

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vznik sekundárních nádorů po ozáření pro karcinom hrtanu

Studijní obor: radiologický asistent

Autor bakalářské práce: Daniela Krhánková

Vedoucí bakalářské práce: MUDr.Hana Šiffnerová, PhD.

Brno, květen 2010

Abstract

The occurrence of secondary tumours is the subject of research of some internationally renowned experts who deal with this issue. The most frequently studied is the occurrence of secondary carcinoma of the mammary gland after irradiating patients with Hodgkin's disease. The reason is probably the longer survival of patients after the treatment of this disease and thus also the origination of secondary disease induced by radiotherapy.

Laryngeal carcinoma belongs to the most commonly occurring tumours in the ENT area, especially in men. With early diagnosis the success of treatment results increases, but it requires precision and care. Compared to past years modern times offer possibilities of better quality treatment and also the chance for complete recovery of patients depending on early diagnosis of the disease. However, with the high number of treated patients the probability of the occurrence of secondary tumours increases as a late undesirable effect of oncological treatment. This is why proper treatment is necessary as well as permanent dispensing.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem veškerou použitou literaturu řádně ocitovala a uvedla v seznamu.

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

Datum:

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce MUDr. Haně Šiffnerové, za cenné rady a připomínky, odborný dohled a pomoc při zpracování bakalářské práce. Mé poděkování patří také Ing. Daně Králové za pomoc při zpracování relativního rizika a také zaměstnancům onkologického oddělení nemocnice v Českých Budějovicích za jejich trpělivost a pomoc při vyhledávání potřebných dat v archivu oddělení.

Obsah

Úvod.....	6
1. SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY	7
1.1. Historie radioterapie v České republice	7
1.2. Fyzikální vlastnosti ionizujícího záření	9
1.3. Biologické vlastnosti ionizujícího záření.....	12
1.3.1. Účinek záření na nádory	13
1.3.2. Účinek záření na zdravou tkáň.....	13
1.3.3. Rozdělení nežádoucích účinků radioterapie	15
1.3.4. Faktory ovlivňující nežádoucí účinky záření.....	16
1.4. Radioterapie zhoubných nádorů	19
1.4.1. Kurativní radioterapie	19
1.4.2. Předoperační radioterapie	19
1.4.3. Pooperační radioterapie	19
1.4.4. Paliativní radioterapie	19
1.5. Nádory laryngu	21
1.5.1 Místa výskytu nádoru laryngu	22
1.5.2. TNM klasifikace	23
1.5.3. Léčebná strategie	26
1.5.4. Plánovací vyšetření	27
1.5.5. Radioterapie nádorů laryngu.....	28
1.5.6. Sledování pacienta po léčbě zářením – follow up	33
1.5.7. Poiradiační změny.....	33
1.5.8. Sekundární nádory	34
2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA	35
2.1. Výsledky	36
3. DISKUSE.....	44
Závěr	45
Seznam použité literatury	46
Přílohy.....	47

Úvod

Onkologická onemocnění jsou celosvětovým problémem současnosti. Česká republika není výjimkou. V průběhu svého života u nás onemocní třetina obyvatel zhoubným nádorem, přičemž asi pětina úmrtí je zapříčiněna právě zhoubným onemocněním. V současné době je u nás asi 50% úspěšnost léčby, u dětí dokonce až 70%, přičemž největší účinnost představuje léčba chirurgická (22%), radioterapií je vyléčeno asi 18 % a v neposlední řadě 5% zaujímá léčba chemoterapií. Další možností léčby je hormonální terapie a v posledních letech se rychle rozvíjející léčebnou modalitou je také bioterapie. ⁽⁶⁾

Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na vznik sekundárních nádorů u pacientů s karcinomem hrtanu léčených radioterapií, sledovala jsem počty a typy duplicit, dobu jejich vzniku a zda se objevují uvnitř nebo mimo ozařované pole. Pro svůj průzkum jsem si vybrala oddělení radiační onkologie nemocnice v Českých Budějovicích, kde jsem sledovala pacienty s nádory hrtanu, kteří byli ozařováni v letech 1978 – 1998.

1. SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY

1.1. Historie radioterapie v České republice

Radioterapie je jeden z nejmladších a stále se rozvíjejících lékařských oborů. Radium u nás poprvé léčebně použil prof. Jedlička v roce 1902. Jednalo se o 20 mg radia vyrobeného v Německu z Českého smolince. Jeden z nejstarších způsobů léčby pomocí záření bylo využití ionizujícího záření v lázeňství. První takové lázně vznikly roku 1906 v Jáchymově, kde se s úspěchem aplikovaly lázně koupelové, tak i inhalací. roku 1912 zakládá prof. Jedlička soukromý radioterapeutický ústav pod vedením doc. Františka V. Nováka. Po roce 1918 byl založen Státní radiumterapeutický ústav při Vinohradské nemocnici pod vedením doc. Františka Tománka. Boj proti rakovině se u nás dostává do popředí na počátku 20. století a to především díky prof. Rudolfovi Jedličkovi (1869 – 1926), který se zajímal především o radiologii a rentgenologii, avšak v roce 1913 přednášel o radioterapii zhoubných nádorů a založil sanatorium v Praze – Podolí, kde se léčili pacienti s rakovinou. Po válce v této činnosti pokračoval prof. Hlava, který se zasloužil o významnou propagaci boje proti rakovině a založení Ústavu pro výzkum a léčbu zhoubných nádorů, kde byla v roce 1925 otevřena Bioptická stanice, která se stala pod vedením prof. MUDr. H. Šikla stala moderní základnou onkologické historie. Další součástí Hlavova ústavu je také experimentální oddělení pod vedením prof. R. Krimla a v neposlední řadě Dispenzář pro léčbu nádorů pod vedením doc. F. V. Nováka. Dne 3. března 1934 byl položen základní kámen Radioléčebného ústavu v Praze na Bulovce. ⁽⁶⁾

První polovina 20. století byla érou ortovoltážních přístrojů a zároveň dobou významných radiobiologických objevů. Dávka záření se začala kvantifikovat a měřit, bylo zjištěna citlivost zdravé a nádorové tkáně na záření a jejich limity. Stále však byla největším problémem radioterapie hluboko uložených nádorů. Až v 50. letech nastala éra vysokoenergetického záření za instalace kobaltových ozařovačů, která umožňovala výhodné ozáření hluboko uložených nádorů za současného zlepšení efektu šetření kůže, která tímto přestala být limitujícím orgánem. V roce 1948 byl poprvé léčebně použit

betatron, kdy se používaly energie až 45 MeV, který však byl záhy nahrazen lineárním urychlovačem, který byl podstatně menší, technicky dokonalejší a vykazuje dostatečný dávkový příkon. k širšímu vývoji Lineárních urychlovačů dochází v 70. letech, přičemž jsou v současnosti pokládány za základní zařízení pro zevní radioterapii.⁽⁶⁾

V současné době je radiační onkologie základním oborem v léčbě nádorových i nenádorových onemocnění ionizujícím zářením. Nedílnou součástí oboru je také včasná diagnostika nádorového onemocnění, jeho sledování, poskytování systémové protinádorové léčby a následná dispenzarizace. V zemích Evropské unie je radioterapie aplikována asi u 50% nemocných, přičemž v naší zemi je to 40% onkologicky nemocných léčených radioterapií na 35 pracovištích, z čehož se jedná o 15 center pro kompletní kurativní léčbu.⁽⁶⁾

1.2. Fyzikální vlastnosti ionizujícího záření

Zdroje ionizujícího záření

Zdroje záření mohou být otevřené, přičemž je zdroj aplikován přímo do nádorového ložiska nebo do krevního oběhu. Patří sem izotopy ^{198}Au (zlato), ^{131}I (jód), ^{32}P (fosfor), ^{89}Sr (stroncium), ^{186}Re (rhenium), ^{153}Sm (samarium). Aplikací otevřených zářičů se zabývá obor nukleární medicína. ⁽¹¹⁾

Uzavřené zářiče ve vhodných pouzdech lze zavádět do nádorů přímo, nebo do jejich bezprostřední blízkosti. Pro punkturní a aplikace na povrch nádorů se využívají izotopy ^{186}Ra (radium), ^{60}Co (kobalt), ^{137}Cs (cesium), ^{182}Ta (tantal), a ^{192}Ir (iridium). Všechny tyto izotopy se zavádí metodou afterloadingu, přičemž je zdroj uložen do aplikátoru na místo určení po vypočtení dávek v ozařovacím čase. Tyto metody se souhrnně nazývají brachyradioterapie, protože vzdálenost zdroje od nádoru je minimální. ⁽¹¹⁾

Nejčastější ozařovací metodou je teleradioterapie, kdy je zdroj umístěn mimo pacienta obvykle ve větší vzdálenosti. Jako zdroj záření má v teleradioterapii využití rtg přístroj (záření X), dále izotopové ozařovače ^{60}Co nebo ^{137}Cs (kobaltový nebo cesiový ozařovač – záření γ) a v neposlední řadě lineární urychlovač (záření X a záření elektrony), který má v současné době v teleradioterapii největší využití. ⁽¹¹⁾

Druh záření

Záření můžeme dělit na přímo ionizující, tedy nabitě částice (protony, částice α , elektrony, ionty), dále nepřímo ionizující (elektromagnetické či fotonové záření, neutrony). Dále je možno záření dělit na korpuskulární, přičemž je klidová hmotnost jeho částic nenulová (elektrony, protony, neutrony, ionty) a nekorpuskulární, kdy klidová hmotnost jeho částic je nulová, zde řadíme záření elektromagnetické, které má spolu s elektronovým zářením největší využití v radioterapii. ⁽¹¹⁾

V klinické praxi využíváme elektromagnetické záření X a γ . Toto záření má stejné vlastnosti, liší se pouze místem původu. Záření γ vychází z jader radioaktivních atomů, kde vzniká při rozpadu jádra. Záření X pochází z obalu atomu, který je ostřelován elektrony. ⁽¹¹⁾

Druh záření ovlivňuje především tzv. relativní biologickou účinnost, která závisí na tom, kolik energie záření se v hmotě absorbuje, resp. Kolik energie se předá podél dráhy procházejícího záření (LET – lineární přenos energie). Čím větší je tato energie na jednotku dráhy, tím větší je účinnost záření a tím hustší výskyt událostí, které záření svým průnikem ve tkáních způsobuje. ⁽¹¹⁾

Energie záření

Energie záření je dána vlastnostmi zdroje záření a závisí na ní pronikavost záření, tedy absorpce, rozptyl záření, hloubková dávka, relativní hloubkové dávky, povrchové dávky, absorbovaná dávka v různých tkáních, tudíž jsou energeticky závislé i biologické účinky záření. V moderní radioterapii se užívá záření o energii až $25 \cdot 10^6 \text{eV} = 25 \text{MeV}$. ⁽¹¹⁾

Dávka záření

Dávka je výchozí fyzikální veličinou pro hodnocení biologických účinků ionizujícího záření. Je to podíl množství energie předané ionizujícím zářením elementu látky a hmotnosti tohoto elementu. Jednotkou je 1 Gy (gray). Časový průběh depozice látky vyjadřuje dávkový příkon, jehož jednotkou je $\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$. Dávku můžeme blíže specifikovat vyjádřením v určitých depozicích energií záření za určitých podmínek. Jedná se o dávku povrchovou, maximální a hloubkovou. Povrchová dávka je dávka na povrchu objemu. Maximální dávka je nejvyšší dávka záření v ozařovaném objemu, přičemž v případě nízkoenergetického záření je totožná s dávkou povrchovou. U vysokoenergetického záření je v určité hloubce pod povrchem, přičemž závisí na velikosti energie. Čím vyšší energie záření, tím je hloubka maximální dávky větší.

