



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Studies

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Fakulta zdravotně sociální
Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

Bakalářská práce

Výsledky léčby po ozařování nádorů hlavy a krku

Vypracoval: Petra Oherová
Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová Ph.D.

České Budějovice 2014

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá výsledky léčby pacientů s nádory hlavy a krku. Práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou.

Teoretická část v prvních kapitolách popisuje základní specifika nádorů hlavy a krku. Dále seznamuje s TNM klasifikací. Poslední kapitola je zaměřená na možnosti léčby. Nádory hlavy a krku patří mezi časté maligní nádory s nepříliš dobrou prognózou. Jejich incidence vzrůstá vlivem rizikových faktorů např. kouření, které se stalo trendem u mladých lidí. Celková incidence nádorů hlavy a krku v našich zeměpisných šířkách za posledních 30 let vzrostla téměř na dvojnásobek. Z 6 případů až na 11 případů na 100 000 obyvatel za rok. Tento razantní nárůst jde především na vrub nádorů orofaryngu a hypofaryngu, zatímco incidence karcinomu laryngu je prakticky stacionární. Mortalita zůstává stále poměrně vysoká, určitého snížení se podařilo docílit u nádorů dutiny ústní, orofaryngu a laryngu, naopak mortalita na karcinom hypofaryngu stále roste paralelně s incidencí. Nádory ve zmíněné oblasti jsou charakterizovány především lokálním a regionálním šířením s relativně malou incidencí vzdálených metastáz. Z toho vyplývají i zásady léčebné strategie, kde musí být především kladen důraz na lokální kontrolu onemocnění. Klíčovou roli tedy hrají lokální léčebné metody – chirurgie a radioterapie. Význam chemoterapie nebo biologické léčby spočívá v simultánním podání s radioterapií, a tím zesílení jeho účinku. Základním pravidlem úspěšné léčby v onkologii obecně, tedy i u nádorů hlavy a krku, je multidisciplinární přístup. Strategie léčby musí být stanovena týmem odborníků zahrnujícím otorinolaryngologa, radiačního nebo klinického onkologa, patologa a radiologa. Mezioborová spolupráce zajistí přesnou diagnózu a optimální indikaci a sekvenci jednotlivých léčebných modalit.

Léčba chirurgickými výkony, chemoterapií, radioterapií a biologickou léčbou vede mnohdy k úspěšnému vyléčení. Nové ozařovací postupy vedou k úspěšnější léčbě, ale i k vyššímu nároku na plánování ozařovacího procesu, čas, znalosti a dovednosti zdravotnického personálu.

V současné době existuje ještě jedna léčebná metoda, která již sice v České republice je, ale prozatím je pro naše pacienty nedostupná. Jedná se o protonovou terapii. Pro pacienty pro které je tato léčba vhodná, je nedostupná z finančních důvodů, neboť pojišťovny tuto léčbu hradí pouze ve výjimečných případech. Prozatím je protonová léčba v České republice dostupná zahraničním pacientům.

Praktická část spočívá ve vyhodnocení nasbíraných dat a jejich srovnání s odbornou literaturou. Potřebná data jsem sbírala během své praxe na oddělení radiční onkologie v Krajské nemocnici Liberec. Tyto data jsem zpracovala do přehledných tabulek. První tabulka obsahuje celkový počet ozářených pacientů s diagnostikovanou rakovinou za dané období 2003 – 2008. Druhá tabulka obsahuje statistiku přežití. Poslední dvě tabulky obsahují procentuelní zastoupení v odborné literatuře a u sledovaných pacientů.

Cílem mé práce bylo zpracované výsledky porovnat s dostupnou literaturou. Z průzkumu je zřejmé, že se má hypotéza z poloviny potvrdila. Ve srovnání s odbornou literaturou se má statistika shoduje v klesající tendenci přežití pacientů, ale procentuelně je rozdílná od celostátní statistiky.

Část, která se neshoduje s literaturou, je ovlivněna tím, že odborná literatura má statistiky pouze pro celou republiku. Moje statistické zpracování se týká pouze nemocnice Liberec. Dalším faktorem, který ovlivnil zpracování mé statistiky, je fakt, že část pacientů po ozařování se nedostavili ke kontrolám nebo chodí na kontroly dle spádové oblasti. Tudíž nelze dohledat jejich současný stav.

Při vyhledávání dat, jsem byla překvapena skutečností, že část lidí, kterým byl diagnostikován karcinom v ORL oblasti, jsou ochotni podstoupit léčbu, avšak po ukončení léčby zřejmě mají pocit, že jsou vyléčeni. I přes upozornění lékařů na důležitost následných kontrol, tyto kontroly podceňují a ve většině případů se na ně bohužel nedostavují. Z toho důvodu se převážná většina těchto pacientů vrací s recidivou, kdy již může být pozdě na kurativní léčbu.

