do jazyka mají horší prognózu (50-60 %). Prognóza pokročilých stádií ve smyslu pětiletého přežití klesá na 20-50 %, při postižení krčních uzlin na 20-25 %.⁽⁵⁾

Nádory dásní

Rizikem nádorů dásní je poměrně časně prorůstání do kosti. Lymfatické šíření bývá zaznamenáno u 13-24 % nádorů dolní dásně a 18-52 % nádorů horní dásně, u pokročilých T4 stádií až u 70 %. V obou případech jsou spádovými lymfatickými uzlinami submandibulární uzliny a dále jugulodigastrické uzliny. Pokročilé nádory jsou obvykle řešeny postupem kombinovaným- chirurgickým výkonem s následnou pooperační radioterapií. U neoperovaných nádorů volíme konkomitantní chemoradioterapii nebo terapii s alterovaným frakcionačním režimem. Pětileté přežití u karcinomů dásní se stadiem klesá ze 78 % (stadium I), na 15 % (stadium IV).⁽⁵⁾

Nádory retromolární oblasti

Karcinomy retromolární oblasti je obvykle díky invazi do předního patrového oblouku obtížné odlišit od nádorů orofaryngu. Spádovou lymfatickou oblastí jsou subdigastrické uzliny, méně často submandibulární a horní jugulární uzliny. Incidence postižených uzlin

v době diagnózy je kolem 30 %. U lokálně a regionálně pokročilých nádorů přichází v úvahu, podobně jako u nádorů orofaryngu, konkomitantní chemoradioterapie nebo radioterapie s alterovaným režimem.⁽⁵⁾

Karcinomy jazyka

U nádorů jazyka je popisováno vysoké riziko postižení krčních uzlin (40-70 % v závislosti na velikosti primárního tumoru a histologických rizikových faktorech), a to oboustranně. Nejčastěji jsou postižené uzliny jugulodigastrické, submandibulární, submentální, střední jugulární a dolní jugulární. Časná stadia mohou být léčena jak chirurgicky, tak radioterapií. Pro malé tumory (T₁), nejsou-li přítomny další rizikové faktory, je na některých pracovištích zvažována samostatná intersticiální brachyterapie. Obvykle ale preferujeme kombinovanou radioterapii – kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie, kde zevní ozáření postihuje i spádovou lymfatickou oblast a intersticiální brachyterapie je použita jako boost na primární tumor. Pokročilá stadia obvykle vyžadují chirurgický výkon a následně pooperační radioterapie. Inoperabilní stadia karcinomu jazyka obvykle léčíme zevní radioterapií s konkomitantním podáním chemoterapie. Pětileté přežití časných stadií (I. a II. stadium) se pohybuje mezi 50-70 %, u pokročilých stadií klesá na 15-30 %.⁽⁵⁾

Nádory tvrdého patra

Spinocelulární nádory tvrdého patra jsou poměrně vzácné, spíše se setkáváme s karcinomy vycházejícími z drobných slinných žláz ve sliznicích tvrdého patra. Lymfatické šíření je zachyceno v méně než 10 %.⁽⁵⁾

Nádory sliznice tváře

Lymfatické šíření je nacházeno v 9-31 % v závislosti na velikosti a histopatologických vlastnostech nádoru. U standardní a konformní radioterapie je vhodné ozařovat ze dvou polí (obvykle předozadní a bočné pole) s klíny, je tak umožněno šetření dalších sliznic. Lokálně pokročilé nádory obvykle vyžadují chirurgickou léčbu a pooperační radioterapií. Pokud není indikován radikální operační výkon, volíme konkomitantní radiochemoterapii. Pětileté přežití pro časná stadia se pohybuje mezi 65-75 %, při pokročilosti onemocnění klesá na 20-30 %.⁽⁵⁾

Nádory nazofaryngu

Nádory nosohltanu se vyskytují v oblasti zadní horní stěny, sahající od rozhraní tvrdého a měkkého patra k lební bazi, v oblasti boční stěny a v oblasti dolní stěny nosohltanu, která je tvořena horní plochou měkkého patra. Primární nádory se šíří z nosohltanu do

okolních oblastí, na bazi lební, infiltrují mozkové nervy, pronikají do etmoidálních dutin a Eustachovy trubice. V důsledku růstu a šíření nádoru se objevují klinické příznaky, jako je obtížné dýchání nosem, huhňavá řeč, nahluchlost, krvácení z nosu a bolest hlavy.⁽²⁾ Lymfatické metastázy jsou zachyceny až u 90 % pacientů. Proti jiným oblastem hlavy a krku je u karcinomu nazofaryngu relativně časté vzdálené metastazování. V době prezentace onemocnění se vzdálené metastázy nacházejí asi jen u 3 % pacientů, v dalším průběhu onemocnění se však mohou objevit u 18-50 % pacientů. Nejčastěji bývají vzdálenými metastázami postiženy skelet, plíce a játra. Anatomická lokalizace nádorů nazofaryngu prakticky vylučuje radikální resekci primárního nádoru s dostatečným lemlem. Za základní léčbu je považována radioterapie. Statisticky signifikantní zlepšení bylo prokázáno při aplikaci konkomitantní a adjuvantní chemoterapie u lokálně pokročilých nádorů.⁽⁵⁾

Nádory dutiny nosní a paranazálních sinů

Celkem 80-85 % zhoubných nádorů v oblasti dutiny nosní a paranazálních sinů jsou spinocelulární karcinomy, objevují se zde i karcinomy z malých slinných žláz a melanomy. Nádory paranazálních sinů bývají vzhledem k dlouhé symptomatice zachyceny jako lokálně pokročilé. Anatomické sublokality: dutina nosní (septum, spodina, laterální stěna, vestibulum), dutina čelistní, dutiny čichové (levostranné, pravostranné). Nádory dutiny nosní i paranazálních sinů mají tendenci především k lokálnímu šíření do okolních tkání. V době diagnózy je postiženo lymfatickými metastázami kolem 10 % pacientů. U časných lézí, jsou-li zachyceny, je tradičně preferován radikální chirurgický výkon, radikální radioterapie je zde alternativou. Ve většině případů jsou zachyceny nádory lokálně pokročilé. Při jejich resektabilitě je upřednostňována chirurgická resekce s následnou pooperační radioterapií. U inoperabilních nádorů je volena konkomitantní radiochemoterapie nebo radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem.⁽⁵⁾

Nádory orofaryngu

V orofaryngu rozlišujeme následující sublokality: Kořen jazyka, vallecullae epiglotticae, tonzilární oblast- tonzily, fossae tonsilares, patrové oblouky a glossotonzilární rýhy, zadní stěnu orofaryngu a měkké patro.⁽⁵⁾ Histologicky jde nejčastěji o více nebo méně diferencované spinocelulární karcinomy, obvykle v ulcerózní formě, méně často s exofytickým růstem. V této lokalizaci se mohou velmi často vyskytovat různé druhy lymfomů. Nádory orofaryngu se šíří jednak přímým přerůstáním do sousedních oblastí, zapříčiňují tak postupně polykací potíže, trizmus (obtížné otvírání úst), foetor ex ore a bolesti,

jednak metastazují do oblastních lymfatických uzlin, jimiž jsou hluboké krční uzliny. ⁽²⁾ Riziko přítomnosti metastatického uzlinového postižení v závislosti na lokalitě a velikosti primárního tumoru je 15-75 %. Chirurgický výkon je vhodné indikovat, je-li předpoklad dobrého funkčního výsledku při zachování radikality výkonu. V ostatních případech s ohledem na funkční výsledek a budoucí kvalitu života preferujeme radikální radioterapii. Indikace primární radioterapie je vhodná z důvodů vyššího rizika subklinického postižení krčních uzlin, které je důvodem indikace radioterapie pooperačně. U lokálně pokročilých stadií T3-T4 nebo N+ se preferuje kombinace radioterapie s chemoterapií. ⁽⁵⁾

Nádory hypofaryngu

V hypofaryngu rozlišujeme následující sublokality: postkrikoidní oblast, sinus pyriformis (nejčastější lokalita nádorového postižení v hypofaryngu), zadní a boční stěny hypofaryngu. ⁽⁵⁾ Nejčastější výskyt je mezi 50-70 rokem, u mužů je výskyt asi 10x častější než u žen. Často až později, než jsou přítomny oblastní metastázy, se objevují neurčitě klinické obtíže, pramenící z primárního nádoru. Jsou to polykací obtíže, pokašlávání, foetor ex ore a krvácení. ⁽²⁾ Klinické postižení uzlin má už 75 % pacientů s karcinomem pyriformního sinu, 40-60 % pacientů s karcinomem zadní stěny hypofaryngu a 33-45 % pacientů s karcinomem postkrikoidní oblasti. Součástí adekvátního chirurgického výkonu je obvykle totální laryngektomie. Pooperační radioterapie je indikována od stadia T2, v případě těsnosti či pozitivitu nesečních okrajů, pozitivitu uzlin, při prokázané angio/lymfangioinvasi či perineurálním šíření. V ostatních případech preferujeme u časných stadií larynx-záchovný postup- kurativní terapii. U lokálně a regionálně pokročilých stadií je obdobně preferován larynx-záchovný postup. U inoperabilních stadií je doporučena konkomitantní radiochemoterapii, alternativou je radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem. Pětileté přežití u pacientů s karcinomy hypofaryngu se pohybuje mezi 20-40 %, o něco horší výsledky mají karcinomy zadní stěny hypofaryngu. ⁽⁵⁾

Nádory laryngu

V laryngu se rozlišují tři lokality: supraglotická oblast, oblast hlasivek a subglotická oblast. Karcinomy těchto oblastí se liší zejména lymfatickým šířením a způsobem léčby. ⁽⁵⁾ Nejčastěji vychází karcinom laryngu z glotické oblasti, méně často z oblasti supraglotické a pouze vyjímečně ze subglotické krajiny. Místně se nádory hrtanu šíří ze sliznic do svalů a chrupavek laryngu a způsobují nepohyblivost hrtanu. Klinicky se projevuje karcinom laryngu často chrapotem, proto při každém chrapotu trvajícím déle než 4 týdny, je nutné pečlivé ORL

vyšetření. Pozdější stadia způsobují bolest v krku, polykací obtíže, dušnost, kašel a krvácení.⁽²⁾

Supraglotická oblast

Proti karcinomům hlasivek bývají supraglotické karcinomy agresivnější, hůře diferencované, mají větší tendenci k lymfatickému šíření. Spádovou lymfatickou oblastí jsou zejména horní a střední jugulární uzliny, dále dolní jugulární uzliny, časté je bilaterální postižení. Stadium T3 – před totální laryngektomií se dává přednost radikální radiochemoterapii, totální laryngektomie je ponechána jako záchranná léčba. U stadia T4 (zejména při invazi do chrupavky) se naopak považuje za standard totální laryngektomie s pooperační radioterapií, radikální radiochemoterapii či radioterapii s akcelerovaným frakcionačním režimem lze považovat za druhou volbu. Prognóza supraglotických karcinomů v časných stadiích ve smyslu pětiletého přežití je 80-85 %m v pokročilých stadiích přežití klesá na 30-50 %.