Velikost dávky záření je závislá také na ionizaci, která je způsobena sekundárními elektrony pod povrchem látky. U vysokoenergetického záření mají sekundární elektrony zpravidla směr primárního záření. V určitém bodě dávka dosahuje svého maxima a dále do hloubky záření ubývá vlivem absorpce a divergence svazku. Hloubková dávka je dávka na centrálním paprsku svazku záření v určité hloubce pod povrchem. Poměr hloubkové dávky a maximální dávky lze vyjádřit pojmem procentuelní hloubková dávka vyjádřená v procentech. ⁽⁶⁾

Další veličinou vyjadřující míru ozáření tkáně v těle je efektivní dávka, která je závislá na biologické účinnosti záření a citlivosti ozařované tkáně k biologickému poškození. ⁽⁶⁾

1.3. Biologické vlastnosti ionizujícího záření

Při ozáření živého organismu dochází v průběhu času ke změnám fyzikálním, chemickým a biologickým. K fyzikálním patří excitace a ionizace, k chemickým tvorba volných radikálů a po změnách chemických následují změny biologické, které mohou být buď reverzibilní nebo ireverzibilní. ⁽⁶⁾

Záření působí přímým a nepřímým způsobem na důležité životní struktury buňky, především na DNA, neméně významné je však poškození buněčných membrán a enzymatického systému buněk. Přímé účinky jsou způsobeny přímým porušením molekulární vazby důležitých sloučenin, nicméně jsou méně časté, vedou však k výraznému poškození DNA včetně paralelního poškození obou vláken, což může vést až ke smrti buňky. Nepřímý účinek je způsoben vznikem volných radikálů v prostředí s dostatkem kyslíku a vody, které reagují s DNA a narušují její fosfosacharidovou stavbu, nebo porušují pyrimidinové a purinové baze. Zřejmě nejdůležitějšími změnami jsou zlomy vláken DNA, a to jednoho vlákna (single strand break – SSD), nebo obou vláken (double strand break – DSB). Po vytvoření zlomu okamžitě nastupuje opravný systém, který toto potenciálně letální poškození opraví. SSD jsou opraveny a doplněny podle protilehlého vlákna. Reparace DSB bývá neúspěšná nebo nepřesná, což vede ke vzniku letálního poškození. ⁽⁶⁾

Buňky jsou nejcitlivější k ozáření v časně fázi S a ve fázi M, resp. V přechodu z fáze G₂ do M. Naopak nejméně citlivé jsou buňky ve fázi G₀. Po ozáření mohou být některé buňky ihned usmrceny. Proběhne u nich intermitotická programovaná smrt – apoptóza. Jiné buňky mohou selhat ve fázi dělení, další se několikrát dělí a teprve dceřiné buňky přestanou mít schopnost se dělit. Z toho vyplývá, že se nelze přesně řídit velikostí nádoru po ozáření nebo rychlým zmenšováním nádoru během ozáření. ⁽⁶⁾

Pokud dochází v buňce k akumulaci nereparovaného poškození DNA, buňka nebo její potomstvo nejsou schopny projít mitózou a umírají. Mluvíme o tzv. mitotické smrti buňky. U takovýchto buněk bývá nápadná řada chromosomových aberací. Některé buňky mohou projít však i několik buněčných dělení, než se projeví letální účinek

záření. Ozářená buňka může dále metabolizovat a k jejímu zániku dochází ve chvíli, kdy vstoupí do mitotické fáze. U rychle proliferujících buněk se radiační poškození projeví dříve než u buněk, které jsou relativně klidové. U nádorů platí stejný princip. Rychle proliferující malignity regredují po ozáření rychle, zatímco pomalu se dělící nádory mohou regredovat až několik měsíců, přičemž některé buňky nemusí projít buněčnou mitózou, aby podlely ozáření, zaniknou mechanismem apoptózy. Běžně používané druhy záření v praxi působí převážně nepřímým způsobem, asi 70%, proto je jejich výsledný účinek závislý na dobré oxygenaci tkání, tedy na neporušeném cévním zásobení. Rozdíl mezi nádorovými a zdravými buňkami v reakci na ionizující záření spočívá na rozdílné schopnosti reparace vzniklého poškození, růstového arestu a indukce apoptózy. ⁽⁶⁾

1.3.1. Účinek záření na nádory

Nádory se liší různou citlivostí na záření, přičemž pravděpodobnost vyléčení nádorového onemocnění závisí na celkově dodané dávce záření. Jednotlivá dávka záření zničí určitou část nádorových buněk, proto u větších nádorů s početnější populací nádorových buněk užíváme dávek větších, nežli u nádorů menších, přičemž musíme brát v úvahu toleranci zdravé tkáně na záření. Proto u ozařovacích technik užíváme systém postupného zmenšování pole, tzv. shrinking field technika, která je důležitá k minimalizaci komplikací. Se zvyšující se dávkou záření klesá počet kmenových nádorových buněk, avšak úspěch či neúspěch je závislý ne usmrcení poslední kmenové buňky. ⁽⁶⁾

1.3.2. Účinek záření na zdravou tkáň

Při léčbě ionizujícím záření je nutné počítat i s určitým procentem ozáření zdravých tkání a orgánů, protože technicky není možné pouze ozáření nádorové tkáně.

Je proto nutné znát toleranci zdravé tkáně na ozáření a možnou míru jejího poškození. Ve tkáni se nacházejí různě specializované buňky, které mohou různě reagovat na ozáření. Podle rychlosti, s jakou tkáně vykazují biologický účinek, se rozdělují na časně a pozdně reagující. V časně reagujících tkáních (střevní sliznice, sliznice dutiny ústní, pokožka) probíhá rychleji tzv. turnover (obrat-od vzniku k zániku), ve tkáních s pozdní reakcí probíhá turnover velmi pomalu a účastní se jej pouze malá část buněk (nervová a gliová tkáň, svalová tkáň, vazivo, apod.). Reakce orgánů a jejich toleranční dávky se liší podle toho, jaké tkáně je tvoří a jak jsou funkčně uspořádány. Částečné ozáření orgánů s paralelním uspořádáním (ledvina, plíce) dávkou větší než je dávka toleranční nevede ke zničení funkce celého orgánu. Naopak částečné ozáření orgánu se sériovým uspořádáním (mícha) může vést k poškození funkce celého orgánu. ⁽⁶⁾

Toleranční dávky zdravých tkání a orgánů I. třídy (v Gy):

Orgán	Poškození zářením	TD 5/5*	TD 50/5**	Celý orgán nebo část orgánu
Kostní dřeň	Aplazie, pancytopenie	2,5 30	4,5 40	celá část
Játra	Akutní a chronická hepatitida	25 15	40 20	pruh celá
Žaludek	Perforace, vřed	45	55	100cm ²
Střevo	Vřed, perforace, krvácení	45 50	55 65	400cm ² 100cm ²
Mícha	Infarkt, nekróza	45	55	10cm
Mozek	Infarkt, nekróza	60 70	70 80	celý 25%
Srdce	Perikarditida, pankarditida	45	55	60%

Plíce	Pneumonitida	30	35	100cm ²
		15	25	celé
Ledvina	Akutní a chronická nefroskleróza	15	20	celá
		20	25	pruh
Plod	Odúmrť	2	4	celý

(7)

* Minimální toleranční dávka, která ve sledované skupině nemocných při ozáření za standardních podmínek nezpůsobí více než 5% těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování

** Maximální toleranční dávka, která v 50% vede u nemocných k těžkým poškozením

1.3.3. Rozdělení nežádoucích účinků radioterapie

Lokální radiační reakce jsou změny způsobené ve tkáni procházejícím svazkem záření a jsou omezeny na ozařovanou oblast. Obtíže, které pacient udává jsou dobře lokalizovatelné a většinou typické. ⁽⁵⁾

Systémová radiační reakce se objevují obzvlášť u velkoobjemového ozařování, , jedná se o subjektivní příznaky jako celková únava pacienta, malátnost, nechutenství, nevolnost až zvracení, jsou tedy velmi nespecifické. Při ozáření většího objemu kostní dřeně se objevují komplikace hematologické. ⁽⁵⁾

Tyto radiační reakce mohou mít různý časový nástup, dělíme je tedy dále na časné radiační reakce a pozdní radiační reakce.

Časné radiační reakce se většinou vyskytuje u tkání které se vyznačují svým častým buněčným dělením kmenových buněk, ze kterých vznikají zralé funkční buňky s omezenou životností. Patří sem kůže a sliznice orgánů, popřípadě sem lze zařadit také hemopoetický systém. ⁽⁵⁾

Pozdní radiační reakce se na rozdíl od časných týkají tkání a orgánů s pomalým buněčným obratem a k reakci na záření u nich dochází za několik týdnů až měsíců od

ukončení radioterapie. Tyto reakce mají charakter atrofie, popřípadě dochází ke snížení funkce parenchymatózních orgánů, nebo vlivem nadprodukce kolagenu vznikají fibrózy, na čemž se podílí změny mikrovaskularizace. Patří sem centrální nervový systém, játra, ledviny, plíce, srdce, podkoží, svaly atd. ⁽⁵⁾

Velmi pozdní změny vznikají s odstupem let a jsou způsobené vzniklými mutacemi po ozáření, kterými jsou zasaženy somatické buňky, které mají vztah ke vzniku sekundárních malignit. ⁽⁵⁾

1.3.4. Faktory ovlivňující nežádoucí účinky záření

Na vznik reakcí na ozáření má vliv několik faktorů. Patří mezi ně výše dávky a časový faktor, velikost ozařovaného objemu, samotná technika ozáření a frakcionace. Pozdní účinky jsou významně ovlivněny velikostí dávky na frakci. U akutních změn má význam celková doba léčby. Tedy i malá dávka záření aplikovaná vícekrát může způsobit poškození časně reagující tkáně. Přerušování léčby umožňuje rychlejší zhojení, čímž je ale podpořena repopulace buněk a tím snížen účinek léčby, naopak pozdní účinky jsou méně závažné. Na rozsah vzniku postradiačních reakcí se významně podílí i aplikace radioprotektivních a radiopotenciačních látek, např. některých cytostatik. Dalším biologickým faktorem je věk a celkový stav pacienta a dále jeho individuální citlivost k ionizujícímu záření. Vyvíjející se dětský organismus je vysoce citlivý k ozáření, které může způsobit pozdní účinky ve smyslu mutací, např. vznik skoliózy. Velkou roli v citlivosti na záření hrají i genetické faktory. Vyšší toxicitu záření lze očekávat i u pacientů s přidruženými chorobami, dále u pacientů s celkově špatným stavem a při nedodržování režimových opatření v průběhu radioterapie. ⁽⁶⁾

Frakcionace záření

Jak již bylo uvedeno, v současné době neumožňují techniky záření aplikaci dávky pouze do nádorového ložiska, aniž by byla porušena okolní zdravá tkáň, přestože by tato možnost byla ideální. Je proto nutné zvolit vhodnou frakcionaci ozáření, tedy rozdělení celkové dávky do několika desítek menších., přičemž je nutné celkovou dávku navýšit z důvodu zvýšení tolerance nádorových buněk, u kterých mezi frakcemi dochází k různým biologickým pochodům. Jedná se o reparaci, tedy opravu poškozených buněk, která nastupuje již během záření a pokračuje po dobu několika hodin po ozáření. Dále repopulace, kdy mluvíme o náhradě zničených buněk buňkami z klidové fáze G₀ buněčného cyklu. Dále reoxygenace, při níž se redukcí nádorových buněk zlepšuje zásobení kyslíkem, což vede ke zvýraznění efektu záření na buňku citlivější na ozáření. A posledním biologickým jevem je redistribuce, při které dochází k posunu nádorových buněk směrem k M fázi buněčného cyklu vlivem poškození nádorových buněk v jejich radiosenzitivní fázi, což je fáze, ve které je buňka na záření nejcitlivější. Radiosenzitivita zde hraje velkou roli při volbě optimální dávky záření, čím je buňka na záření senzitivnější, tím je zapotřebí nižší dávky záření k jejímu zničení a naopak. ⁽⁶⁾

Ozařovací technika

Volba ozařovací techniky závisí na místě uložení nádoru a rozložení zdravé tkáně a orgánů kolem něj, přičemž je nepřípustné překročení tolerančních dávek těchto orgánů. Proto se snažíme volit techniku rozložení dávky do více polí, přičemž izocentrum se nemění, popřípadě využití stínících bloků, nebo v nejlepším případě vícelamelového kolimátoru (multi leaf collimator - MLC). U modernějších přístrojů je vhodné užití radioterapie s modulovanou intenzitou záření (intensity modulated radiotherapy – IMRT) a užití tzv. inverzního plánování, při kterém postupujeme opačným způsobem, kdy je schopen plánovací systém navrhnout optimální ozařovací

plán po předešlém zadání počtu a orientace svazků, dávky na oblast cílového objemu a rizikových orgánů dle tolerančních dávek. ⁽⁶⁾

Velikost ozařovaného objemu

Velikost ozařovaného objemu hraje důležitou roli pro následný vznik akutních a pozdních reakcí, které mohou limitovat léčbu. Je tedy nutné minimalizovat jak ozáření velkých objemů tak také dávku záření. Velký význam má v tomto případě tzv. dose volume histogram, který nám udává vztah mezi objemem a dávkou v hodnocení ozařovacího plánu. Pravděpodobnost vzniku komplikací u ozářeného objemu se u různých orgánů liší. ⁽⁶⁾

1.4. Radioterapie zhoubných nádorů

1.4.1. Kurativní radioterapie

Jejím cílem je úplné vyléčení nemocného za aplikace vysokých dávek záření, které zničí většinu nádorových buněk. Jedná se o dávky 60 – 80 Gy. Při kurativní ozáření se pacient zpravidla cítí hůře než před započtím léčby, příčinou je vysoká dávka působící i na zdravou okolní tkáň, přičemž předpokládanou regresi nádoru lze očekávat po 6 – 8 týdnech po skončení ozáření. U pacienta je patrná akutní postradiační reakce. ⁽⁷⁾