Abstract

This bachelor project covers treatments outcomes for patients with head and throat tumors. It is divided into a theoretical part and a practical part.

The theoretical part describes the basic specifics of head and throat tumors in the first few chapters and then introduces TNM classification. The last chapter focuses on the options for their treatment.

Head and throat tumors belong among common malignant tumors with a growing negative prognosis. Their incidence increases with the influence of additional risk factors, such as smoking, which has become trendy among young people. General incidence of head and throat tumors has almost doubled in our geographical region in the last 30 years: from 6 cases to 11 cases per 100,000 inhabitants per year.

This rapid increase concerns mainly oropharyng and hypopharyng tumors, while incidences of laryng tumors have remained practically stagnat. However mortality rates still remains relatively high, with only certain decreases for the mouth cavity tumors, oropharyng and laryng; on the contrary, mortality rates for hypopharyng tumors are still increasing parallerlly with diagnosis. The tumors in the above mentioned area are characterized mainly by local and regional spreading with relatively small incidence of distant metastasis.

The principles of current treatment strategies follow from this, where the emphasis must be put on mainly local control of the disease.

Local treatment methods therefore play the key role – surgery and radiotherapy. The relevance of chemotherapy or biological treatment lies in simultaneous application with radiotherapy and therefore the intensification of its effect.

The basic rule successful treatment in oncology in general, also for head and throat tumors, remains the multidisciplinary approach. Treatment strategy must be determined by a team of specialists including ORL specialist, radiation or clinical oncologist, pathologist and radiologist. Interdisciplinary colaboration will ensure ab exact diagnosis and optimal indication and sequencing of particular treatment practices.

Treatment with surgery, chemotherapy, radiotherapy and biological treatments often lead toward a successful cure. New radiation procedures lead not only towards

more successful cure rates, but also towards higher demand for planning of radiation treatment process, time, knowledge and skills of medical staff.

Currently, there also exists one more treatment method, which although is already in the Czech republic, it is inaccessible for our patients for the time being.

This is a proton therapy. For these patients, who this treatment would be suitable for, is currently inaccessible for financial reasons because health insurance companies pay for this treatment only in exceptional cases. At this moment, proton treatment is accessible to only foreign patients in the Czech republic.

The practical part consists in the evaluation of collected data and their comparison with professional literature. I was collecting such requisite data during my internship in the department of radiation oncology in the Regional hospital Liberec. I processed this data into synoptic tables. The first table contains the total number of irradiated patients with diagnosed cancer for the period 2003 – 2008.

The second table contains survival statistics. The last two tables contain percentual representation in professional literature for observed patients.

The goal of my project was to compare captured data with accessible literature. It is clear from the survey, that my hypothesis were only partially confirmed. In comparison with professional literature, my statistics corresponded to a decreasing tendency of patient survival, but in terms of percentage, it is different from nationwide statistics.

The part, which does not correspond with the literature, is influenced by the fact that professional literature includes statistics only for the whole country. My statistical processing concerns only hospital Liberec. Another factor, which influenced processing of my statistics, is that segment of the patients that after radiation didn't show up for the necessary follow-up appointments or they went for check ups based upon catchment areas. Therefore, it is not possible to search their current condition.

While searching for the data, I was surprised by the fact that a segment of the people who have been diagnosed with tumor in ORL area, are willing to undergo the treatment, however, after the treatment has been finished, they seem to assume, they have been healed.

Despite warnings from the doctors about the importance of completing follow-up appointments, they underestimate their importance and in many cases they unfortunately do not attend them.

This is the reason why a large majority of these patients return with relapses that can already be too far gone for curative treatment.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované 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 – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2.5. 2014

.....

Petra Oherová

Poděkování

Na této stránce bych chtěla poděkovat MUDr. Haně Šiffnerové Ph.D. za vedení bakalářské práce, vedoucí radiologické asistentce Ludmile Bobkové a primářce oddělení radiační onkologie MUDr. Magdě Macháňové za vstřícnou spolupráci při získávání potřebných dat pacientů z nemocničního systému.