Glottis

Karcinomy hlasivek zahrnují 2/3 všech nádorů laryngu. Vznikem chrapotu na sebe upozorní poměrně časně. Prognóza časných stadií karcinomů hlasivek je velmi dobrá (pětileté přežívání 80-90 %). U pokročilých nádorů riziko lymfatického šíření narůstá na 20-30%, prognóza je pak znatelně horší. V případě T3 nádorů je doporučována konkomitantní radiochemoterapii, jako larynx-záchovná léčba. Pětileté přežití pacientů s časnými karcinomy hlasivek je 85-95 % pro stadia T1 a 75-85 % pro T2 stadia. U inoperabilních pokročilých stadií pětileté přežití klesá na 30-35 %.

Subglotická oblast

Vzhledem k pozdní symptomatologii je častější nález pokročilého nádoru v době diagnózy. Lymfatické šíření je časté, nádory obvykle metastazují do dolních jugulárních a pretracheálních uzlin.⁽⁵⁾

Karcinomy slinných žláz

Slinné žlázy zahrnují tři velké párové slinné žlázy: příušní, submandibulární a sublingualní, a mnoho malých, lokalizovaných ve sliznicích horních dýchacích a polykacích cest. Jako základní léčebný postup u nádorů slinných žláz je obvykle preferován radikální chirurgický výkon. V závislosti na rozsahu tumoru, vlastnostech, radikalitě výkonu a přítomnosti regionální lymfadenopatie je indikována pooperační radioterapie. Inoperabilní

karcinomy slinných žláz se obvykle léčí samostatnou radioterapií. Alternativou je radiochemoterapie, případně radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem. ⁽⁵⁾

1.7 Hematologická toxicita

Poškozena je zpravidla nejprve myeloidní řada, pak následuje poškození trombocytů, poté nastupuje anémie při nedostatku červených krvinek.

Leukopenie

Leukopenie znamená snížení počtu leukocytů v periferní krvi pod $4.0 \times 10^9/l$. Leukopenie může být způsobena buď snížením počtu neutrofilů nebo lymfocytů. Granulocytopenie znamená snížení počtu všech granulovaných elementů, tj. neutrofilů, eozinofilů a bazofilů. V praxi jde nejčastěji o snížení počtu neutrofilů. Za dolní hranici počtu neutrofilů považujeme hodnoty $1,5 \times 10^9/l$, za dolní hranici počtu lymfocytů hodnoty pod $1,0 \times 10^9/l$. Riziko infekce je střední v případě trvání neutropenie 7-10 dní a vysoké při trvání neutropenie nad 10 dní.

Vysoké riziko infekčních komplikací je při počtu neutrofilů pod $0,1 \times 10^9$ nebo pod $0,5 \times 10^9$ trvajících déle než 10 dní.

Febrilní neutropenie

O febrilní neutropenii hovoříme, je-li u nemocného s počtem neutrofilů v periferní krvi menším než $0,5 \times 10^9/l$ naměřena jednorázově teplota nad $38,5^\circ\text{C}$ nebo dvakrát či častěji v rozmezí 4-12 hodin teploty nad 38°C .

Trombocytopenie

Trombocytopenie je charakterizována poklesem počtu destiček v periferní krvi pod $100 \times 10^9/l$. Mezi počtem trombocytů a krvácivými projevy není přímá závislost. Někteří nemocní nemají krvácivé projevy ani při poklesu pod $20 \times 10^9/l$. Spolehlivou substitucí může zajistit pouze transfúze krevních destiček. Kortikoidy omezují krvácivé projevy svým účinkem na cévní stěnu.

Anémie

Anémie je charakterizována snížením množství hemoglobinu, hematokritu a počtu červených krvinek pod dolní fyziologickou hodnotu. Na mírnou anémii je nemocný většinou dobře adaptován. Výraznější anémie (Hb nižší než 100g/l) je pro nemocné s nádory nevýhodná. Je příčinou hypoxie, která zvyšuje radiorezistenci, indukuje angiogenezi a vede ke genetické nestabilitě a vzniku hypoxických rezistentních nádorových klonů. Subjektivně se manifestuje souhrnem příznaků jako nižší výkonnost, únava, ztráta koncentrace. Dále jsou přítomny bolesti hlavy, dušnost, poruchy krevní cirkulace, psychosociální problémy. ⁽⁷⁾

1.8 Změny na sliznicích po ozáření

Při ozařování v oblasti dutiny ústní je nutno již před zahájením ozařování vyšetřit a ošetřit (sanovat) chrup stomatologem. Slizniční reakce dělíme na tři stupně. Nejdříve vzniká erytém a edém, pak vzniká 2. stupeň exsudativní mukozitida (12. -17. den po zahájení ozařování) projevující se olupujícími fibrinovými povlaky („špekovitá reakce“), které mohou splývat. ⁽³⁾ Fibrinový povlak na povrchu exofytického nádoru nebo nádorového vředu se objevuje dříve než na sliznici (již asi 4. -5. den po zahájení léčby zářením), protože nádorové buňky dezintegrují rychleji než buňky normální sliznice.⁽⁶⁾ Při vysokých dávkách a protražovaném ozařování může vzniknout i vřed na sliznici. Hojení nastává tím způsobem, že tlustý běložlutavý fibrinový povlak je nahrazován tenkým bílým filmem na růžovém podkladu. ⁽⁶⁾ Zároveň dochází k postižení chuťových buněk, takže pacient přestává chutě vnímat nebo vnímá pachutě. Zhoršuje se také tvorba slin - vniká xerostomie (suchost v ústech), která může přejít do chronického stadia. ⁽³⁾ V průběhu ozařování nádorů v dutině ústní a hltanu je velmi důležitá hygiena dutiny ústní. ⁽⁶⁾ Při ošetřování změn na sliznici používáme různých výplachů – Vincentka, heřmánkový či šalvějový odvar, Panthenol tabletky, event. někdy gel s prostaglandiny- Prepidil. Můžeme také na přechodnou dobu snížit frakcionační dávku na 1,8 Gy, nebo ozařování přerušit (z radiobiologického hlediska je přerušování nevhodné). Při ozařování oblasti dutiny ústní preventivně odstraňujeme snímatelné protézy, k vyrovnání inhomogenity můžeme dát pacientovy do dutiny ústní korkovou či gumovou zátku a poučíme pacienta o dietních opatřeních (nedráždivá měkká jídla) a zákazu kouření a pití destilátů. ⁽³⁾

2. Cíle a hypotézy

Cílem mé práce bylo zhodnocení toxicity chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a porovnání zjištěné toxicity s údaji na Onkologické klinice Olomouc, na Oddělení klinické a radiační onkologie v Pardubicích a na Radioterapeuticko-onkologickém oddělení ve FN Motol.

Hypotéza: Toxicita chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice je srovnatelná s toxicitou chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku na výše uvedených pracovištích a udávanou v literatuře.

3. Metodika

Zhodnocení počtu leukocytů, erytrocytů a trombocytů na začátku a na konci léčby u pacientů s chemoradioterapií nádorů hlavy a krku z kartotéky onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, Onkologické kliniky Olomouc, Oddělení klinické a radiační onkologie v Pardubicích a Radioterapeuticko-onkologickém oddělení ve FN Motol. Hodnocení závažnosti hematologické toxicity podle stupnice WHO.

Zjištění vzniku a závažnosti mukositivity a infekcí v dutině ústní a nosní podle údajů v chorobopisu. Hodnocení zda pacient nepotřeboval podpůrnou léčbu nebo zda bylo nutné podat antibiotika nebo infúze. Sledování nutnosti přerušit či předčasně ukončit léčbu.

Ke zpracování podkladů jsem použila materiály 25 pacientů z každého uvedeného pracoviště.

4. Výsledky

Získala jsem 4 soubory dat po 25 pacientech za období 2005-2008.

1. soubor- České Budějovice- V tomto souboru je zastoupeno 21 mužů a 4 ženy.

Nejmladšímu pacientovi bylo 26 let, nejstaršímu 72 let. Medián věku činí 54 let. Soubor obsahuje 19 žijících pacientů a 6 pacientů z evidence zemřelých.

Jednalo se o pokročilé nádory orofaryngu 9x, dutiny ústní 7x, hypofaryngu 3x, laryngu 3x, nazofaryngu 2x a rtu 1x. Nádory byly nejčastěji ozářeny dávkou 66 Gy. Všichni pacienti měli aplikovánu chemoterapii.

2. soubor- Olomouc

V tomto souboru je zastoupeno také 21 mužů a 4 ženy. Nejmladšímu pacientovi bylo 45 let, nejstaršímu 66 let. Medián věku činí 58 let. Soubor obsahuje 21 pacientů žijících a 4 pacienty z evidence zemřelých. U 2 pacientů v době mého výzkumu nebyla léčba dokončena.

Jednalo se o pokročilé nádory orofaryngu 10x, dutiny ústní 5x, laryngu 4x hypofaryngu 3x, , nazofaryngu 3x. Nádory byly nejčastěji ozářeny dávkou 63 Gy. Všichni pacienti měli aplikovánu chemoterapii.

3. soubor- Praha

V tomto souboru je zastoupeno 19 mužů a 6 žen. Nejmladšímu pacientovi bylo 37 let, nejstaršímu 72 let. Medián věku činí 58 let. Soubor obsahuje 25 žijících pacientů.

Jednalo se o pokročilé nádory orofaryngu 16x, nazofaryngu 3x, dutiny ústní 2x, laryngu 2x hypofaryngu 1x a rtu 1x. Nádory byly nejčastěji ozářeny dávkou 66 Gy. Všichni pacienti měli aplikovánu chemoterapii.

4. soubor-Pardubice

V tomto souboru je zastoupeno 20 mužů a 5 žen. Nejmladšímu pacientovi bylo 41 let, nejstaršímu 70 let. Medián věku činí 60 let. Soubor obsahuje 24 pacientů žijících a 1 pacienta z evidence zemřelých. U 6 pacientů v době mého výzkumu nebyla léčba ještě dokončena.

Jednalo se o pokročilé nádory orofaryngu 8x, dutiny ústní 6x, nazofaryngu 4x, , laryngu 3x hypofaryngu 3x a rtu 1x. Nádory byly nejčastěji ozářeny dávkou 70 Gy. Všichni pacienti měli aplikovánu chemoterapii.

Pacienti byli ozařováni na lineárních urychlovačích dle protokolů jednotlivých pracovišť. Z cytostatik byla nejčastěji použita cisplatina a 5-fluorouracil nebo jejich kombinace. Při zhodnocení všech 100 ozařovaných pacientů v souboru mohu konstatovat, že mukozitida v průběhu léčby byla častá a objevila se u 88% nemocných. V Olomouci a Praze se mukozitida objevila u 96%, v Českých Budějovicích a Pardubicích u 80% nemocných. Infekce v dutině nosní nebo ústní byla zjištěna pouze u 4% pacientů. Z toho 2 % se vyskytla v Praze a po 1% v Českých Budějovicích a Pardubicích.