1.4.2. Předoperační radioterapie

Slouží k zajištění operability nádoru či redukce rozsahu chirurgického výkonu zmenšením nádorového ložiska. ⁽⁷⁾

1.4.3. Pooperační radioterapie

Cílem je ozáření případných mikrozbytků nádoru po chirurgickém výkonu, přičemž dávky záření jsou zpravidla nižší (50-60Gy). ⁽⁷⁾

1.4.4. Paliativní radioterapie

Cílem není úplné vyléčení nemocného, ale pouze zmírnění, nebo úplné odstranění symptomů choroby za předpokladu zlepšení kvality života. Při paliativním ozáření aplikujeme dávky zpravidla nižší, než u léčby kurativní, pacient se cítí lépe, než před zahájením léčby. Vzhledem k nižší dávce jsou menší i postradiační reakce. ⁽⁷⁾

Kurativní a paliativní léčbu nelze provádět ve stejnou dobu, proto vznikly terapeutické přístupy, které se nazývají radikální paliace a profylaktická paliace. Používají se u nemocných s předpokládanou dobou přežití jeden, dva i více let a aplikují se dávky spíše kurativní, aby se dosáhlo dlouhodobého paliativního účinku. ⁽⁷⁾

1.5. Nádory laryngu

Nádory hlavy a krku představují v naší zemi 2-3% všech zhoubných nádorů, a jejich incidence se v posledních letech příliš nemění. Výskyt ORL nádorů je u mužů 2-8krát častější než u žen, přičemž v České republice je výskyt 4krát větší. U konkrétních případů se rozdíly liší, např. karcinomem hrtanu je postiženo 11krát více mužů než žen, na rozdíl od karcinomu slinných žláz, kdy jsou postiženy častěji ženy asi o 15%. V roce 2007 bylo nahlášeno Národnímu onkologickému registru celkem 464 pacientů, mužů, s karcinomem hrtanu. V přepočtu se tedy jedná o 9,2 případů onemocnění na 100 000 obyvatel. Téhož roku zemřelo v České republice na tutéž diagnózu 227 mužů, což je v přepočtu 4,5 pacienta na 100 000 obyvatel. ⁽⁶⁾ ⁽¹⁰⁾

Nejzávažnějším etiologickým faktorem, který se podílí na vzniku nádorů hrtanu, je kouření, což je způsobeno chemickou kancerogenezí produkty z tabákového kouře. Dále se na vzniku malignit může podílet také chronické tepelné dráždění, změna pH sliznice, chronické dráždění částicemi tabáku, vazokonstrikce způsobená nikotinem, ale také jiné formy konzumace tabáku, tedy žvýkání či šňupání. Dalším neméně významným etiologickým činitelem je alkohol, přičemž není úplně jasný mechanismus působení alkoholu na vznik nádorových změn. Je však prokázáno, že alkohol působí jako rozpouštědlo kancerogenů obsažených v cigaretovém kouři. Je zde také velká pravděpodobnost, že kouření marihuany může být spojeno s nádorem hrtanu u mladých pacientů. ⁽⁶⁾ ⁽⁴⁾

V 90% se jedná histologicky o spinocelulární (epidermoidní) karcinom, vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest, přičemž histologický stupeň diferenciacie je určován na základě hodnocení keratinizace. Nejčastější morfologickou formou spinocelulárního karcinomu je ulcerativní typ, kdy ulcerativní léze mohou progredovat v infiltrativní formu. Infiltrativní typ je charakterizován hlubokým šířením do okolní tkáň. Typ exofytický roste více povrchově a má sklon k pozdějšímu metastazování, na rozdíl od jiných typů. Nejméně častou variantou je verukózní

karcinom, který se objevuje u starších lidí se špatnou ústní hygienou, metastázy tvoří pouze vzácně. ⁽⁶⁾

1.5.1 Místa výskytu nádoru laryngu

V laryngu rozlišujeme tři lokality výskytu nádoru: supraglotická oblast, glotická oblast a subglotická oblast. Karcinomy těchto oblastí se liší především lymfatickým šířením a způsobem léčby. ⁽⁶⁾

Supraglotická oblast

Nádory v supraglotické oblasti mají tendence k častějšímu šíření lymfatickou cestou a jsou agresivnější a hůře diferencované. Spádovou lymfatickou oblastí jsou především jugulární uzliny, často bilaterálně. U časných stádií je metodou volby chirurgický výkon, neméně významná je však i radikální radioterapie. U pozdních stádií je indikována chemoradioterapie s ponecháním laryngektomie jako záchranné léčby. Pooperační radioterapie je využita v případě pozitivních okrajů, či šíření nádoru do chrupavky či měkkých tkání krku. ⁽⁶⁾

Glottis

Tento typ nádoru zahrnuje 2/3 všech nádorů laryngu. Jeho časnější diagnóza je především díky chrapotu, který do jisté míry na nemoc upozorní. U časných stádií (T0, T1, T2) je indikací samotná radioterapie s velmi dobrou prognózou, přičemž pětileté přežití činí až 85-95%, pro T2 stádia 75-85%. V případě pokročilejších stádií je častou léčebnou metodou radiochemoterapie včetně ozáření krčních uzlin. V případě T4 stádia je indikována totální laryngektomie s následnou pooperační radioterapií. V případě

pokročilých stádií se prognóza znatelně zhoršuje. U inoperabilních pacientů činí pětileté přežití 30-35%.⁽⁶⁾

Subglotická oblast

Tyto nádory jsou poměrně vzácné, přičemž bývají často diagnostikovány v pozdních stádiích vzhledem k pozdním symptomatickým projevům. Tyto nádory se obvykle šíří lymfatickou cestou do jugulárních a pretracheálních uzlin horního mediastina. Metodou léčby je totální laryngektomie a krční disekce bilaterálně s následnou pooperační radioterapií, přičemž jsou do cílového objemu zahrnuty i horní mediastinální uzliny.⁽⁶⁾

1.5.2. TNM klasifikace

Léčebné standardy pro maligní choroby stanovují léčebnou strategii podle určení klinického stádia onemocnění – staging. Pro určení stádia onemocnění se v současné době nejvíce používá mezinárodně uznávaná TNM klasifikace. Principem této klasifikace je popis velikosti nádoru T, postižení uzlin N a přítomnost metastáz M. Základní dvě formy TNM klasifikace je klinická, která spočívá na výsledcích získaných před zahájením léčby, tedy na výsledcích zobrazovacích metod, a patologická (pooperační), které předchází resekce primárního nádoru nebo biopsie, dále extirpace uzlin a následný histologický průkaz. Pomocí TNM klasifikace je dále definováno stádium onemocnění, jedná se většinou o čtyři stupně.⁽⁶⁾

Supraglottis

T- primární nádor

T1 nádor je omezen na jednu sublokalizaci supraglottis s normální pohyblivostí hlasivek

T2 nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokalizace supraglottis nebo glottis či oblast mimo supraglottis (např. sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu pyriformního sinu) bez fixace laryngu

T3 Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky nebo postihuje jakoukoli z následujících struktur: postkrikoidní oblast, preepiglotickou tkáň, spodinu jazyka

T4a nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých svalů jazyka, páskové svaly, štítnici, jícen

T4b nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis (9)

Glottis

T-primární nádor

T1 Nádor je omezen na hlasivky (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s jejich normální pohyblivostí

T1a nádor je omezen na jednu hlasivku

T1b nádor postihuje obě hlasivky

T2 nádor se šíří na supraglottis nebo subglottis, nebo je narušena pohyblivost hlasivek

T3 nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek nebo postihuje paraglotický prostor nebo s menší erozí chrupavky štítné

T4a nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých svalů jazyka, páskové svaly, štítnici, jícen

T4b nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis (9)

Subglottis

T-primární nádor

T1 nádor je omezen na subglottis

T2 nádor se šíří na jednu nebo obě hlasivky s jejich normální pohyblivostí

T3 nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek

T4a nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých svalů jazyka, páskové svaly, štítnici, jícen

T4b nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis⁽⁹⁾

N-regionální mízní uzliny (krční)

Nx regionální uzliny nelze hodnotit

N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

N1 metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině do 3 cm v největším rozměru

N2a metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však větší než 6 cm v největším rozměru

N2b metastázy ve vícero stejnostranných uzlinách, ne však větší než 6 cm v největším rozměru

N2c metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není však větší než 6 cm v největším rozměru

N3 metastázy v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru⁽⁹⁾

M-vzdálené metastázy

Mx vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy⁽⁹⁾

pTNM patologická klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T,N,M

pN0-histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin ⁽⁹⁾

1.5.3. Léčebná strategie

Správná volba léčby je ovlivněna řadou faktorů. Patří zde zejména lokalizace primárního nádoru a jeho histologický typ, přítomnost lymfatických či vzdálených metastáz, biologický stav pacienta, vedlejší onemocnění a věk. ⁽²⁾

Časná stádia

Existují dvě rovnocenné varianty. Jednou z nich je radikální chirurgický výkon a druhou radikální radioterapie, přičemž volba jedné z těchto variant je ovlivněna faktem, zda je u radikálního chirurgického výkonu očekávána větší mutilace, či naopak u radioterapie očekáváme zhoršení kvality života. Při léčbě časných stádií je samozřejmě i znalost anatomie spádových lymfatických uzlin, včetně rizika jejich subklinického postižení. Špatné hodnocení závažnosti onemocnění vede k neadekvátnímu výsledku léčby, který má za následek změnu prognózy onemocnění. ⁽⁸⁾

Lokálně pokročilá stádia

Standardem u všech pokročilých nádorů je v případě operabilního nádoru volba chirurgického výkonu a následná pooperační radioterapie. U neresekabilních nádorů je indikována pouze radikální radioterapie, avšak pravděpodobnost vzniku recidivy se tímto do značné míry zvyšuje. V některých situacích je preferován přístup

nechirurgický, tedy radioterapie v kombinaci s chemoterapií, nebo radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem, kdy je chirurgický výkon ponechán jako záchranná alternativa při recidivě nádoru, přičemž výsledek léčby je považován za srovnatelný z hlediska celkového přežití při lepší kvalitě života. ⁽⁸⁾

V případě reziduálního onemocnění, recidivujícího onemocnění, u high grade onemocnění a v případě pozitivních krčních uzlin je indikována adjuvantní radioterapie. ⁽⁷⁾

Paliativní radioterapii aplikujeme individuálně u pokročilých stádií onemocnění, recidivujících a inoperabilních nádorů a v případě špatného stavu pacienta. ⁽⁸⁾

1.5.4. Plánovací vyšetření

Hlavní zásadou plánování léčby zářením je dodání dostatečné dávky záření do nádorového ložiska za maximálního šetření zdravých tkání a tím splnění základních požadavků optimálních ozařovacích podmínek. K tomu je potřeba adekvátní technické vybavení pracoviště, které splňuje podmínky k naplánování účinného a bezpečného léčebného ozáření. Základními požadavky plánování je stanovení záměru ozáření, který získáme přesným zhodnocením charakteru nádoru, tedy histologický typ a rozsah nádoru, celkového stavu pacienta, interkurencí, stanovení cílového objemu a k němu přilehlých kritických orgánů, volba vhodného zdroje a techniky záření, dále časové rozložení celkové dávky, tedy frakcionace. ⁽²⁾

Správné aplikaci léčebné dávky samozřejmě předchází přesná lokalizace nádorového ložiska, což je jedním z důležitých kroků k naplánování správné léčby pacienta. Standardním vyšetřením při stanovení cílového objemu a okolních zdravých tkání je topograficko anatomické zobrazení, které bývá někdy doplněno fúzí s MR vyšetřením, což nám poskytuje kvalitnější zobrazení měkkých tkání. V dnešní době se velmi často využívá také tzv. funkční zobrazení, které umožňuje zobrazení nádoru či zdravé tkáně, která je určitým způsobem biologicky specifická, např. hypoxická oblast,

oblast aktivního nádoru či repopulace v nádoru. Cílené ozařování částí cílového objemu rozdílnou dávkou, zejména na základě funkčních zobrazení je označováno jako tzv. dose painting, neboli vybarvení cílového objemu žádanou dávkou. Zobrazovací metody se výrazně prolínají celou léčbou, od plánování, přes verifikaci léčby až po sledování jejího efektu. Na základě těchto informací je vypracován izodózní plán s následnou simulací ozařovacích polí a jejich verifikace na ozařovači s dozimetrickou kontrolou ozáření. ⁽²⁾

Tomu všemu předchází příprava pacienta k ozáření zvolením vhodné, přesně reprodukovatelné polohy pacienta za pomoci fixačních pomůcek.