Obsah

1	ÚVOD	11
2	SOUČASNÝ STAV	13
3	NÁDORY OBLASTI HLAVY A KRKU	14
3.1	ETIOLOGIE A EPIDEMIOLOGIE	14
3.2	RIZIKOVÉ FAKTORY	15
3.3	DIAGNÓZA	16
3.4	PROGNÓZA A PERSPEKTIVA	17
4	TNM KLASIFIKACE.....	18
4.1	ZÁSADY TNM SYSTÉMU	18
4.2	JEDNOTLIVÉ KATEGORIE JEJICH STANOVENÍ.....	19
5	LÉČBA	21
5.1	CHIRURGICKÁ LÉČBA	21
5.1.1	<i>Kurativní chirurgie.....</i>	<i>22</i>
5.1.2	<i>Paliativní chirurgie</i>	<i>22</i>
5.1.3	<i>Rekonstrukční chirurgie</i>	<i>23</i>
5.2	RADIOTERAPIE	23
5.2.1	<i>Teleterapie.....</i>	<i>24</i>
5.2.2	<i>Brachyterapie</i>	<i>28</i>
5.3	CHEMOTERAPIE.....	29
5.3.1	<i>Neoadjuvantní chemoterapie.....</i>	<i>29</i>
5.3.2	<i>Konkomitantní chemoradioterapie.....</i>	<i>30</i>
5.3.3	<i>Adjuvantní chemoterapie.....</i>	<i>30</i>
5.3.4	<i>Paliativní chemoterapie</i>	<i>31</i>
5.4	BIOLOGICKÁ LÉČBA	31
6	ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE NEMOCNICE LIBEREC	33

7	CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA.....	35
7.1	CÍL PRÁCE.....	35
7.2	HYPOTÉZA	35
8	METODIKA	36
8.1	SLEDOVANÝ SOUBOR PACIENTŮ.....	36
8.2	VÝSLEDKY	36
8.3	POROVNÁNÍ S ODBORNOU LITERATUROU	40
9	DISKUSE	42
10	ZÁVĚR	43
11	SEZNAM LITERATURY	44

1 Úvod

Rakovina (maligní nádorové onemocnění) je všeobecně známý pojem a v dnešní době se stala skutečným strašákem pro většinu populace. Bohužel toto onemocnění si nevybírá a setkáváme se s ním v kterémkoliv věku a nezáleží ani na majetkových poměrech či barvě pleti.

Řekne-li se karcinom hlavy a krku, existuje spousta lidí, a nejenom laiků, kteří nevědí co si pod tímto pojmem představit. Dokazuje to i průzkum „About Face“ prováděný ve Francii, Německu, Itálii, Holandsku, Španělsku, Švédsku a ve Velké Británii. Zúčastnilo se jej 7 520 respondentů. Téměř 75 % dotázaných neznalo termín „karcinom hlavy a krku“. Přes vysoký výskyt karcinomu hlavy a krku (v celosvětovém měřítku se jedná o 5. nejčastější zhoubné nádory) průzkum ukázal, že 20 % dotázaných odhaduje celkový počet nemocných v EU na méně než jeden tisíc. To je stokrát méně, než činí skutečnost. Méně než jeden ze tří dotázaných správně odpověděl, že karcinom hlavy a krku postihuje více než sto tisíc lidí v Evropě. Většina lidí určila správně lokalitu nosohltanu a hrtanu, ale přes 60 % mezi nádory hlavy a krku zařadilo nesprávně i mozek. Zajímavé je, že mezi ně patřilo i 57 % pracovníků ve zdravotnictví. V průzkumu byla patrná tendence zařadit mezi lokality nádorů hlavy a krku všechny orgány a tkáně této oblasti včetně jícnu a štítné žlázy.^[26]

Nádory hlavy a krku je tradiční název pro heterogenní skupinu nádorů, které jsou spojeny topografickou blízkostí. Patří sem nádory rtů, dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranasálních dutin, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu, slinných žláz a nádory ušní. Do této skupiny nádorů jsou rovněž zahrnuty nádory kůže, měkkých tkání a neurovaskulárních struktur v oblasti hlavy a krku a nádory v parafaryngeálním prostoru. Jejich závažnost je dána lokalizací ve funkčně a esteticky exponované krajině. Přes různou lokalizaci je jejich léčení principiálně stejné.

V současnosti se nádory hlavy a krku léčí pomocí chirurgie, radioterapie nebo kombinací obojího. Z postupných výzkumů vyplývá, že tato léčba může být nedostačující, a proto se v některých případech přistupuje k tzv. optimální léčbě. To

znamená, že se k léčbě využívá kombinace chirurgie, radioterapie a chemoterapie a někdy také biologická léčba.

Ve své práci Výsledky po ozařování nádorů hlavy a krku jsem se zaměřila na zpracování údajů o pacientech ozařovaných v nemocnici v Liberci. Sledovala jsem kolik pacientů s diagnózou karcinomu v ORL oblasti bylo v liberecké nemocnici ozařováno, v jakém byli stadiu a jaká byla doba jejich přežití od diagnostiky karcinomu. Shromážděné údaje jsem porovnávala s odbornou literaturou a sledovala jsem, zda se výsledky shodují.