Antibiotika byla nasazena u 45 pacientů (45%). Zjistila jsem, že v Praze byla antibiotika podána pouze 3 pacientům (12 %) na rozdíl od Českých Budějovic, kde byla podána antibiotika až 17 pacientům (68%). V Olomouci antibiotika dostalo 44%, v Pardubicích 56% pacientů.

Infúze byly aplikovány 45 pacientům (45%). Nejčastěji byly infúze aplikovány v Českých Budějovicích, kde dostalo infúze 60% nemocných. Na dalších pracovištích se nutnost podat infúze tolik nelišila 36-44%.

Léčbu bylo nutno přerušit u 33 % pacientů (z důvodů slizniční nebo hematologické toxicity), po zlepšení stavu pacienta se pokračovalo. V Pardubicích byla léčba přerušena u 9 pacientů, na každém z dalších sledovaných pracovišť bylo nutno přerušit léčbu u 8 pacientů.

Léčbu z důvodů toxicity nedokončilo 10 pacientů (10%), nejvíce jich bylo z Pardubic 4%, poté z Prahy 3%, dále pak z Olomouce 2% a v jednom případě nebyla dokončena léčba v Českých Budějovicích.

V 18% případů pacienti pokračovali jen v léčbě zářením, bez cytostatik, aby byla zmírněna hematologická toxicita. Takto se nejčastěji dělo v Českých Budějovicích, kde bez cytostatik pokračovalo 8 pacientů. V Olomouci se pokračovalo jen v léčbě zářením u 6 pacientů, v Praze u 3 pacientů a Pardubicích v jednom případě.

Podpůrnou léčbu ke snížení hematologické toxicity mělo 30% pacientů, z toho 11% ve formě transfúze (erymasa nebo plazma), u 19 % byly použité další látky ke snížení hematologické toxicity jako je Etyol(Amifostin), Pyridoxin, Neupogen, Neulasta, erythropoetin a Prednison. Transfúzi erymasy nejvíce potřebovali pacienti z Olomouce a to ve 4 případech, v Českých Budějovicích a Pardubicích ve 2 případech. Žádnému pacientovi z Prahy nebyla podána transfúze erymasy. Transfúzi plazmy dostali pouze pacienti v Českých Budějovicích, kde ji bylo nutno podat u 3 pacientů. Další látky ke snížení hematologické toxicity (viz. výše) byly nejvíce využity v Praze v 11 případech, v Pardubicích ve 4 případech a v Českých Budějovicích a Olomouci ve 2 případech.

U 2% pacientů (Č.B. a Olomouc) byla z důvodů slizniční toxicity přerušena léčba zářením, ale chemoterapie stále pokračovala, po zlepšení stavu pacienta se dále pokračovalo i v záření. Vyživovací sonda byla zavedena u 15 pacientů (15 %). Z toho 5 pacientů bylo z Č.B., 4 z Olomouce a po 3 z Prahy a Pardubic.

Celkem 11 pacientů zemřelo, ale nebylo prokázáno, že by příčinou smrti byla toxicita léčby. Někteří z těchto pacientů zemřeli během léčby v nemocnici, jiní doma přibližně do jednoho roku od ukončení chemoradioterapie.

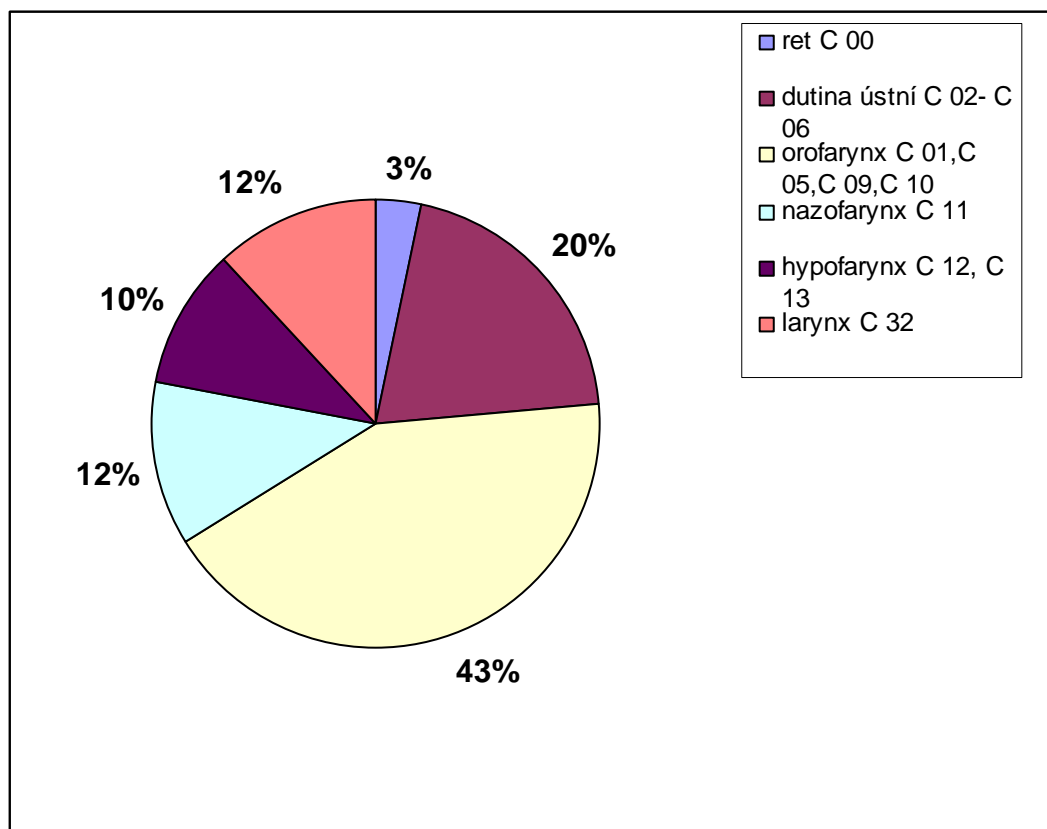
Tabulka č. 1

Nehematologická toxicita a její řešení

	České Budějovice	Olomouc	Praha	Pardubice
muži	21	21	19	20
ženy	4	4	6	5
věkové rozmezí	26-72	45-66	37-72	41-70
medián věku	54	58	58	60
mukositida	20	24	24	20
infekce	1	0	2	1
antibiotika	17	11	3	14
infuze	15	10	9	11
přerušeno	8	8	8	9
předčasně ukončeno	1	2	3	4
pokračování jen v radioterapii	8	6	3	1
pokračování jen v chemoterapii	1	1	0	0
úmrť	6	4	0	1
erymasa	2	4	0	2
plazma	3	0	0	0
Ethyol	1	0	4	0
Pyridoxin	0	2	3	1
vyživovací sonda	5	4	3	3
Neupogen	0	0	1	2
Neulasta	0	0	1	1
erythropoetin	0	0	2	0
Prednison	1	0	0	0

Graf č. 1

Zastoupení jednotlivých diagnóz podle TNM klasifikace



V souboru se nejčastěji se nádor vyskytoval v oblasti orofaryngu (43 %), dále v dutině ústní (20%), stejné zastoupení měly nádory laryngu a nazofaryngu (12%). V menší míře se vyskytovaly nádory hypofaryngu (10%) a rtu (3%).

Tabulka č. 2

Rozdělení toxicity podle stupnice WHO (2007, Šlampa⁽⁵⁾)

	0 normální	1 mírný	2 střední	3 těžký	4 velmi těžký
hemoglobin (g/l)	110	95-109	94-80	79-65	65
leukocyty (giga/l)	4 a více	3-3,9	2-2,9	1-1,9	1
trombocyty (giga/l)	100	99-75	74-50	49-25	25

Tabulka č. 3

Hematologická toxicita podle WHO na začátku léčby

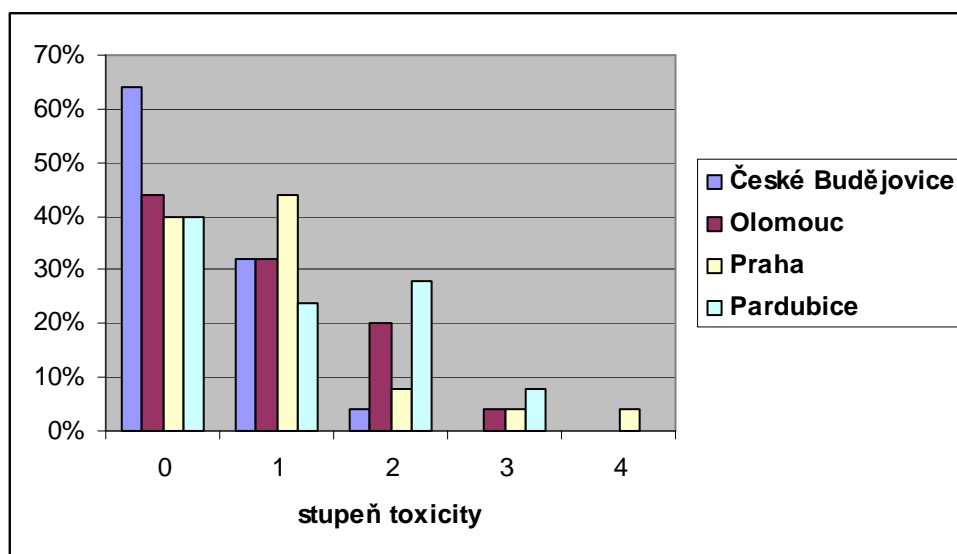
toxicita dle WHO na začátku léčby	České Budějovice	Olomouc	Praha	Pardubice
0	25	21	23	20
1	0	4	2	1

Tabulka č. 4

Hematologická toxicita podle WHO na konci léčby

toxicita dle WHO na konci léčby	České Budějovice	České Budějovice	Olomouc	Olomouc	Praha	Praha	Pardubice	Pardubice
0	16	64%	11	44%	10	40%	10	40%
1	8	32%	8	32%	11	44%	6	24%
2	1	4%	5	20%	2	8%	7	28%
3			1	4%	1	4%	2	8%
4					1	4%		

Graf č. 2



Při zahájení léčby mělo 89% nemocných normální krevní obraz, u ostatních pacientů byl zaznamenán mírný pokles stupně 1 dle WHO stupnice.

Na konci léčby mělo celkem 47% pacientů hodnoty krevních elementů stále v normě, u 33% pacientů byl zjištěn stupeň toxicity 1, u 15% pacientů stupeň 2, u 4% pacientů stupeň 3 a u 1% pacientů závažný stupeň 4.

V Č.B. mělo zhoršení toxicity na stupeň 1 celkem 8 pacientů, což je 32%. Stupeň 2 se vyskytl pouze u 1 nemocného (4%). V Olomouci mělo zhoršení toxicity na stupeň 1 také 8 pacientů (32%). Stupeň 2 se vyskytl u 5 pacientů (20%). U jednoho pacienta (4%) se vyskytl stupeň 3. V Praze mělo zhoršení toxicity na stupeň 1 celkem 11 pacientů, což je 44%. Stupeň 2 se vyskytl u 2 pacientů (8%). Stupeň 3 se vyskytl u 1 pacienta (4%) stejně tak jako stupeň 4. V Pardubicích mělo zhoršení toxicity na stupeň 1 celkem 6 pacientů, což je 24%. Stupeň 2 mělo 7 nemocných (28%). Stupeň 3 se vyskytl u 2 pacientů, což je 8%.