1.5.5. Radioterapie nádorů laryngu

Radioterapie má u časných karcinomů stejnou kurativní úlohu jako chirurgie, navíc šetří funkci orgánu, zvláště účinná je u subklinického onemocnění, u pokročilých nádorů zlepšuje kvalitu přežití. Nejčastější používanou technikou je ozáření s postupným zmenšováním polí, tzv. shrinking field technika, kdy je nejprve ozářena oblast krku a lymfatických uzlin dávkou 50-60 Gy (podle rozsahu postižení) s vykrytím kritických orgánů pomocí bloků či vícelamelového kolimátoru. Dále navýšení dávky na oblast primárního nádoru či jeho lůžka. U časných stádií karcinomů hlasivek není ozáření lymfatických uzlin indikováno vůbec, nebo pouze ozáření stejnostranných krčních uzlin. ⁽⁶⁾

V léčbě nádorů laryngu můžeme v současné době s výhodou využít radioterapii s modulovanou intenzitou, která umožňuje dokonalejší šetření zdravých tkání a orgánů v této lokalitě, přičemž nabízí možnost navýšení dávky v objemu vlastního nádoru, což odborně nazýváme simultánní integrovaný boost. Zároveň však redukuje vznik poiradiačních změn v okolí nádoru, např. šetření příušních žláz a tím redukuje pozdní xerostomie. Principem je modulace intenzity záření napříč fotonovými svazky jednotlivých polí, čímž docílíme optimálnějšího rozložení dávky v oblastech konkavit cílového objemu za současného šetření zdravé tkáně. Oblast hlavy a krku je velmi

tkáňově nehomogenní a tvarově různorodá. Nachází se zde mnoho životně důležitých tkání a orgánů, např. krční mícha, mozkový kmen, mozek, chiasma, oční nervy, oční čočky, a další neméně významné struktury, které není vždy možno u konvenčních či konformních ozařovacích technik dodržet. Abychom dosáhli co nejpřesnějšího ozáření, je nutné, aby fixace pacienta byla velmi snadno reprodukovatelná, avšak pro pacienta nezatažující, a umožnila přesné opětovné nastavení pacienta do ozařovací polohy. K tomu využíváme tzv. fixačních masek z termoplastického materiálu, které dokonale fixují pacienta v požadované poloze. Dále je k přesnému ozáření důležitá i verifikace polohy pacienta i během ozáření, což nám umožní v současné době portálové zobrazení či tzv. obrazem řízená radioterapie (IGRT) metodou cone beam ct, tedy ct zobrazení kuželovitým svazkem záření v izocentru. ⁽⁶⁾

Dávky záření a frakcionace

Důležitým faktorem při radioterapii je frakcionace záření, která významně ovlivňuje efekt léčby zářením. Důležitý je také fakt, že růstová frakce, která je závislá na oxygenaci a nutričním zásobení nádoru, se během ozáření zvyšuje se zmenšováním tumoru. Schopnost repopulace, tedy množení klonogenních nádorových buněk, je zásadním jevem označovaným jako akcelerovaná repopulace a bývá ve většině případů hlavní příčinou selhání radioterapie. Za potenciálně prospěšné frakcionační režimy považujeme dva typy režimů, akcelerovanou frakcionaci a hyperfrakcionaci. ⁽⁶⁾

Při použití akcelerované frakcionace předpokládáme snížení regenerace nádorových buněk, zejména v důsledku akcelerované repopulace, riziko poškození normální tkáně se přitom nezvyšuje, pokud je dodržen správný interval mezi jednotlivými frakcemi. ⁽⁶⁾

Hyperfrakcionace je založena na předpokladu, že pozdně reagující tkáně jsou citlivější na změnu velikosti frakcí než nádory hlavy a krku, je tedy možné podat celkovou vyšší dávku za snížení dávky na jednotlivé frakce. Zde také platí, že je nutno

dodržet vhodné časové intervaly mezi jednotlivými frakcemi, abychom dosáhly reparace zdravých tkání. Obecně akceptovaným časovým odstupem je minimálně 6 hodin, u míchy by byl vhodnější časový odstup větší. ⁽⁶⁾

Dávka a frakcionace se liší v závislosti na histologickém typu, stupni diferenciaci, objemu nádoru, vztahu k operačnímu výkonu či samostatné radioterapii.

U solidních tumorů aplikujeme dávku 1,8-2Gy do celkové dávky 50-80Gy, přičemž nejprve aplikujeme dávku 50-60Gy na oblast celého krku, popř. i nadklíčeků, potom boost na tumor 10-20Gy. Pokud se jedná o předoperační ozáření, aplikujeme dávku 30-45 Gy, jedná-li se o ozáření pooperační, je dávka podstatně vyšší, tedy až 60Gy. Při plánování radioterapie bereme do úvahy okolní zdravou tkáň a kritické orgány, dodržujeme tedy jejich maximální dávky, u kterých ještě nedojde k trvalému poškození orgánu. ⁽⁷⁾

Radioterapie časného nádoru glottis (T1-2 N0 M0):

Ozařovací technika	2 laterální pole nebo konvergentní pole	PTV 1
Poloha nemocného	Vleže na zádech, ruce podél těla, hlava v mírném záklonu	
Fixace	Orfit maska	
Definice ozařovaného objemu	Larynx, přední a zadní stěna faryngu	PTV 1
Vymezení ozařovaného objemu	<i>kraniální okraj:</i> horní okraj cartilago thyroidea <i>kaudální okraj:</i> dolní okraj cartilago cricoidea <i>laterální okraj:</i> zahrnují celý krk v intencích vertikálního a předozadního rozměru objemu <i>dorzální okraj:</i> přední okraj zadní stěny faryngu	PTV 1

	<i>ventrální okraj:</i> přední zevní strana krku	
Kritické orgány	mícha	45 Gy
Celková dávka	66 - 70 Gy	PTV 1
Dávka na frakci	2 Gy	

Radioterapie pokročilého karcinomu glottis (T3-4 Nx M0)

Ozařovací technika	2 laterální pole event. 3. pole dorsální s vykrytím míchy 1 přímé pole	PTV 1 PTV 2
Poloha nemocného	Vleže na zádech, ruce podél těla, hlava v mírném záklonu	
Fixace	Orfit maska	
Definice ozařovaného objemu	Larynx, přední a zadní stěna faryngu a krční lymfatika (kromě šíjových)	PTV 1
Vymezení ozařovaného objemu	<i>kraniální okraj:</i> dolní okraj úhlu mandibuly <i>kaudální okraj:</i> pod cartilago cricoidea <i>laterální okraj:</i> zahrnují celý krk v intencích vertikálního a předozadního rozměru objemu <i>dorzální okraj:</i> vymezen pokrytím jugulárníchlymfatik (není nutné zahrnovat celý krk) <i>ventrální okraj:</i> přední zevní strana krku	PTV 1
Kritické orgány	mícha, sliznice faryngeální, mandibula	45 Gy
Celková dávka	40 Gy po redukci objemu (před míšní kanál v laterální projekci) 70 Gy 50 Gy při použití techniky 3 polí, od 50Gy přechod na techniku 2 laterálních polí	PTV 1
Dávka na frakci	2 Gy	

Radioterapie supraglottického karcinomu

Ozařovací technika	2 laterální pole event. 3. pole dorsální s vykrytím míchy 1 přímé pole	PTV 1 PTV 2
Poloha nemocného	Vleže na zádech, ruce podél těla, hlava v mírném záklonu	
Fixace	Orfit maska	
Definice ozařovaného objemu	Larynx, přední a zadní stěna faryngu, horní a dolní krční lymfatika, šíjová lymfatika (při postižení pyriformních sinů nebo laterální zadní stěny hypofaryngu - retrofaryngeální lymfatika	PTV 1
Vymezení ozařovaného objemu	<i>kraniální okraj:</i> 2 cm nad úhel mandibuly (při postižení pyriformních sinů nebo laterální/zadní stěny hypofaryngu - k bazi lebni	PTV 1
	<i>kaudální okraj:</i> pod cartilago cricoidea	
	<i>laterální okraj:</i> zahrnují celý krk v intencích vertikálního a předozadního rozměru objemu	
	<i>dorzální okraj:</i> vymezen zahrnutím šíjových lymfatic	
	<i>ventrální okraj:</i> přední zevní strana krku	
	<i>standardní dolní krční (nadklíčkové) pole</i>	PTV 2
Kritické orgány	mícha, sliznice faryngeální a ústní, mandibula	45 Gy
Celková dávka	40 Gy po redukci objemu (před míšní kanál v laterální projekci) 70 Gy 50 Gy při použití techniky 3 polí, od 50Gy přechod na techniku 2 laterálních polí	PTV 1
Dávka na frakci	2 Gy	

(3)

Brachyradioterapie

Tento typ radioterapie se u nádorů hlavy a krku užívá především k ozáření recidiv a sekundárních tumorů po předchozím ozáření teleradioterapií, či k ozáření po

chirurgickém výkonu s pozitivním resekcčním okrajem. Její indikace však pravděpodobně v budoucnu ovlivní vývoj techniky s modulovanou intenzitou. ⁽⁶⁾

1.5.6. Sledování pacienta po léčbě zářením – follow up

Pacient léčený po onkologickém onemocnění je v trvalém sledování onkologického pracoviště, které léčbu provedlo, v případě specifických diagnóz je předán ke sledování na specializovaná pracoviště. Ozářený pacient by měl být v trvalém sledování odborného radioterapeutického pracoviště, které sleduje a doporučuje preventivní opatření vzhledem k riziku pozdních a velmi pozdních změn po ozáření, tedy duplicitní karcinomy, chronické vředy, radionekrózy skeletu, aj. ⁽²⁾

1.5.7. Poiradiační změny

Při zevní radioterapii často dochází k rozvoji kožních reakcí na kůži, tzv. mokvavá dermatitida, na sliznicích exantém, edém, mukositida, dysfagie, xerostomie (sucho v ústech). Kožní reakce se vyskytují zejména u pacientů léčených kurativní konkomitantní chemoraditerapií a vyskytuje se kolem druhého až třetího týdne po započetí léčby. Svého vrcholu nabývá ke konci ozáření nebo až týden po ukončení ozáření, přičemž ke zhojení dochází během 4-6 týdnů od ukončení léčby. Zvýšená kožní senzitivita po léčbě zářením může být pozorována i s odstupem měsíců či roků po léčbě, kdy po aplikaci některých cytostatik může vzniknout erytém v dříve ozařovaném poli. ⁽¹⁾

Při ozáření ORL oblasti dochází k postižení chuťových pohárků, kdy pacient přestává vnímat chuť, nebo má chuť změněné. U pacienta dochází k suchosti v ústech, xerostomii, což je způsobeno postižením malých a velkých slinných žláz, přičemž snížená produkce slin může trvat i několik měsíců od ukončení léčby. Xerostomie výrazně zhoršuje kvalitu pacientova života, především způsobuje obtíže s mluvením a polykáním. K dalším nežádoucím účinkům léčby nádorů hrtanu patří kašel a chrapt, jejichž léčba či alespoň zmírnění spočívá v podávání antihistaminik, kortikoidů, event.

v pokročilejších stavech zvažení tracheotomie.⁽²⁾

K pozdním poiradiačním změnám patří pigmentace ozářené kůže, fibróza ozářené kůže a podkoží, xerostomie, chronický ulkus, poiradiační myelitida, osteoradiomyelitida dolní čelisti, fibroza v oblasti temporomandibulárního kloubu.⁽¹⁾

Velmi pozdní změny jsou způsobeny mutacemi somatických buněk po ozáření, což způsobuje vznik sekundárních malignit, které vznikají s odstupem několika let. Gametické mutace vznikají v zárodečných buňkách a jsou přenášeny na další generace a tím zvyšují riziko genetických poruch s různými fenotypovými projevy. Proto je třeba velmi obezřetně zvažovat léčbu zářením v dětském věku, kdy dochází k vývoji orgánů, a dále v mladém a fertlním věku.⁽²⁾

Ke kvalitní onkologické léčbě patří také léčba nežádoucích účinků radioterapie. Při léčbě a prevenci systémových nežádoucích účinků je pacientovi doporučován klidový režim s omezením tělesné aktivity a dostatkem spánku, vyvážená strava a pravidelný pitný režim.⁽²⁾

Co se týká lokálních nežádoucích účinků, je jejich léčba i prevence individuální podle lokalizace vzniku. Obecně se doporučuje dostatek vitamínu E, selenu, zinku a vasodilatancí, vyvarování se mechanickému poškození u kožních změn a také promazávání suché kůže, v opačném případě, tedy u vlhké deskvamace, obklady či oplachy borovou vodou a bylinnými odvary, dále mastný tyl a farmakologické přípravky určené k ošetření těchto nežádoucích účinků.⁽²⁾

1.5.8. Sekundární nádory

Jsou to nádory vznikající jako důsledek dříve podané chemoterapie či radioterapie poškozením genetické informace buněk, mohou se objevovat i několik let po ukončení léčby. Jedná se o velmi pozdní změny po ozáření, které jsou způsobeny vzniklými mutacemi, postihující somatické buňky, které mají vztah ke vzniku sekundárních malignit. Jako příklad je často uváděn výskyt nádoru mléčné žlázy po ozáření Hodgkinova lymfomu v dětském věku.⁽²⁾

2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA

Cíl: Cílem mé práce bylo zhodnotit výskyt sekundárních nádorů, dobu jejich vzniku a relativní rizika po ozáření pro karcinom hrtanu

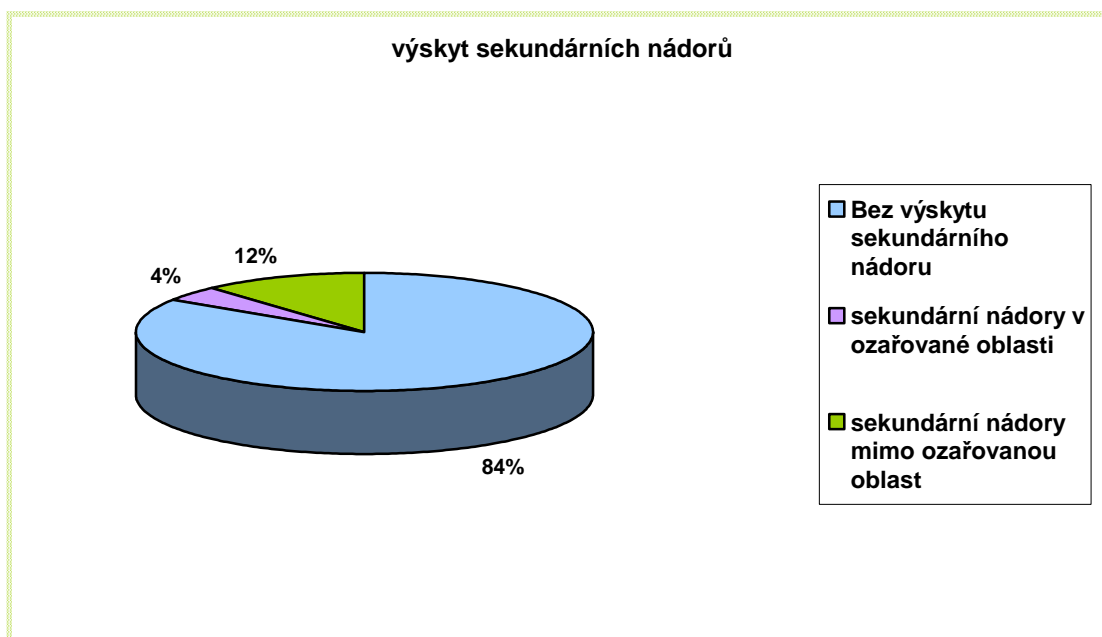
Metodika: Data jsem sbírala z kartotéky onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, kde byli pacienti s nádory laryngu ozařováni v letech 1978 – 1998. Ke zhodnocení relativních rizik byla využita data z Národního onkologického registru (NOR).

Hypotéza: K nejvyššímu výskytu sekundárních nádorů dochází v oblasti předchozího ozáření.

2.1. Výsledky

V Českých Budějovicích bylo v letech 1978 – 1998 léčeno pro diagnózu karcinomu hrtanu celkem 484 pacientů, sekundární nádor se objevil u 77 pacientů, což činí v přepočtu 16%. Z toho se u 4% z celkového počtu léčených pacientů objevil sekundární nádor v ozařované oblasti a u bezmála 12% pacientů byl diagnostikován sekundární nádor mimo ozařovanou oblast. Pacienti byli ozařováni cesiovým a kobaltovým ozařovačem, dále od roku 1993 byl v provozu také lineární urychlovač. Dávky záření se pohybovaly od 62 – 66 Gy, dle tolerance tkání a stavu pacienta, zpravidla technikou dvou laterálních polí .

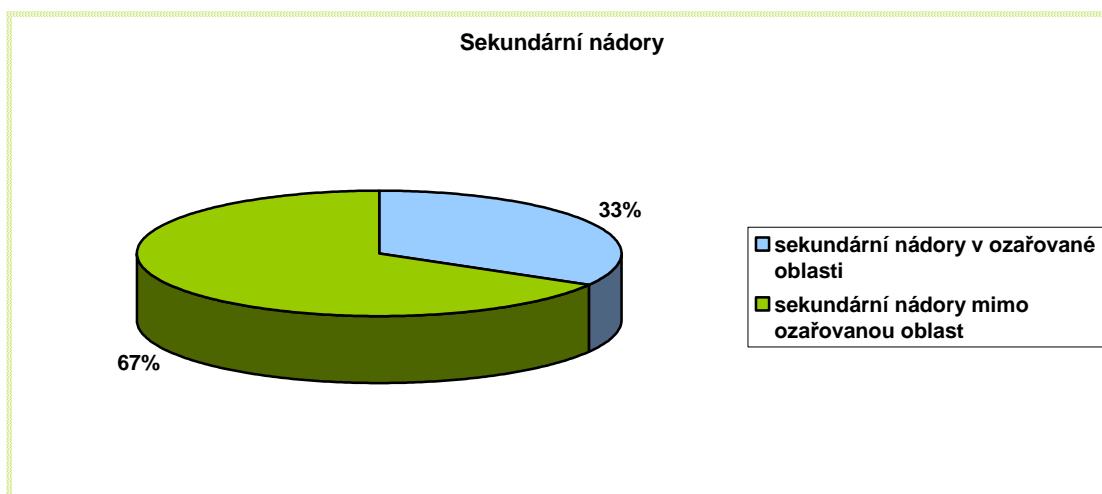
Graf č. 1:



Tabulka č. 1: Počet pacientů s výskytem sekundárního nádoru.

	Počet léčených pacientů	sekundární nádory v ozařované oblasti	sekundární nádory mimo ozařovanou oblast
1978	22	1	2
1979	48	1	1
1980	11	1	4
1981	13	1	4
1982	20	3	4
1983	27	2	2
1984	21	0	2
1985	30	0	3
1986	16	0	5
1987	18	1	1
1988	13	1	5
1989	14	0	0
1990	20	2	2
1991	27	2	1
1992	18	0	4
1993	17	0	4
1994	37	1	5
1995	36	0	4
1996	31	3	2
1997	25	1	1
1998	20	0	1
<i>celkem</i>	484	20	57

Graf č. 2:



Tabulka č. 2: Doba vzniku sekundárních nádorů

	sekundární nádory v ozařované oblasti	sekundární nádory mimo ozařovanou oblast
do 1 roku	2	9
do 2 let	2	4
do 3 let	3	7
do 4 let	2	7
do 5 let	3	2
do 10 let	3	12
10 a více	5	16
celkem	20	57

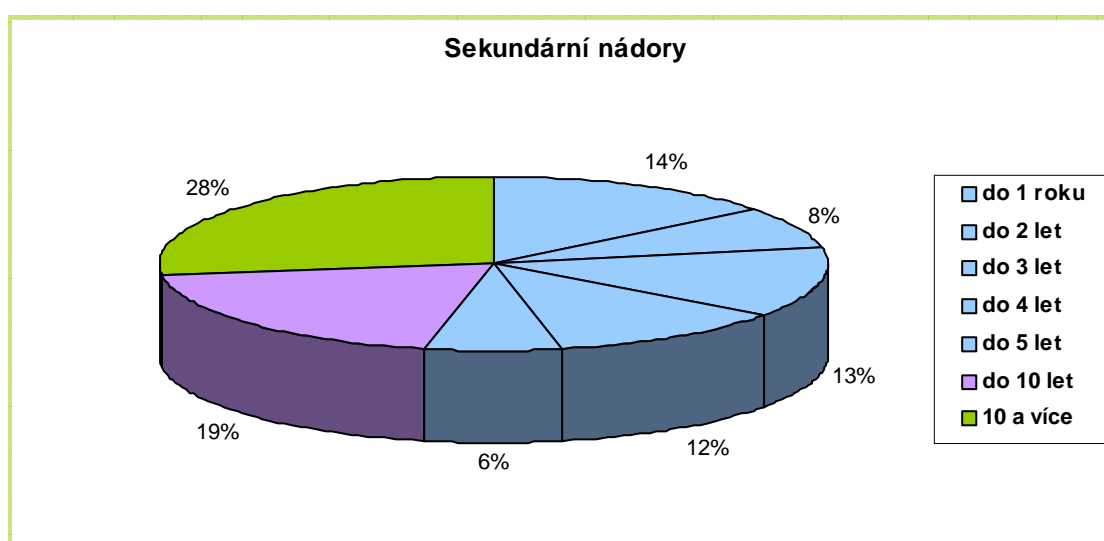
Z dat uvedených v tabulce je zřejmé, že sekundární nádory se u pacientů ozařovaných pro karcinom hrtanu vyskytují častěji mimo oblast předchozího ozáření, jedná se o 74% pacientů s výskytem sekundárního nádoru. Celkem se do 5ti let sekundární nádor objevil u 41 pacientů, což činí 53% všech sekundárních nádorů, z čehož je 29% v ozařované oblasti a zbylých 71% mimo ozařovanou oblast. Do deseti

let byl sekundární nádor objeven u 56 pacientů, což činí 73% výskytu sekundárních nádorů, z čehož 27% byl v ozařované oblasti a zbylých 77% mimo ozařovanou oblast. Jak nám ukazuje níže uvedený graf, je výskyt častější do 10-ti let po ozáření.

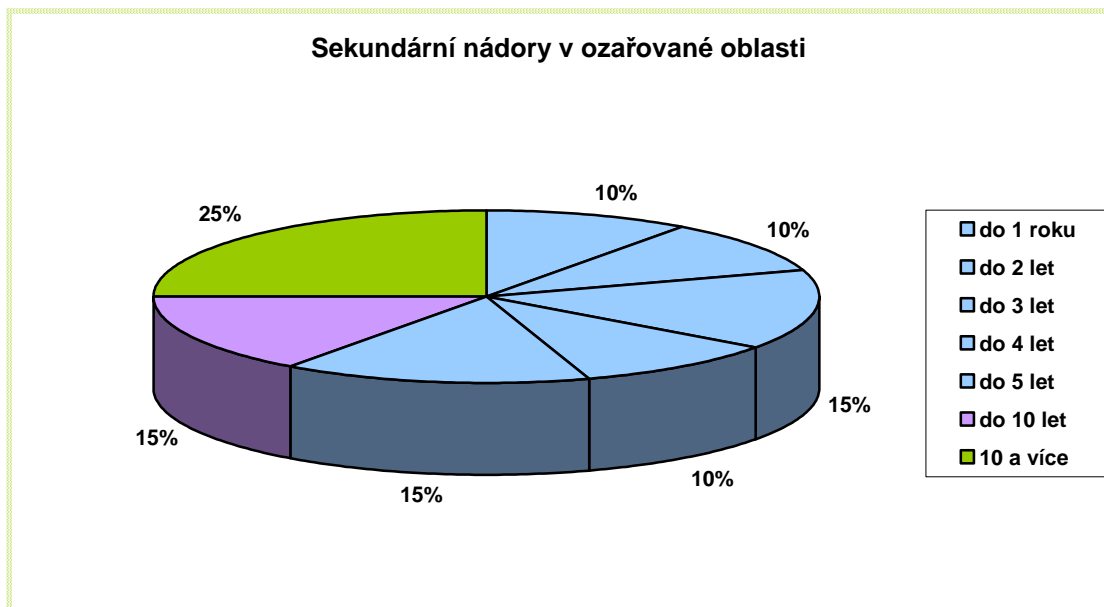
Doba vzniku sekundárních nádorů	
Celkem pacientů	77
Průměr	6,727272727
Median	5
Modus	1
Minimum	1
Maximum	25

Z podrobnějšího výpočtu jsem zjistila, že medián vzniku sekundárních nádorů je po 5ti letech po ukončení léčby, přičemž nejčastější výskyt (modus) byl právě do jednoho roku po ozáření. Z vybrané skupiny pacientů činila minimální doba vzniku do 1 roku a maximální doba do 25 let po ozáření.