Z celkového srovnání vyplývá, že nejvíce hematologické toxicity bylo zjištěno v Praze. V Praze někteří pacienti dosáhli stupně 3 a 4 na rozdíl od pacientů z Českých Budějovic, kde žádný z pacientů nedosáhl 3. ani 4. stupně toxicity.

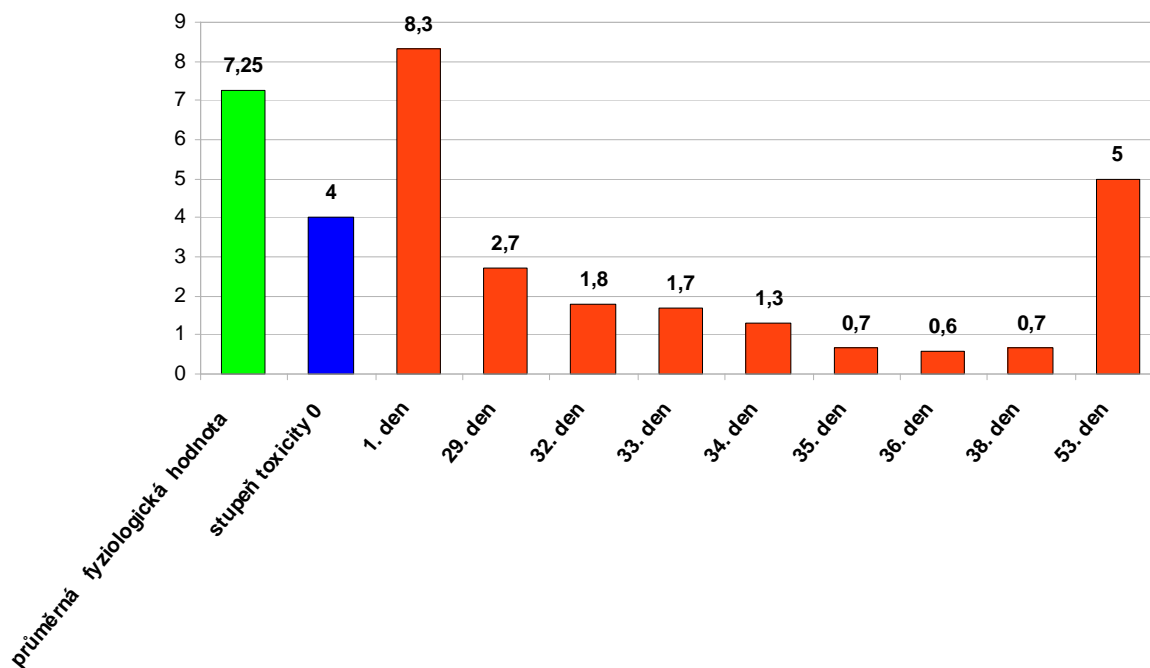
U řady pacientů se během léčby hodnoty leukocytů, trombocytů a hemoglobinu měnily, proto jsem vybrala z každého uvedeného pracoviště jednoho pacienta, který měl největší změny v krevních obrazech.

České Budějovice:

pacient T. K., 46 let, nádor laryngu, zářen celkovou dávkou 70 Gy, chemoterapie
Cisplatina + FTU

Graf č. 3

leukocyty(giga/l)

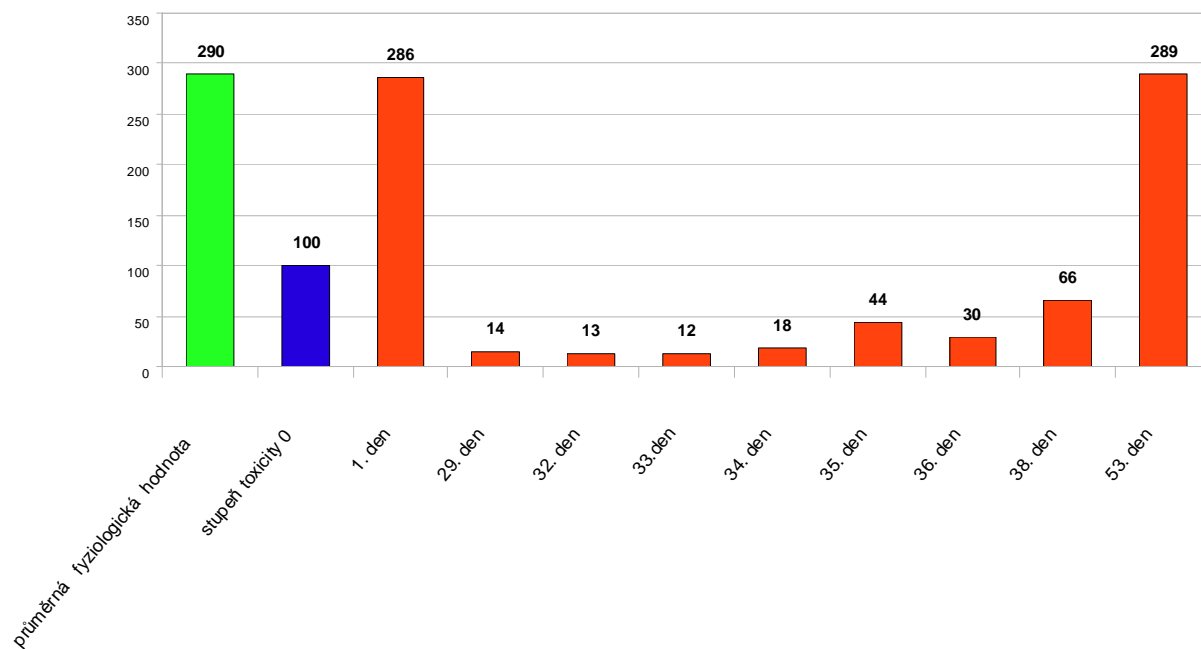


Z původní hodnoty 8,3 giga/l došlo k postupnému poklesu leukocytů s maximem 36.den na hodnotu 0,6 giga/l což odpovídá 4. stupni toxicity. Poté se začaly hodnoty zvyšovat.

K restituci leukocytů na normální hladinu došlo 53. den.

Graf č. 4

trombocyty(giga/l)

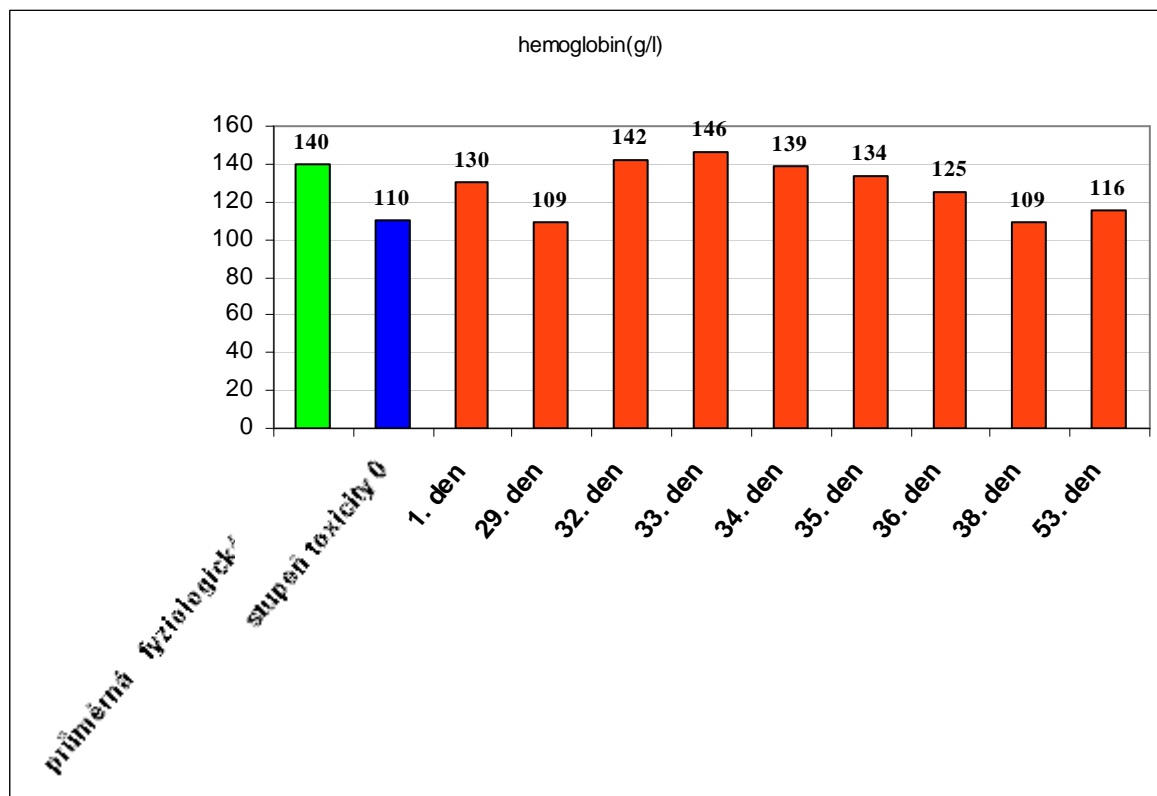


Po 28 dnech se z původní hodnoty 286 giga/l rapidně snížila hodnota na 14 giga/l. 33. den od počátku chemoradioterapie trombocyty klesly na 12 giga/l což odpovídá 4. stupni toxicity.

Poté se začaly hodnoty zvyšovat až na hodnotu 289 giga/l.