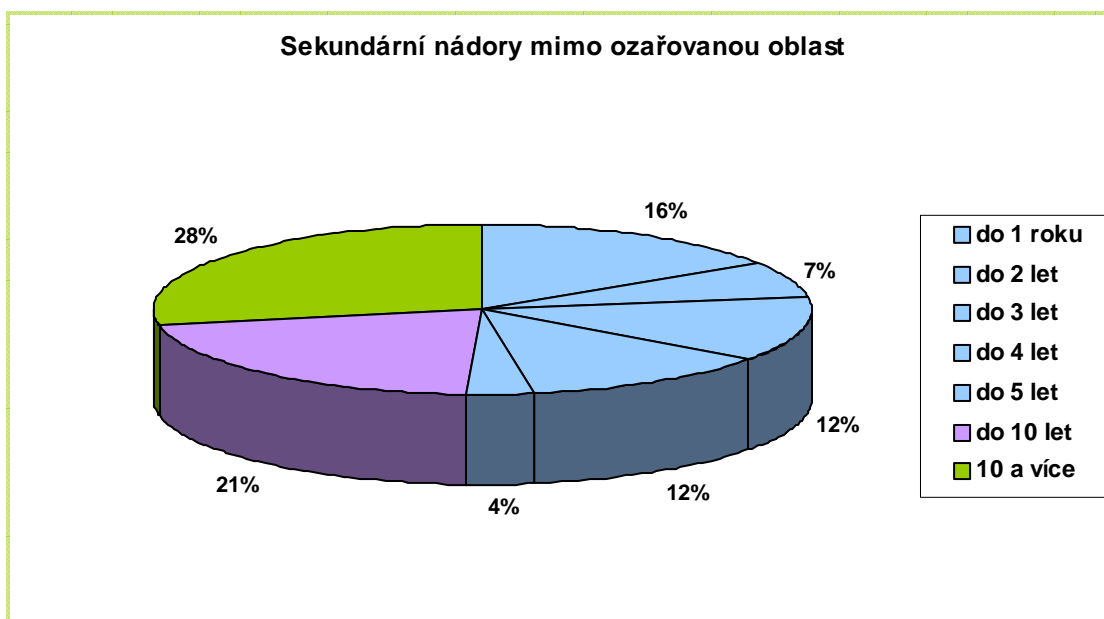
Graf č. 3:



Graf č. 4:



Graf č. 5:



Tabulka č. 3: místa vzniku sekundárních nádorů

Oblast vzniku sekundárního nádoru	sekundární nádory v ozařované oblasti	sekundární nádory mimo ozařovanou oblast
Tumor měkkého patra	4	
Tumor jazyka	6	
Tumor tonzily	1	
Tumor krčního jícnu	1	
Tumor epifaryngu	2	
Tumor spodiny dut. Ústní	4	
Tumor štítné žlázy	1	
Tumor tváře	1	
Tumor močového měchýře		4
basaliom kůže		4
Tumor plic		27
Tumor tlustého střeva		6
Tumor žaludku		2
Tumor prostaty		6
Tumor ledvin		2
leukemie		2
Tumor jater a pankreatu		3
Tumor kořene nosu		1
celkem	20	57

Z dat uvedených v tabulce je zřejmé, že nejčastější výskyt sekundárních nádorů je v oblasti jazyka, naopak výskyt sekundárních nádorů mimo ozařovanou oblast je zastoupen v největší míře bronchogenní karcinom, kterého je zastoupen největší počet také v celkovém počtu sekundárních nádorů.

Tabulka č. 4: Relativní riziko výskytu sekundárních nádorů

Oblast vzniku sekundárního nádoru	Incidence	Pozorovaný výskyt	RR (95% IS)
Tumor patra	0,222	4 / 484	3747,3 (52,4-267837,9)
Tumor jazyka	1,057	6 / 484	1187,4 (150,5-9367,3)
Tumor tonzily	0,859	1 / 484	241,1 (13,5-4305,9)
Tumor jícnu	1,997	1 / 484	103,7 (9,4-1142,4)
Tumor epifaryngu	0,39	2 / 484	1065,2 (34,4-32940,1)
Tumor spodiny dut. ústní	0,496	4 / 484	1681,1 (88,0-32115,9)
Tumor štítné žlázy	2,305	1 / 484	89,8 (8,6-937,2)
Tumor tváře*	0,218	1 / 484	951,4 (9,2-98053,5)
Tumor močového měchýře	8,128	4 / 484	102,5 (31,1-338,2)
basaliom kůže	45,625	4 / 484	18,3 (6,6-50,5)
Tumor plic	37,829	27 / 484	156,1 (96,1-253,7)
Tumor tlustého střeva	17,712	6 / 484	70,9 (28,2-178,1)
Tumor žaludku	14,208	2 / 484	29,2 (6,7-128,0)
Tumor prostaty	24,392	6 / 484	51,4 (21,2-125,1)
Tumor ledvín mimo pánvičku	9,735	2 / 484	42,6 (9,3-194,7)
Tumor ledvinné pánvičky	0,671	2 / 484	618,4 (39,0-9807,9)
leukemie		2 / 484	
Tumor jater a pankreatu	12,143	3 / 484	51,4 (14,6-181,1)
Tumor kořene nosu		1 / 484	

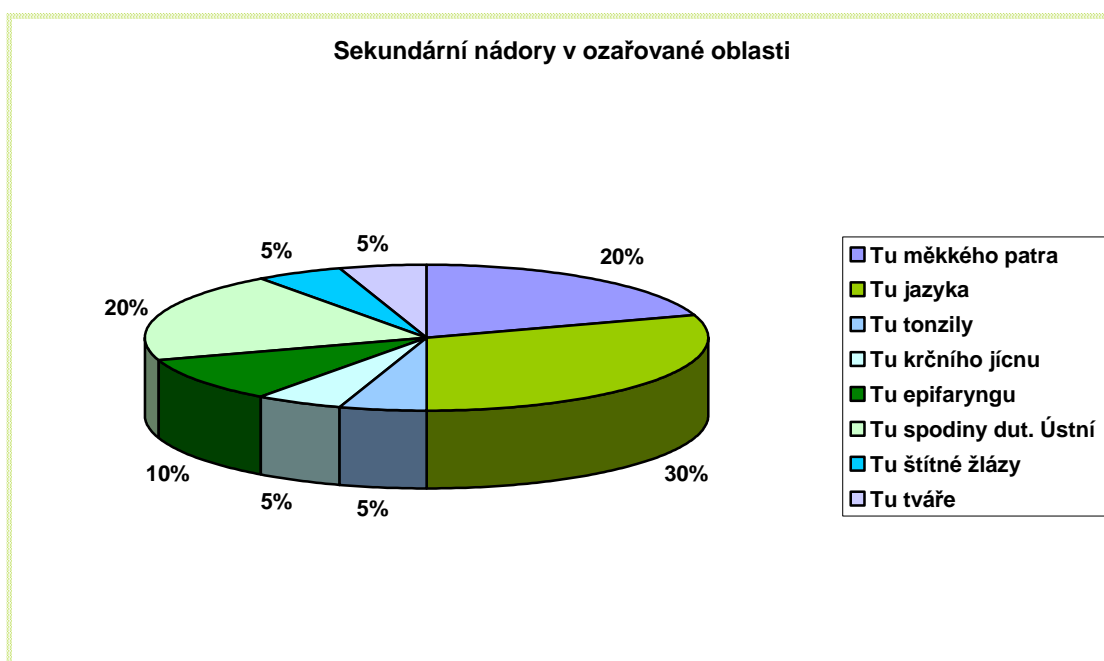
(1)

Incidence – počet nových výskytů na 100 000 obyvatel, určeno jako průměr incidencí z let 1978-1998 pro ženy

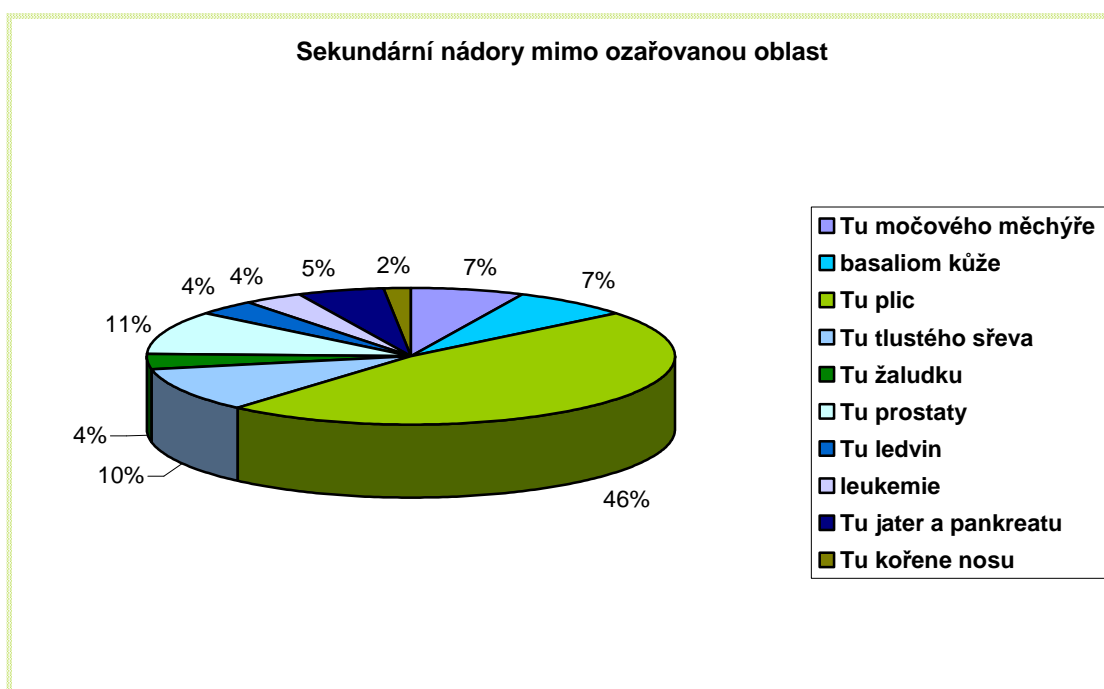
RR (95% IS) – relaps rate s 95% intervalem spolehlivosti

*určeno jako tumor jiných a neurčených částí úst

Graf č. 6:



Graf č. 7:



3. DISKUSE

V Českých Budějovicích bylo v letech 1978 – 1998 léčeno radioterapií 484 pacientů s karcinomem hrtanu. Pacienti byli ozáření v období 1978 – 1993 kobaltovým nebo cesiovým ozařovačem, technikou dvou protilehlých latero laterálních polí, do celkové dávky zpravidla 62 – 64 Gy. U 16% pacientů byl diagnostikován sekundární nádor.

Z výsledků a bližšího zkoumání jsem zjistila, že z celkového počtu výskytu sekundárních nádorů byl častější výskyt mimo ozařovanou oblast, jedná se o 67% pacientů. Zbylých 33% sekundárních nádorů se vyskytl v ozařovaném poli. Nejčastějším sekundárním nádorem byl obecně bronchogenní karcinom, který byl diagnostikován u 27 pacientů z celkového počtu. V ozařovaném poli byl nejčastější výskyt na jazyku (6 pacientů) a o něco méně na měkkém patře (4 pacienti). Doba výskytu sekundárního nádoru byla nejčastější do 5 let po ozáření jak u sekundárních nádorů v ozařované oblasti, tak i mimo ni. Medián doby výskytu je také do 5 let po ozáření.

Z průzkumu je zřejmé, že se má hypotéza výrazně nepotvrdila. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že vyšší dávky záření uvnitř pole způsobují letální změny a smrt buněk, zatímco nízké dávky mimo ozařované pole způsobují pouze subletální mutace a dávají později podklad pro vznik sekundárních nádorů. Důležitým otazníkem zůstává fakt, že neexistuje žádná ostrá hranice v určení důvodu vzniku sekundárního nádoru, zda je opravdu vyvolán předchozím ozářením, nebo je pacient sám geneticky predisponován ke vzniku tohoto závažného onemocnění.

Závěr

Výskyt sekundárních nádorů je předmětem výzkumu několika světových odborníků, kteří se tímto problémem zabývají. Nejčastějším předmětem zkoumání je výskyt sekundárního nádoru mléčné žlázy po ozáření Hodgkinovy choroby. Důvodem je nejspíš delší přežití pacientů po léčbě pro tuto chorobu a tím také častější vznik sekundárního onemocnění indukovaného radioterapií.

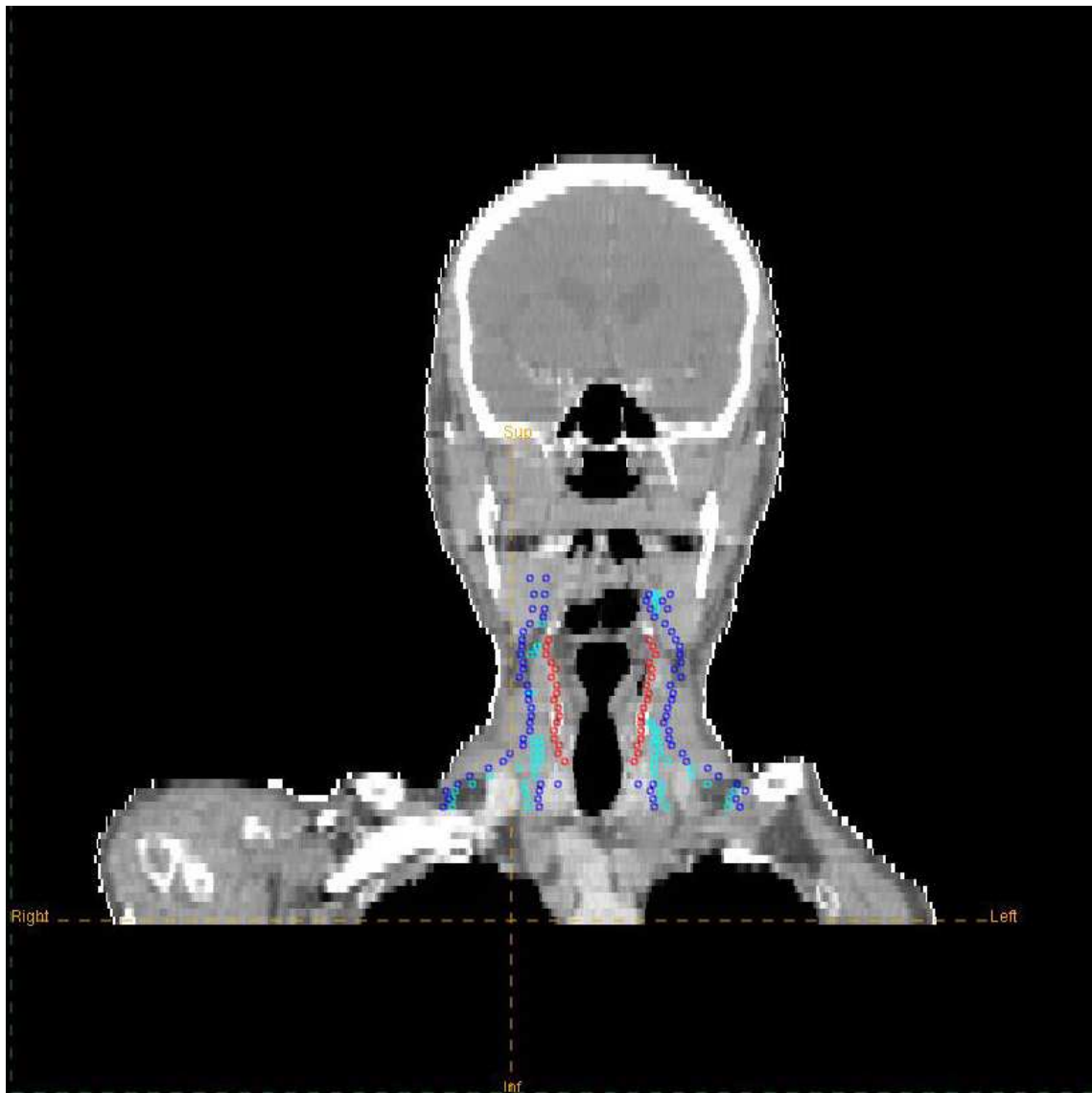
Nádory hrtanu patří k nejčastějším nádorovým onemocněním ORL oblasti, především u mužů. Za včasné diagnózy se zvyšuje úspěšnost výsledku jeho léčby, která však vyžaduje preciznost a důkladnost. Na rozdíl od let minulých nabízí moderní doba možnosti kvalitnější léčby a také možnost úplného vyléčení pacientů, spojenou s časnou diagnózou onemocnění. S vysokým počtem vyléčených pacientů se však zvyšuje pravděpodobnost vzniku sekundárních nádorů jako pozdního nežádoucího účinku onkologické léčby. Proto je třeba nejen pečlivá léčba, ale i trvalá dispenzarizace.

Seznam použité literatury

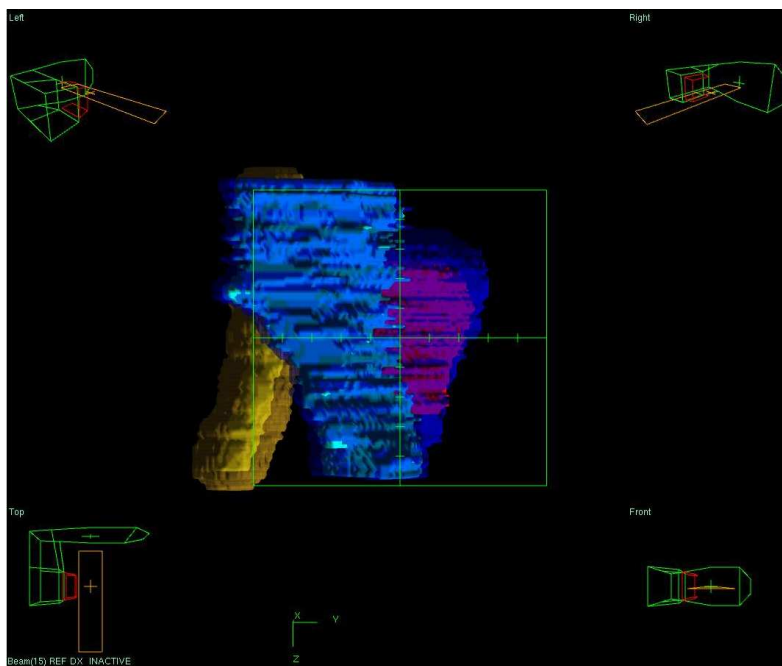
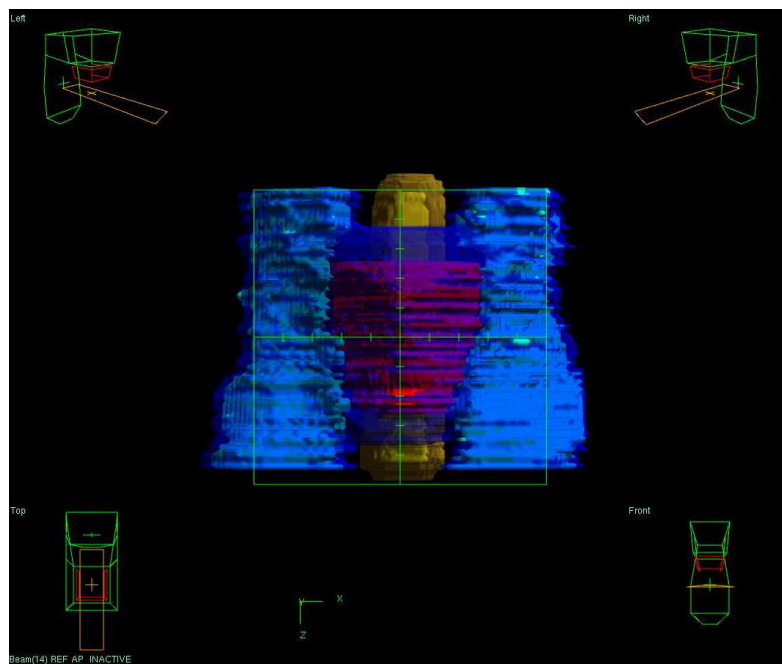
1. DUŠEK, L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M., KOPTÍKOVÁ J., ŽALOUDÍK J., VYZULA R., Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2010-4-01]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861
2. HYNKOVÁ, L., ŠLAMPA, P., Radiační onkologie – učební texty, Klinika radiační onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a MOÚ, Brno, 2009, ISBN 978-80-86793-13-9
3. NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P., PETRUŽELKA, L., Klinická a radiační onkologie pro praxi, Triton, 2005, ISBN 80-7254-736-4, Str. 43-46
4. PEREZ, CA., BRADY, LW, et al. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008, ISBN-10.0-7817-6369-1
5. ŠIFFNEROVÁ, H., DOLEČKOVÁ, M., Radioterapie I-III. Doplnkové texty pro posluchače kombinované formy studia studijního oboru Radiologický asistent. Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita České Budějovice, 2007
6. ŠLAMPA, P., PETERA, J., et al., Radiační onkologie, první vydání, Galén, 2007, ISBN 978-80-7262-469-0, str. 1-9, 11-14, 29-65, 67-76, 79-94, 102-108
7. ŠLAMPA, P., a kol. Radiační onkologie v praxi. Druhé aktualizované vydání, MOÚ, Brno, 2007, ISBN 978-80-86793-08-5, str. 18-30
8. ŠLAMPA, P., SOUMAROVÁ, R., KOCÁKOVÁ, I., et al, Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů, Galén, Praha, 2005, ISBN 80-7262-276-5
9. TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ. 6. vydání 2002, česká verze 2004, ÚZIS, Praha, 2004, ISBN 80-7280-391-3
10. <http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html>
11. ZÁMEČNÍK, J., Radioterapie, Praha 1982

Přílohy

Obrázek1: Zakreslení cílového objemu do plánovacího CT v plánovacím systému



Obrázek 2 + 3: Model zakreslení cílového objemu a kritických orgánů v plánovacím systému. V tomto případě zakreslení hrtanu + lem, krční uzliny a mícha z pohledu předního (obr.2) a bočního (obr.3)