Graf č. 5

hemoglobin(g/l)



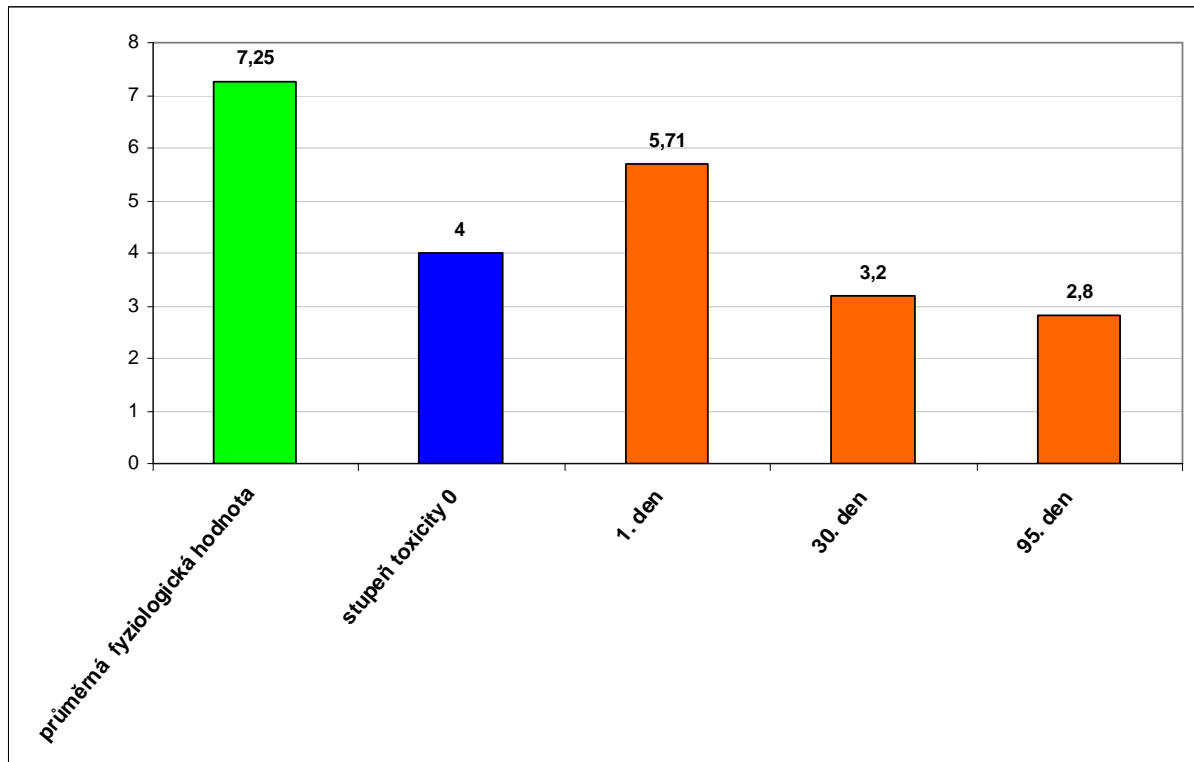
I přesto, že pacient měl velmi nízké hodnoty leukocytů a trombocytů, hodnoty hemoglobinu se tolik nesnížili, pouze při dvou kontrolách měl hodnoty odpovídající toxicitě 1 (109 giga/l).

Olomouc:

pacientka J.P., 51 let, nádor orofaryngu, zářena celkovou dávkou 66 Gy, chemoterapie Cisplatina

Graf č. 6

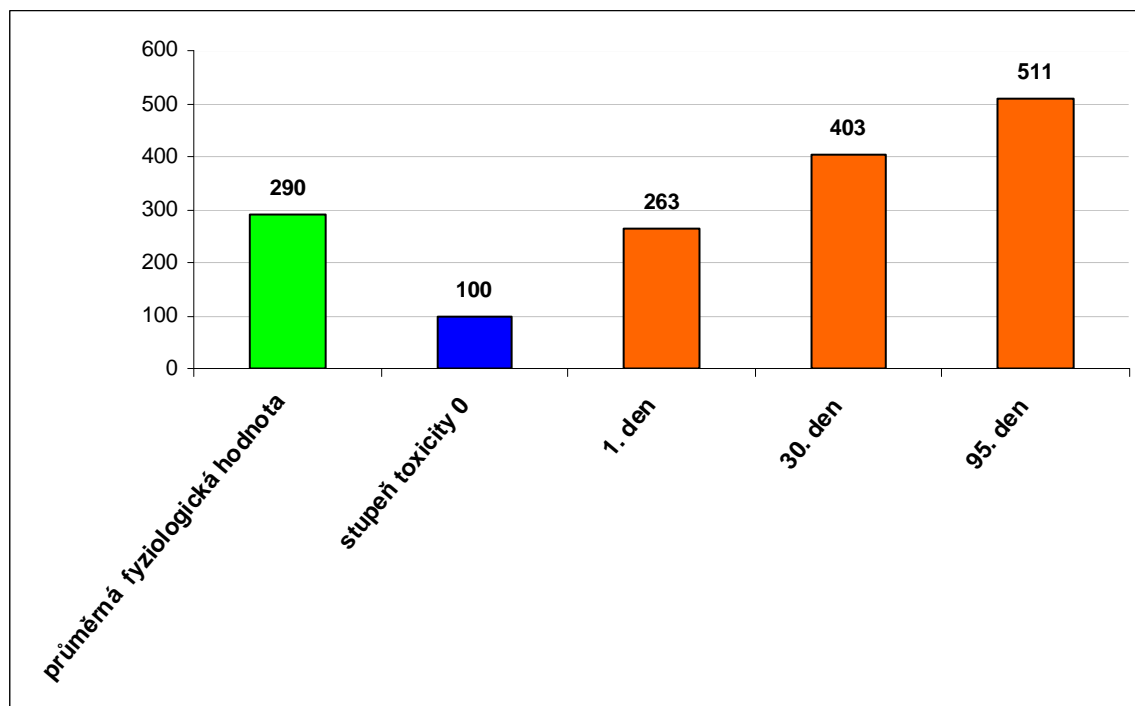
leukocyty(giga/l)



1. den chemoterapie pacientka měla hodnotu leukocytů 5,71 giga/l. 30. den od počátku chemoradioterapie leukocyty klesly na 3,2 giga/l. Poté se stav pacientky zhoršil, proto byla léčba přerušena. 95. den měly leukocyty hodnotu 2,8 giga/l což odpovídá 2. stupni toxicity.

Graf č. 7

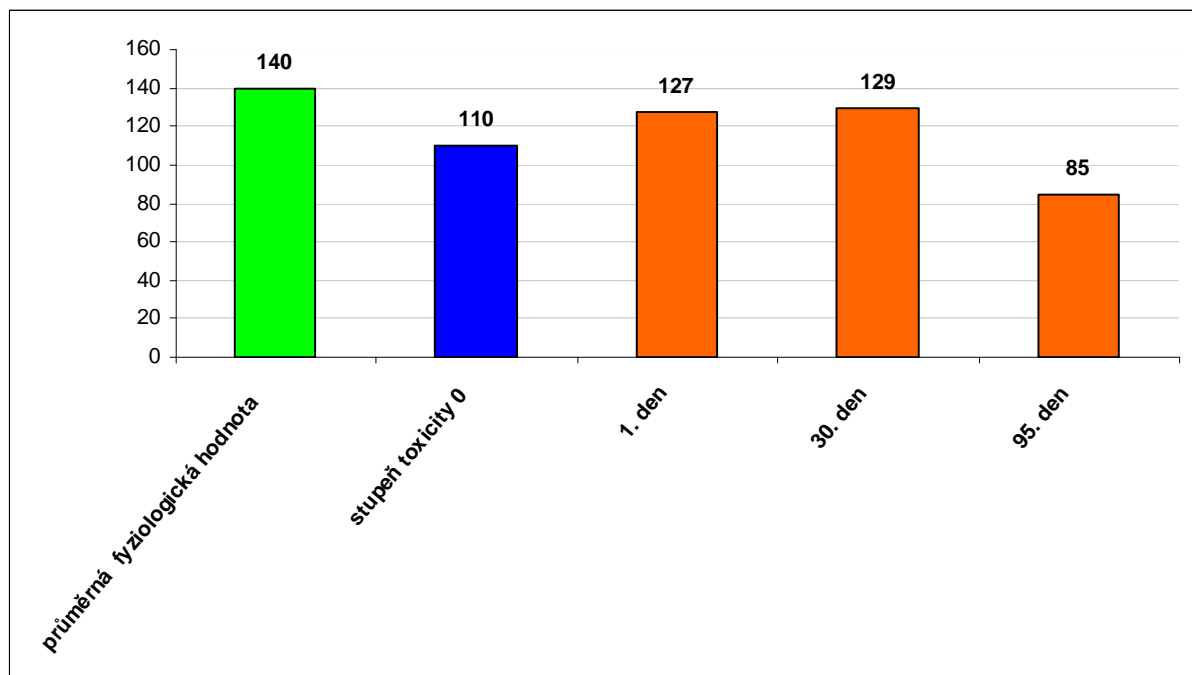
trombocyty(giga/l)



Zde trombocyty měly 1. den chemoradioterapie hodnotu 263 giga/l. Tato hodnota je nižší než průměrná fyziologická hodnota, ale odpovídá ještě nulovému stupni toxicity. Poté se hodnoty zvyšovaly.

Graf č. 8

hemoglobin(g/l)



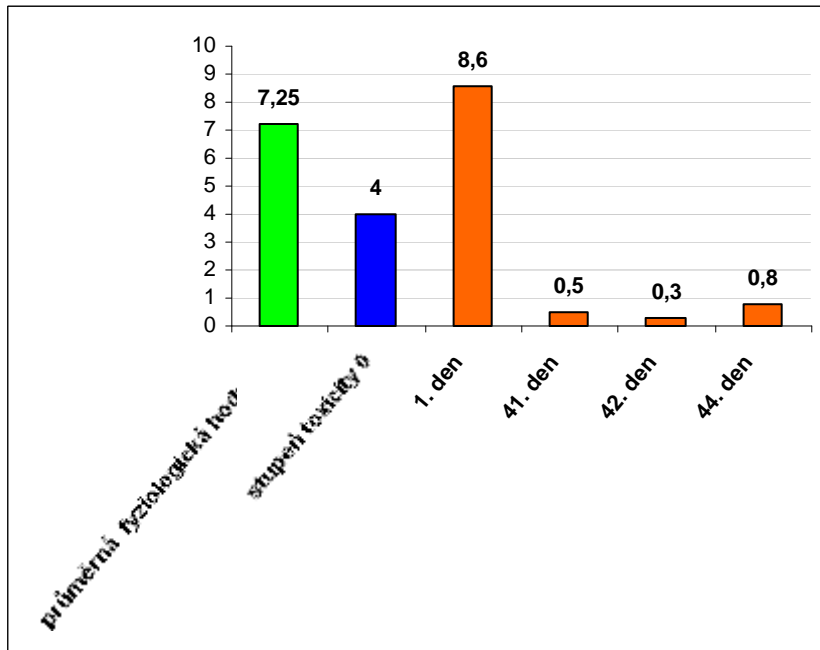
Po 30. dnech od počátku chemoradioterapie byla hodnota hemoglobinu téměř stejná (127 a 129 g/l). 95 den hodnota hemoglobinu klesla na 85 g/l což odpovídá 2. stupni toxicity

Praha:

pacient W.J., 56 let, nádor orofaryngu, zářen celkovou dávkou 66 Gy, chemoterapie Cisplatina

Graf č. 9

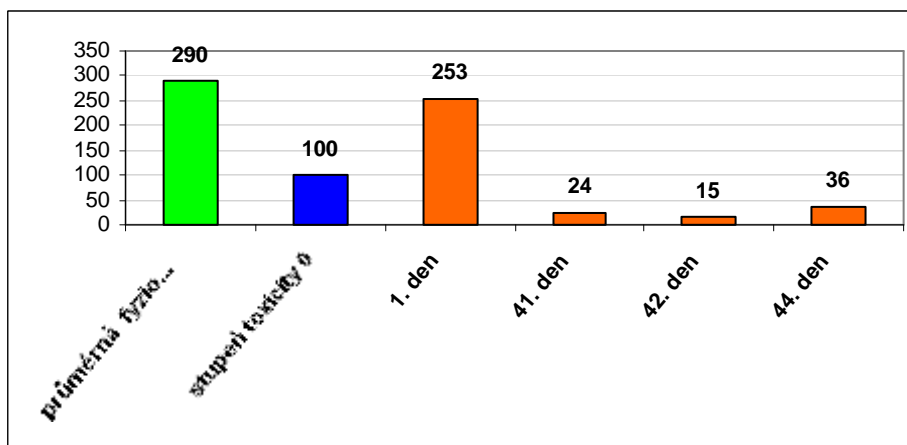
leukocyty(giga/l)



Z původní hodnoty 8,6 giga/l došlo k postupnému poklesu leukocytů s maximem 42.den na hodnotu 0,3 giga/l což odpovídá 4. stupni toxicity. Poté se hodnota zvyšovala. U tohoto pacienta byla hodnota leukocytů ze všech nejnižší.