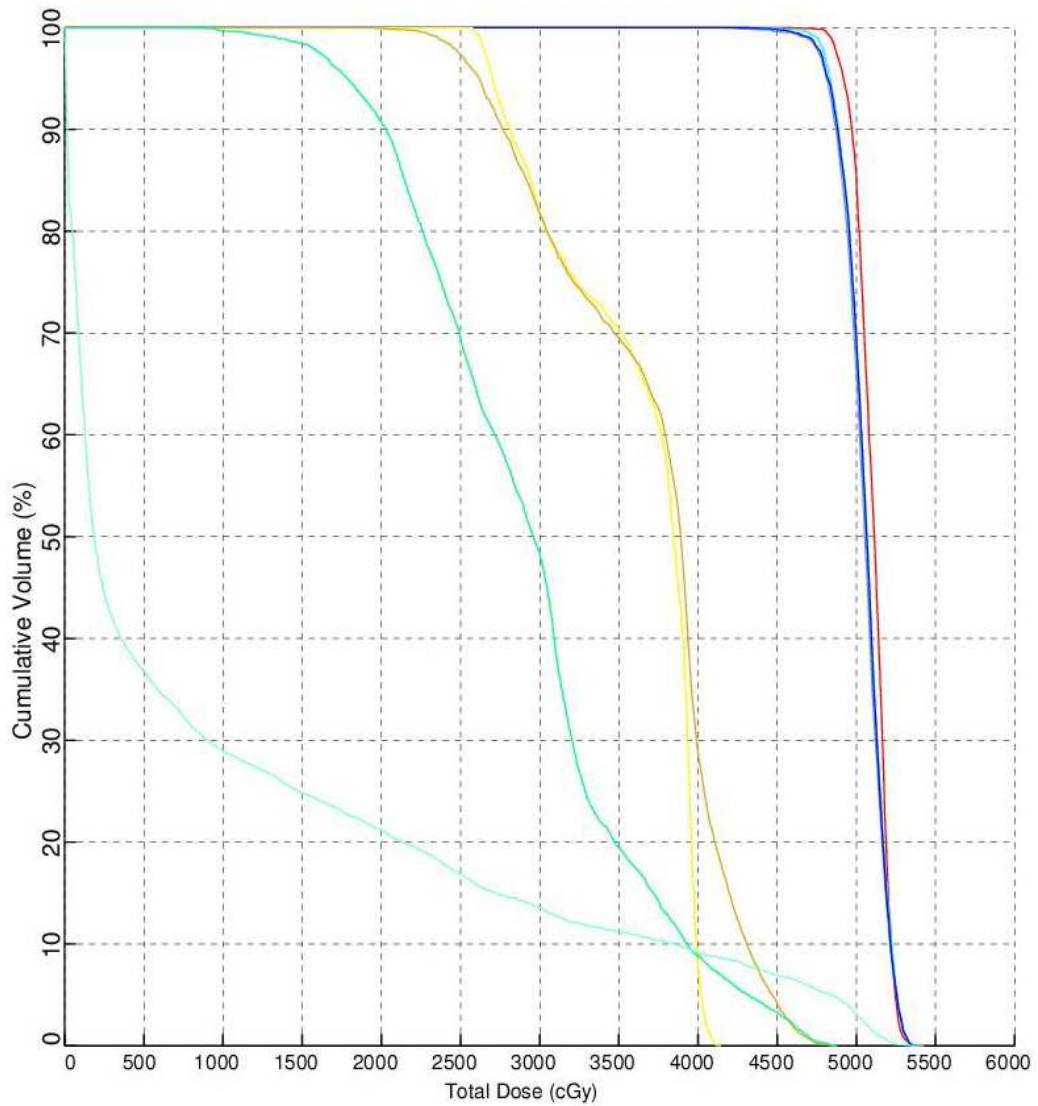


Obrázek 4: Dose volume histogram

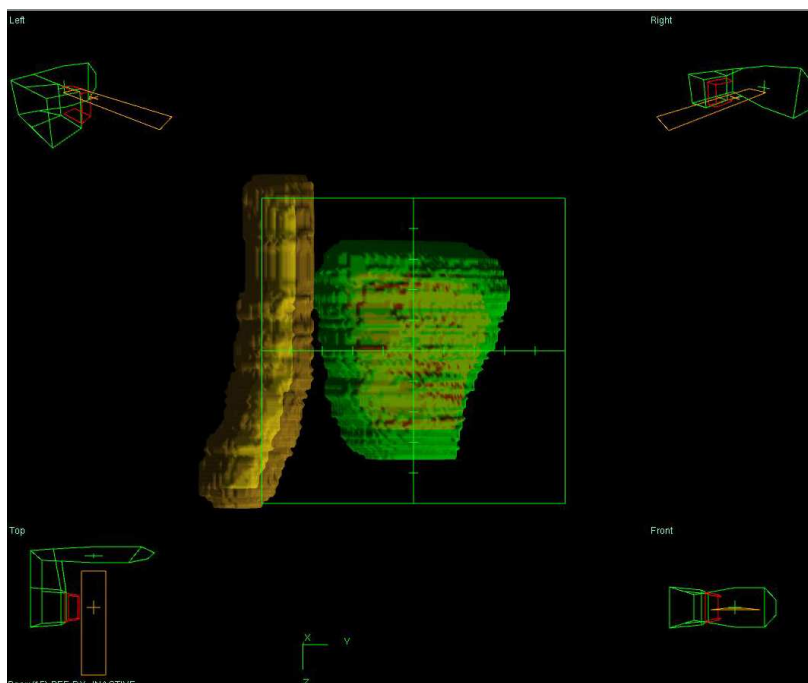
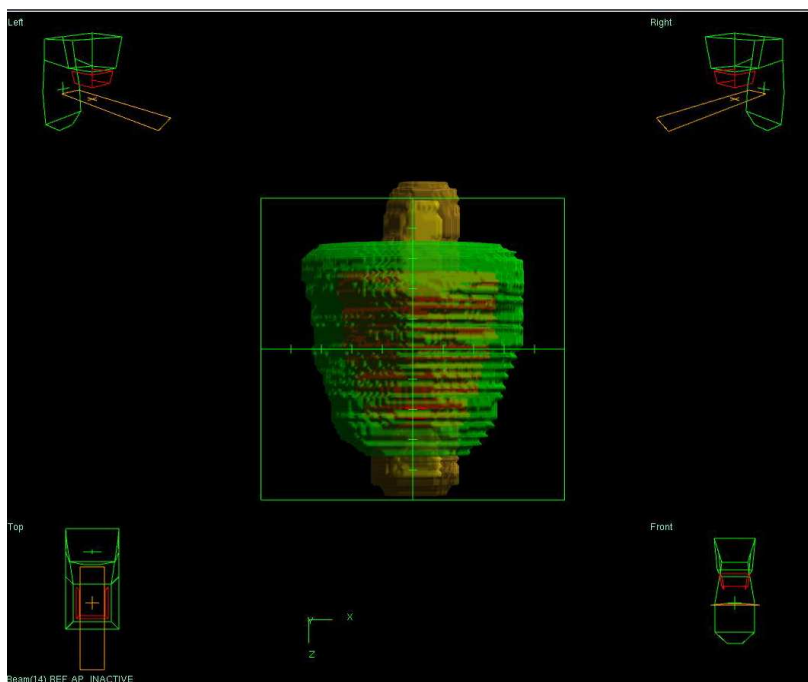
PrecisePLAN Release 2.16 - 28.76 Page 1 of 1 CPU ID: 1074855656

Patient ID		Print Date	
Patient Name		Image Dataset	
Plan: 1	CI,0 krk	Plan Date	11-FEB-2010 15:52
Signature			

Key	Structure (2500 pts LIVE)	Plan	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
—	ctv hrtan	(01)	4603	5362	5101	65.3
—	ctvLU III,IV,dol	(01)	4438	5366	5058	119.8
—	LU + 0,3	(01)	4161	5349	5046	197.5
—	PTV1	(01)	4324	5369	5056	365.7
—	nicha	(01)	2574	4130	3612	11.8
—	nicha + lem	(01)	1960	4849	3684	58.5
—	zadni krk	(01)	813	4856	2922	228.6
—	Body	(01)	0	5377	1023	10478.5



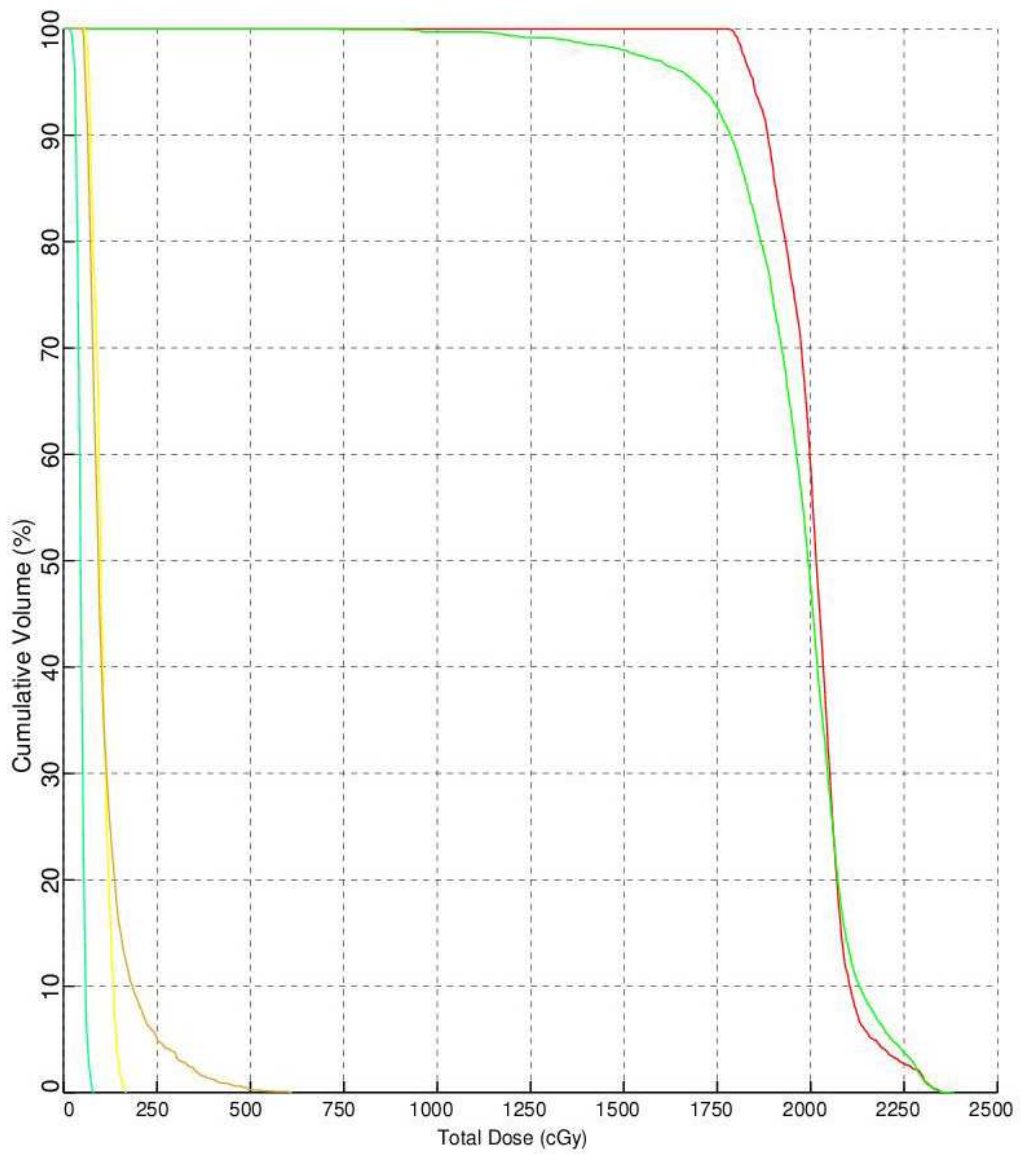
Obrázek 5 a 6: Model zakreslení cílového objemu a kritických orgánů v plánovacím systému. V tomto případě zakreslení hrtanu + lem a mícha z pohledu předního (obr.5) a bočního (obr.6)



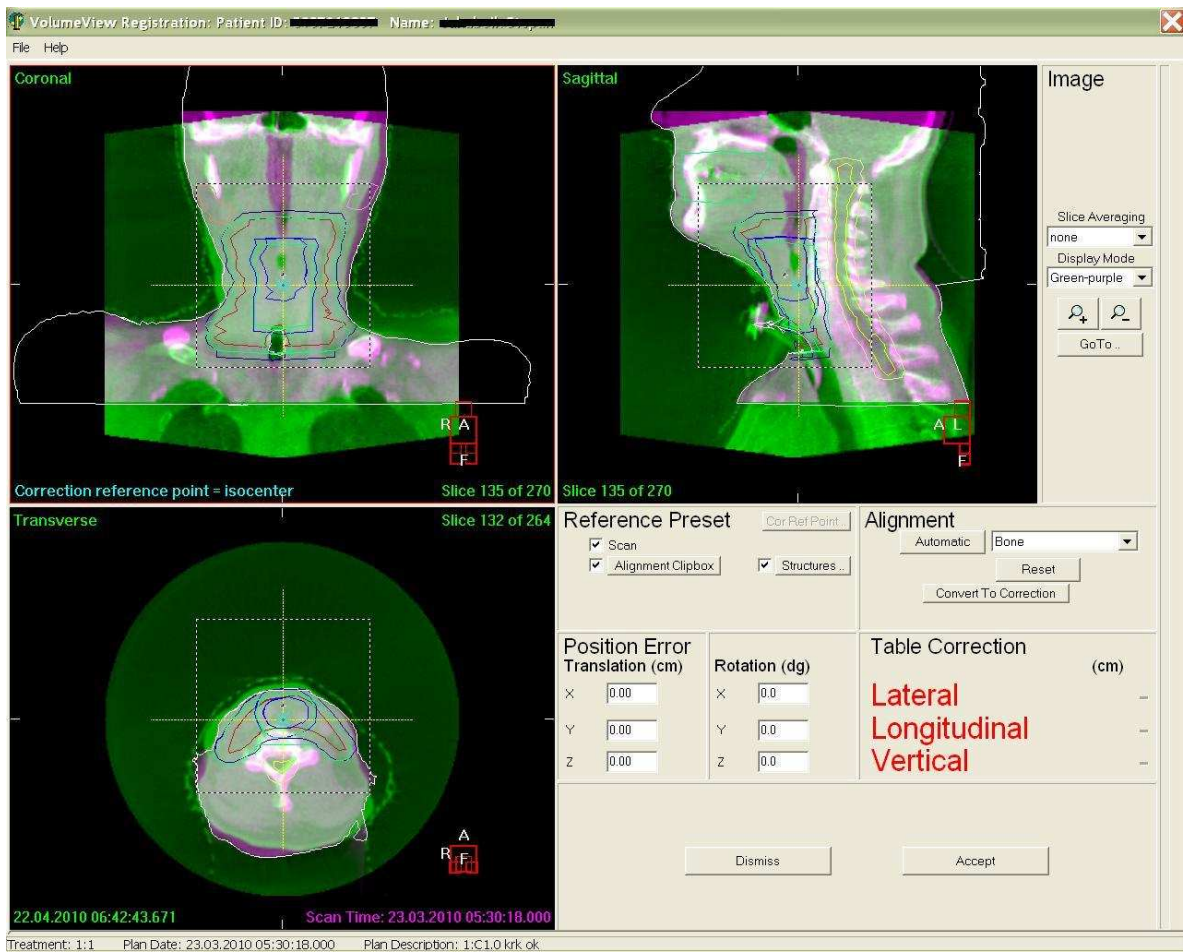
Obrázek 7: Dose volume histogram

PrecisePLAN Release 2.16 - 28.76		Page 1 of 1		CPU ID: 1074855656	
Patient ID	[REDACTED]	Print Date	[REDACTED]		
Patient Name	[REDACTED]	Image Dataset	[REDACTED]		
Plan: 2	Cl.1 hrtan	Plan Date	19-MAR-2010 09:27		
Signature					

Key	Structure (2500 pts LIVE)	Plan	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
—	ctv hrtan	[REDACTED] (02)	1781	2354	2010	65.3
—	PTV2	[REDACTED] (02)	735	2373	1967	183.4
—	nicha	[REDACTED] (02)	56	167	101	11.8
—	nicha + lem	[REDACTED] (02)	49	607	114	58.5
—	zadni krk	[REDACTED] (02)	13	80	46	228.6



Obrázek 8: Verifikace polohy pacienta, IGRT



Obrázek 9: Poloha a fixace pacienta při ozáření nádorů hlavy a krku