Graf č. 10

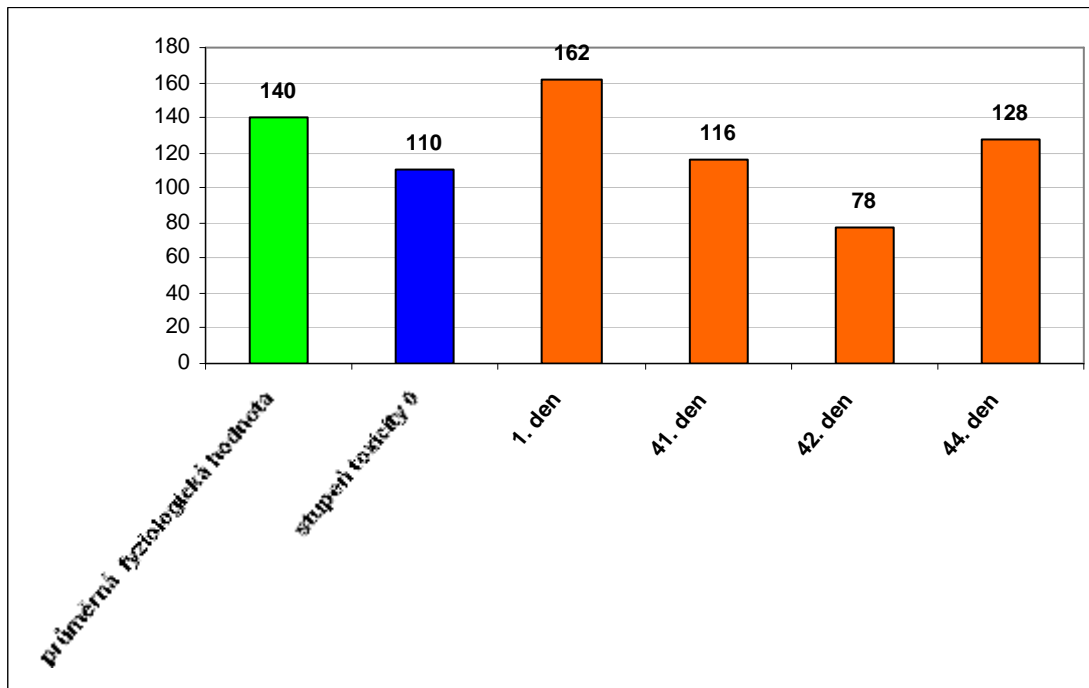
trombocyty(giga/l)



Z původní hodnoty 253 giga/l došlo k poklesu trombocytů s maximem 42.den na hodnotu 15 giga/l což odpovídá 4. stupni toxicity. Poté se hodnota zvýšila na 36 giga/l, což odpovídá 3. stupni toxicity. Zde jsou také hodnoty trombocytů ze všech nejnižší.

Graf č. 11

hemoglobin(g/l)



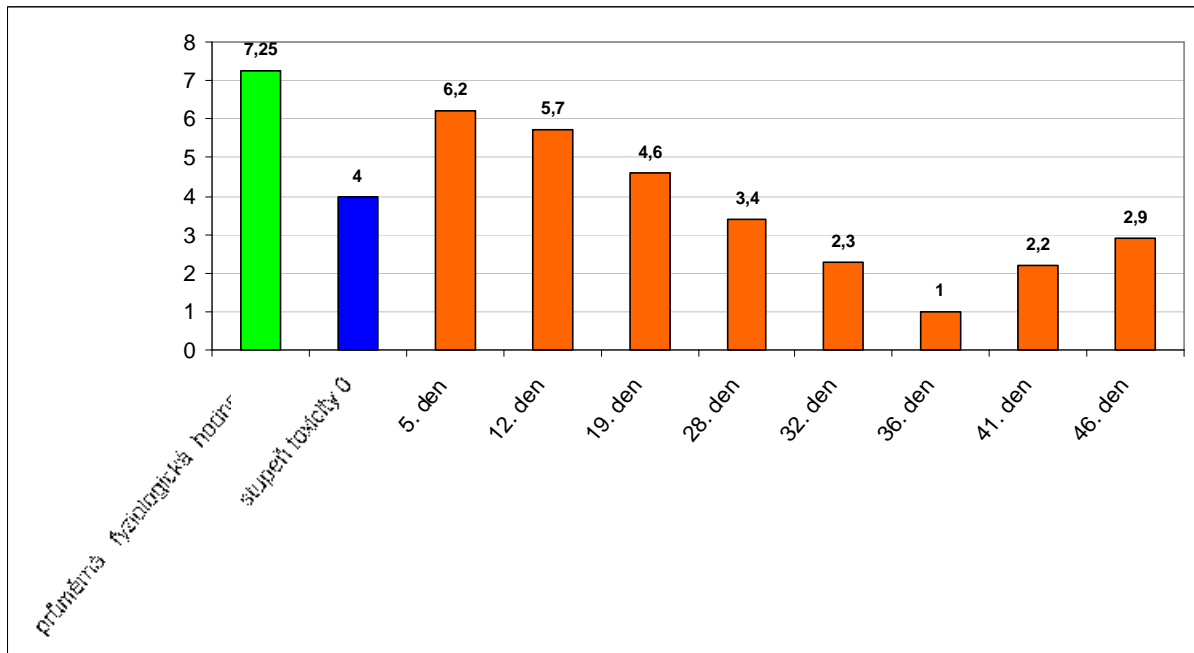
Zde hodnota hemoglobinu klesla z původní hodnoty 162 g/l na 116 g/l. Nejnižší hodnota hemoglobinu 78 g/l byla naměřena 42. den od počátku chemoradioterapie. Hodnota 78 g/l odpovídá 3. stupni toxicity. 44. den se hodnota vrátila na normální stav tedy nulový stupeň toxicity.

Pardubice:

**pacient D.J., 50 let, nádor nazofaryngu, zářen celkovou dávkou 72 Gy, chemoterapie
Cisplatina**

Graf č. 12

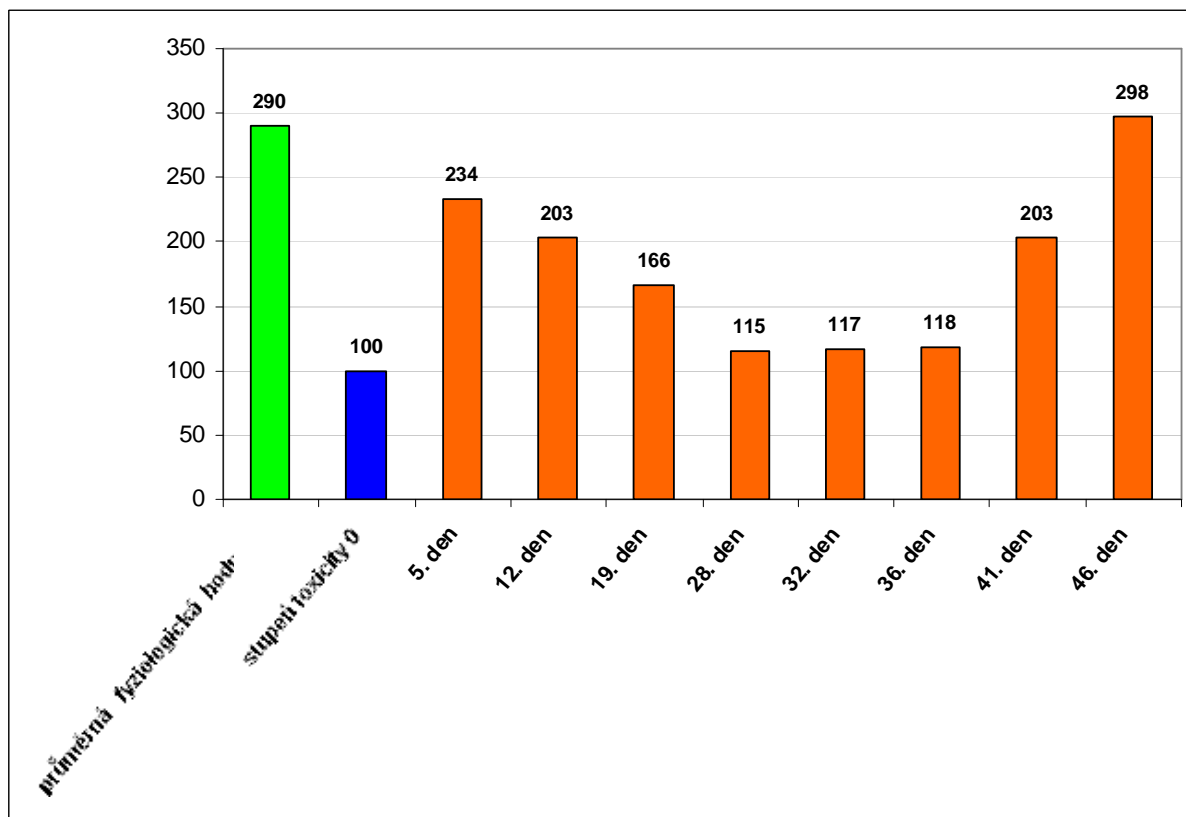
leukocyty(giga/l)



Z původní hodnoty 6,2 giga/l, která byla naměřena 5. den od počátku chemoradioterapie, došlo k postupnému poklesu leukocytů s maximem 36.den na hodnotu 1 giga/l což je hodnota na rozmezí 3. a 4. stupně toxicity. Od 41. dne se začal počet leukocytů zvyšovat.

Graf č. 13

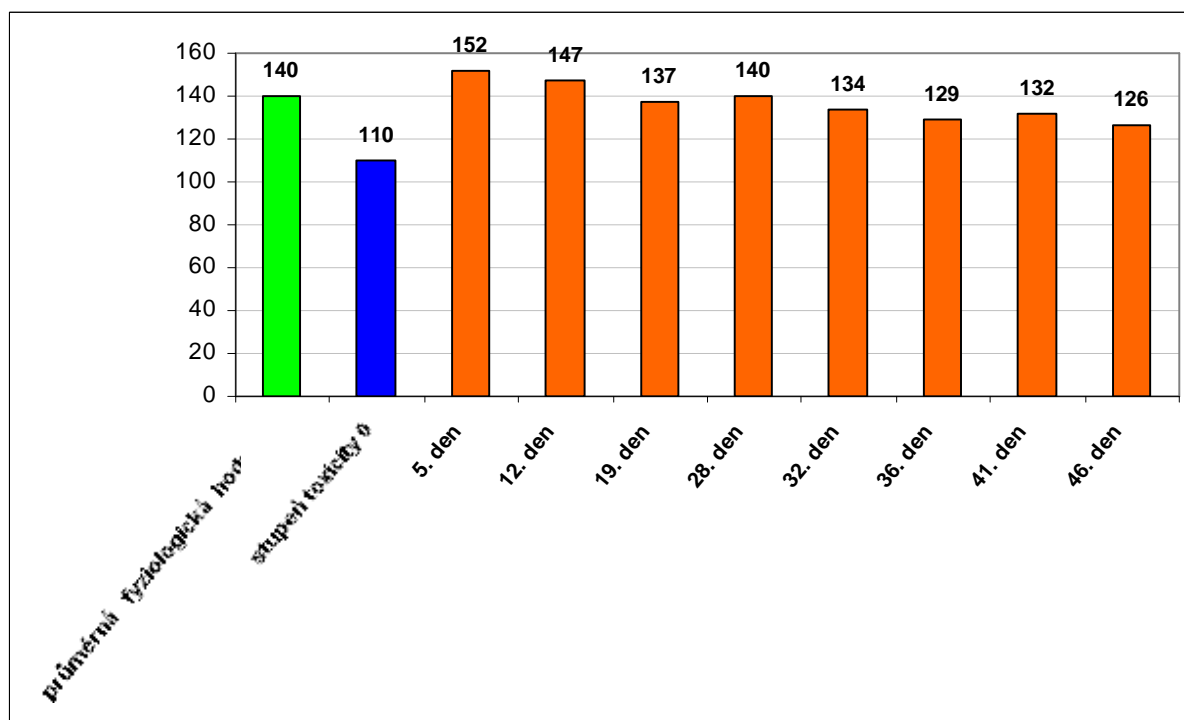
trombocyty(giga/l)



Z původní hodnoty 234 giga/l, která byla naměřena 5. den od počátku chemoradioterapie, došlo k poklesu trombocytů s maximem 28.den na hodnotu 115 giga/l, což je ještě stále normální stav. Do 36. dne byl počet trombocytů téměř stejný. Od 41. dne se začaly hodnoty navracet do normálu. 46. den už hodnota trombocytů odpovídala fyziologické hodnotě.

Graf č. 14

hemoglobin(g/l)



Zde byly hodnoty hemoglobinu stále v normě. Hodnota se pohybovala mezi 126-152 g/l. Nejnižší hodnota 126 g/l byla naměřena 46. den od počátku chemoradioterapie.

5. Diskuze

Konkomitantní chemoradioterapie nádorů hlavy a krku

Většina randomizovaných studií s konkomitantní chemoradioterapií zahrnovala pacienty s nerezekabilními nádory. Kritéria resekability nejsou uniformní a liší se jak v rámci jednotlivých center, tak i jednotlivých operatérů. Randomizovaná studie provedená v Cleveland Clinic zahrnovala pacienty s resekabilním onemocněním (100 pacientů) randomizované do skupin podstupujících samostatnou radioterapii (66-72 Gy, standardní frakcionace) nebo chemoradioterapii s 5-fluorouracilem a cisplatinou, obou v kontinuálním čtyřdenním podání ve dvou cyklech v průběhu stejného režimu radioterapie. Po dosažení dávky 55 Gy proběhlo zhodnocení odpovědi a pacienti s nerespondujícím nebo progredujícím onemocněním podstoupili resekci. Při střední době sledování 5 let bylo pětileté přežití bez známek relapsu onemocnění 62 vs 51 % ve prospěch chemoradioterapie, pětileté celkové přežití 50 vs 48 % nedosáhlo statistické významnosti, pravděpodobně v důsledku pozitivního dopadu zařazeného chirurgického výkonu. Pětileté přežití bez známek vzdálených metastáz vykazovalo trend zlepšení (84 vs 75 %). Akutní mukozitida 3. -4. stupně byla markantně vyjádřena u kombinované léčby (84 vs 26 %).⁽⁵⁾

Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie

Multicentrická studie EORTC 22931 porovnávala u 334 pacientů samostatnou adjuvantní radioterapii s konkomitantní chemoradioterapií. Mezi vstupní kritéria k zařazení patřil rozsah T3,4 nebo pozitivní lymfatické uzliny. Při střední době sledování 34 měsíců byly zjištěny statisticky významné rozdíly ve prospěch konkomitantní léčby jak v bezpříznakovém období (třileté bezpříznakové přežití: 59 vs 41 %), tak v celkovém přežití (třileté celkové přežití: 65 vs 49 %). Klinická studie RTOG 9501 obdobného režimu léčby zaměřená na vysoce rizikové pacienty (459 pacientů, dvě a více metastaticky postižené uzliny, extrakapsulární propagace, a/nebo mikroskopicky pozitivní okraje) naproti tomu neprokázala signifikantní rozdíl v celkovém přežití, ani v lokální a regionální kontrole. Statisticky významné bylo pouze zlepšení dvouletého bezpříznakového přežití (54 vs 43 %). Na základě uvedených studií je konkomitantní radiochemoterapie určitě doporučována v případě nálezu mikroskopicky pozitivních okrajů nebo extrakapsulárního šíření. V případě vícečetných pozitivních uzlin nebo dalších rizikových faktorů je tento postup ke zvážení.⁽⁵⁾

Kombinace alternativní frakcionace a konkomitantní chemoradioterapie

Akcelerovaná radioterapie je variantou alternativní frakcionace používanou pro léčbu lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku. Hlavním teoretickým důvodem její účinnosti je to, že brání (díky zkrácení celkové doby léčby) akcelerované repopulaci nádorových buněk. ⁽⁹⁾

Technika „concomitant boost“ je používanou a akceptovanou technikou v radioterapii nádorů hlavy a krku. Tato technika kromě zkrácení celkové doby radioterapie bere v úvahu také změny v kinetice růstu nádoru během radioterapie. Kombinuje tedy výhody akcelerované a hyperfrakcionované radioterapie. Nejčastějším frakcionačním schématem je 6. týdenní „concomitant boost“, s celkovou dávkou 72 Gy. ⁽⁹⁾

V současnosti jsou k dispozici výsledky tří randomizovaných studií, které srovnávaly akcelerované frakcionace v kombinaci s chemoterapií. Dvě z těchto studií prokázali zlepšení lokální a regionální kontroly i celkového přežití, jedna byla pro toxické nežádoucí účinky předčasně ukončena. Další randomizovaná studie využívající hyperfrakcionaci v kombinaci s denní aplikací cisplatiny prokázala statisticky významné zlepšení v přežití bez známek lokální a regionální progresse nemoci, přežití bez objevu vzdálených metastáz i přežití celkového. Alternativní frakcionace jsou účinným a dostupným způsobem vedoucím ke zlepšení terapeutických výsledků u karcinomů hlavy a krku, který respektuje radiobiologické poznatky. Tyto techniky mají prokazatelně vyšší účinnost z hlediska dosažení lokální kontroly onemocnění, v některých případech též z hlediska celkového přežití, a obecně jsou provázány vyšší, ale akceptovatelnou akutní postradiační reakcí. ⁽⁵⁾

V roce 2000 byly předneseny výsledky randomizované studie GORTEC 99-02 zahrnující 268 nemocných s inoperabilním lokálně pokročilým nádorem hlavy a krku, s ramenem 70 Gy. Časná slizniční reakce stupně 3 až 4 RTOG byla u 83% nemocných při hyperfrakcionaci v porovnání s 28% u konvenční frakcionace. Nebyl rozdíl v kožní reakci. Dvouletá lokoregionální kontrola byla 58% u akcelerované radioterapie, v porovnání s 39% u standardní frakcionace. Při sledování s mediánem 28 měsíců nebylo rozdílu v pozdních změnách. Lokálně pokročilý inoperabilní spinocelulární karcinom hlavy a krku není obvykle vyléčitelný pouze zářením, ale akcelerovaná radioterapie zkrácením doby ozáření na polovinu významně zlepšuje kvalitu života. ⁽¹³⁾

Přes množství publikovaných studií není jasné, zda je u pacientů s lokálně pokročilými nádory hlavy a krku výhodnější použití alternativní frakcionace, chemoradioterapie či kombinace těchto přístupů. Alternativní frakcionace technikou concomitant boost klade větší důraz na kontrolu primárního nádoru, chemoradioterapie bere v úvahu potenciální možnost disseminace. Vzhledem k charakteru selhání léčby, ke kterému dochází obvykle lokálně nebo

lokoregionálně, předpokládáme větší účinnost techniky concomitant boost. ⁽⁹⁾

Nádory hlavy a krku jsou 4krát častější u mužů než u žen. ⁽⁵⁾ Toto tvrzení se mi potvrdilo, v mé studii bylo 81% mužů a 19% žen.

Nejčastější jsou karcinomy hrtanu ⁽⁴⁾. V mém souboru byl nejčastějším karcinomem karcinom orofaryngu.

Mukositida je velmi častou komplikací chemoradioterapie. Z publikované studie z Ústavu radiační onkologie FN Na Bulovce (1. lékařská fakulta UK Praha), mělo 42 % pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií mukositidu třetího stupně a 52 % druhého stupně. ⁽¹⁰⁾

V publikovaných zkušenostech z onkologie ve Znojmě byla užitá neoadjuvantní chemoradioterapie nejčastěji kombinací cisplatinu (den 1. a 5.) a fluorouracilu (den 1.-5.). Jednalo se dominantně o pacienty stadia III. a IV, což je podobné jako u mého souboru. Pro radiační reakci během léčby bylo přerušeno ozáření u 25% pacientů. Nejvýraznější byla radiační mukositida se zhoršením polykacího aktu. I přes akutní radiační reakci nebylo nutné zavádět výživu cestou gastrostomie nebo sondou. ⁽¹²⁾ V mé studii potřebovalo nasogastrickou sondu 15 pacientů (15%).

Z dat, která jsem získala na jednotlivých pracovištích, nebylo možné validně zjistit rozsah mukositidy, pouze její výskyt. Mukositida se v průběhu léčby objevila u 88% pacientů. V Č.Budějovicích a Pardubicích se mukositida projevila v 80%, v Praze a Olomouci v 96% pacientů.

Mukositida vysokého stupně může vést k přerušení léčby nebo úplnému ukončení léčby ⁽⁴⁾, což se mi potvrdilo při mém výzkumu. Několik pacientů muselo přerušit léčbu nebo ji ukončit z důvodů velkých slizničních reakcí.

Ovlivnění xerostomie a mukositidy zejména během konkomitantní chemoradioterapie je možné aplikací amifostinu. ⁽⁴⁾ Z tohoto důvodu byl podán amifostin u několika pacientů v Českých Budějovicích a Praze.

Infekce v dutině ústní nebo nosní se objevila v Praze ve 2 případech, v Č.B. a Pardubicích po 1 případě. Nutnost podat antibiotika se v jednotlivých souborech liší. Nejvíce byla podána antibiotika v Českých Budějovicích (68%), nejméně v Praze (12%). Infúze byly podány v Č. B. v 60% případů, na dalších jmenovaných pracovištích pouze ve 36-44%.

Přerušení léčby bylo u 33% pacientů, což je srovnatelné s analýzou, která byla provedena ve Znojmě, kde pro radiační reakci bylo přerušeno ozáření u 25% pacientů. ⁽¹²⁾ Počet pacientů, kteří museli přerušit léčbu se na jednotlivých pracovištích shodoval (8), pouze

v Pardubicích bylo o 1 pacienta více. Předčasně ukončena léčba byla u 10 ze 100 případů. Nejvíce pacientů, kteří museli ukončit léčbu bylo z Pardubic (4%). Pokračování pouze radioterapie z důvodů toxicity se v jednotlivých souborech lišilo. V léčbě zářením ,bez cytostatik, pokračovalo nejvíce pacientů z Č.B.(8), nejméně z Pardubic(1). Přerušení radioterapie a pokračování jen chemoterapie bylo v Č.B.a Olomouci u jednoho pacienta. Transfúzi erymasy nejvíce potřebovali pacienti z Olomouce (4%), v Českých Budějovicích a Pardubicích (2%). Zajímavé je, že v Praze nebyla podána žádná transfúze, ale byl podán ve 4 případech ethyol, který potlačuje neutropenii. Látky ke snížení hematologické toxicity (viz. výše) byly nejvíce využity v Praze (11% vs.2-4%). Nutnost krmit pacienta vyživovací sondou bylo v 15 případech, na jednotlivých pracovištích se počet pacientů výrazně nelišil (3-5).

Hematologická toxicita se projevila u všech pacientů, všichni měli nižší hodnoty na začátku léčby než na konci léčby. Na konci léčby mělo 47% pacientů hodnoty krevních elementů stále v normě, 33% pacientů mělo stupeň toxicity 1, 15% stupeň 2, 4% stupeň 3 a 1% stupeň 4.

V porovnání mezi pracovišti bylo nejvíce pacientů bez projevené toxicity v Č.B. (64%), poté v Olomouci (44%), stejné procento pacientů se vyskytlo v Praze a Pardubicích (40%). Stupeň 1 byl v největším zastoupení v Praze (44%), v Č.B. a Olomouci bylo zastoupení stejné (32%). Druhý stupeň toxicity se vyskytoval nejvíce v Pardubicích (28%) a Olomouci (20%). V Pardubicích se objevil u 2 případů (8%) třetí stupeň toxicity. V Olomouci a Praze se vyskytl 3. stupeň pouze u 1 případu (4%). Nejzávažnější čtvrtý stupeň toxicity se vyskytl pouze v Praze a to u jednoho případu (4%). Z porovnání jednotlivých pracovišť vyplývá, že největší hematologická toxicita byla zjištěna v Praze, poté v Pardubicích a Olomouci. Nejlépe z mého výzkumu dopadly České Budějovice.

6. Závěr

Výsledky jednotlivých randomizovaných klinických studií a závěry metaanalýz dokládají, že konkomitantní chemoradioterapie lokálně a regionálně pokročilých karcinomů oblasti hlavy a krku zlepšuje léčebné výsledky včetně pozitivního dopadu na celkové přežití pacientů. U resekabilních nádorů se užití konkomitantní chemoradioterapie stává součástí orgán-záchovných postupů a vykazuje lepší výsledky než původní koncepce indukční chemoterapie s následnou samostatnou radioterapií. Klinické studie prokazují rovněž pozitivní dopad konkomitantní chemoradioterapie v adjuvantním podání po předchozím radikálním resekčním výkonu. Konkomitantní chemoradioterapie s platinovými deriváty je tedy v současné době standardním postupem. Kombinovaná léčba je však spojena s vyšší zejména časnou toxicitou, pro kterou je nezbytné zajistit dostatečnou podpůrnou terapii.

Toxicita chemoradioterapie udávaná v literatuře se výrazně neliší od toxicity z mého celkového souboru 100 pacientů, ale na jednotlivých pracovištích se toxicita liší. Z porovnání jednotlivých pracovišť vyplývá, že největší hematologická toxicita byla zjištěna v Praze a Pardubicích (60%) poté v Olomouci (56%). Nejmenší hematologická toxicita byla v Č.B (36%). Mukozitida jako nejčastější projev nehematologické toxicity v průběhu léčby se objevila celkem u 88% nemocných. V Olomouci a Praze se mukozitida objevila u 96%, v Českých Budějovicích a Pardubicích u 80% nemocných. Infekce v dutině nosní nebo ústní byla zjištěna pouze u 4% pacientů. Rozdíly se objevily v četnosti podávání antibiotik, transfusí a infusní terapie. Nejvíce antibiotik bylo podáno v Českých Budějovicích (u 17 pacientů z 25). Podpůrná léčba byla nejvíce potřeba v Praze. Nejčastěji se dávky záření pohybovaly okolo 66 Gy a byly aplikovány 3 cykly kombinované chemoterapie.

V celkovém srovnání jednotlivých pracovišť z hlediska hematologické i nehematologické toxicity a dalších kritérií, která s toxicitou souvisí jako předčasné přerušení či ukončení léčby a podpůrná terapie, byla zjištěna největší toxicita v Praze, poté v Pardubicích a o něco lépe na tom byli pacienti v Olomouci než Českých Budějovicích.

Na závěr je třeba zdůraznit nutnost funkčního týmu, zabývajícího se problematikou nádorů oblasti hlavy a krku, složeného z ORL specialistů, radiačních onkologů, rentgenologů, histopatologů, specialistů, kteří pomáhají zajistit podpůrnou léčbu, atd. ⁽⁵⁾

7. Seznam použité literatury

Monografie

- 1) KLENER P. *Chemoterapie- minimum pro praxi*, Triton, 1999, 1. vydání, 120 stran, ISBN 80-7254-028-9

- 2) RYŠÁNEK M. a kolektiv. *Základy klinické onkologie pro radiologické laboranty*, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1987, str. 62-66, ISBN 57-865-87

- 3) SPURNÝ V., ŠLAMPA P. *Moderní radioterapeutické metody. Díl 6., Základy radioterapie*, Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1999, 1. vydání, str.108, ISBN 80-7013-267-1

- 4) ŠLAMPA P., SOUMAROVÁ R., KOCÁKOVÁ I. et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*, Galén, 2005, 1. vydání, str. 17, 27-32, 43-45, 95-102, ISBN 80-7262-276-5

- 5) ŠLAMPA P., PETERA J. *Radiační onkologie*, Galén, 2007, 1. vydání, str. 41, 67-68, 74, 77, 79, 84-86, 95-108, ISBN 978-80-7262-469-0

- 6) ZÁMEČNÍK J. *Radioterapie*, Praha, Avicenum, 1990, , 2. vydání, str. 472-473, ISBN 80-201-0051-2

Webové stránky

- 7) <http://www.onkogyn.cz/clanek.php?id=27> [cit.2008-09-14]

- 8) www.orl.cz/veda/novinky/5/kopie/hlava-a-krk.pdf [cit.2008-09-14]

- 9) KUBEŠ J., DĚDEČKOVÁ K., PÁLA M. et al. - *Multicentrická randomizovaná studie akcelerované radioterapie technikou concomitant boost vs normofrakcionovaná chemoradioterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku*, dostupné z www.srobf.cz/dokumenty/random.pdf [cit.2008-03-31]

10) VONDRÁČKOVÁ D., PÁLA M., PETRUŽELKA L., HOLEČKOVÁ P., *Mukositis – komplikace (chemo)-radioterapie u nádorů krku a hlavy*, FN Bulovka, TIGIS, 25. 5. 2005, [cit.2008-07-30], dostupné z http://www.tigis.cz/bolest/bol205/05_vondrackova.html

Sborníky

11) AMBRUŠ M. a kolektiv, Konkomitantní radiochemoterapie inoperabilních karcinomů hlavy a krku s Ifosamidem, *VIII. Jihočeské onkologické dny*, Český Krumlov: Franc, 2001, str. 37, ISBN 80-238-7485-3

12) KŘÍŽAN K. a kolektiv, Retrospektivní analýza hyperfrakcionačního ozáření u nádorů hlavy a krku, *VIII. Jihočeské onkologické dny*, Český Krumlov: Franc, 2001, str. 46-47, ISBN 80-238-7485-3

13) SPURNÝ V., ČERVENÁ R., BURKOŇ P., BURIANOVÁ L., Akcelerovaná frakcionace u nádorů hlavy a krku-naše zkušenosti a první léčebné výsledky, *VIII. Jihočeské onkologické dny*, Český Krumlov: Franc, 2001, str. 30-31, ISBN 80-238-7485-

8. Klíčová slova

konkomitantní chemoradioterapie

nádory hlavy a krku

toxicita chemoradioterapie

9. Přílohy

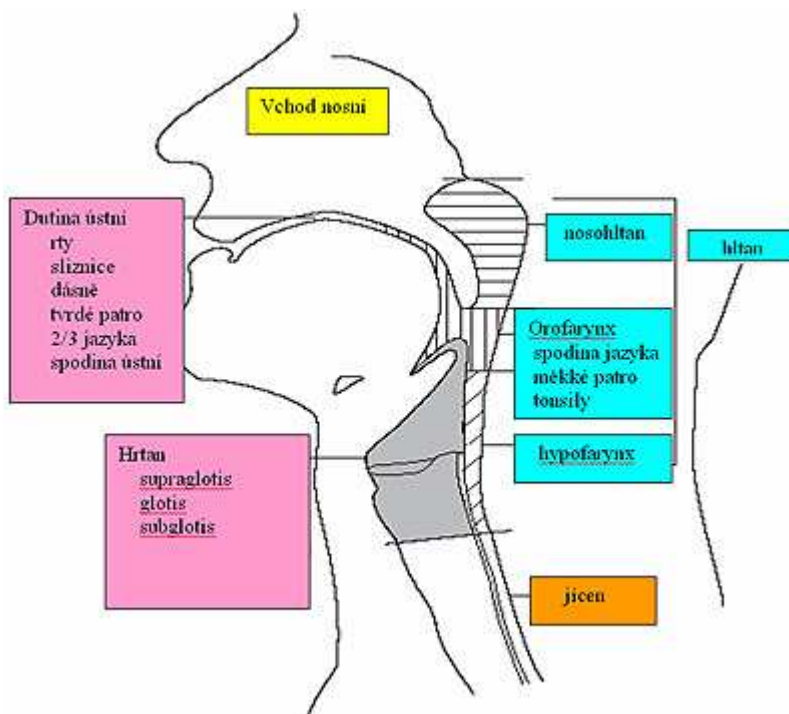
Příloha č. 1

Fyziologické hodnoty krevního obrazu

leukocyty	4,5-10 giga/l
erytrocyty	3,8-5,2 tera/l
hemoglobin	120-160 g/l
hematokrit	0,34-0,46
trombocyty	130-450 giga/l

Příloha č. 2

Schematické znázornění ORL oblasti



Příloha č. 3

Fixace pacienta při ozařování v oblasti hlavy a krku