2 Současný stav

Nádorů hlavy a krku v posledním desetiletí na celém světě dramaticky přibývá. Týká se to zejména žen. Výskyt nových případů nádorů v oblasti hlavy a krku se celosvětově odhaduje na 363 000 případů ročně, přičemž počet úmrtí činí 200 000 za rok. V Evropě se za rok vyskytne kolem 140 000 případů.

Statistiky uvádějí, že 65 000 pacientů na tuto chorobu zemře. V současné době činí doba přežití u pacientů s recidivujícím (opakovaným) nebo metastazujícím karcinomem hlavy a krku zhruba šest měsíců.

Nádory hlavy a krku představují v zemích EU čtvrtý nejčastější nádor u mužů. Výskyt je charakterizován stoupajícím množstvím od severu směrem ke Středomoří.

U žen se tyto typy nádorů (zatím) vyskytují méně často než u mužů (průměrně 3,1 na 100 000 obyvatel).

V ČR se diagnostikuje asi 1 150 případů ročně, 650 lidí s tímto onemocněním každý rok zemře (tj. zhruba tolik jako u karcinomu děložního hrdla).^[11, 26]

3 Nádory oblasti hlavy a krku

3.1 Etiologie a epidemiologie

Nádory oblasti hlavy a krku představují v zemích Evropské unie u mužů asi 6% všech zhoubných nádorů (čtvrté nejčastější nádory). Výskyt je charakterizován stoupajícím množstvím od severu směrem ke Středozemnímu moři. Nejnížší hodnoty jsou ve Švédsku a Anglii (9 – 10 na 100.000 obyvatel). Nejvyšší výskyt byl zaznamenán ve Francii, kde jsou nádory oblasti hlavy a krku stejně časté jako nádory plic (přibližně 50/100.000 obyvatel).

Výskyt nádorů oblasti hlavy a krku u žen je výrazně nižší než u mužů, asi 2% všech zhoubných nádorů (3,1 na 100.000 obyvatel). Také geografické rozložení je rozdílné, vyšší hodnoty výskytu jsou ve Francii, Švýcarsku, Skotsku a Dánsku, nízké ve Španělsku, Itálii, Finsku a některých zemích východní Evropy (2 na 100.000 a méně).

Karcinom nosohltanu se u nás vyskytuje 2krát častěji u mužů než u žen, orofaryngu 6krát, hypofaryngu 12krát, laryngu 13krát, nosu a vedlejších dutin nosních 2krát. U maligních nádorů slinných žláz jsou obě pohlaví postižena stejnou měrou. Incidence nejčastějšího typu nádoru ze všech maligních nádorů hlavy a krku, karcinom laryngu, byla v roce 2010 v ČR 9,2/100 000 mužů a 2,2/100 000 žen. Výskyt nových nádorů oblasti hlavy a krku se na světě uvádí 363.000 ročně, počet úmrtí v důsledku těchto nádorů je 200.000 za rok.^[11, 18, 26]

3.2 Rizikové faktory

Výskyt nádorů hlavy a krku souvisí s expozicí následujícím rizikovým faktorům:^[15, 19, 26, 27, 29]

Nikotinismus

Konzumace tabáku formou žvýkání má stejný potenciál indukovat nádory jako jeho kouření. Látky vznikající spalování tabáku nebo při žvýkání tabáku jsou poměrně slabými karcinogeny, ale délka jejich působení je považována za důležitější než jejich koncentrace. Kouření marihuany je ještě rizikovější než kouření tabáku, protože marihuanový kouř obsahuje až o 50% vyšší koncentraci benzyrenu. Relativní riziko vzniku karcinomu je u kuřáků vyšší 5 až 25krát, což dále závisí na věku, pohlaví a regionu. U kuřáků cigaret je zvýšený výskyt nádoru v dutině ústní a u kuřáků dýmek na rtech.

Alkohol

Relativní riziko pro vznik karcinomu je u těžkých pijáků 2 až 6krát vyšší. Mnohem častější výskyt se objevuje při konzumaci alkoholu v kombinaci s kouřením. S touto kombinací souvisí více než 80% tumorů v dutině ústní a v laryngu. Alkohol se zde přisuzuje role kokarcinogenu, to je látka, která sama o sobě nemá schopnost vyvolat nádorový růst, avšak v přítomnosti karcinogenu, dokonce i velmi slabého, vyvolává a podporuje vznik zhoubného novotvaru.

Konzumace alkoholických nápojů navíc snižuje obranyschopnost organismu před karcinogenními látkami.

Povolání

Mezi rizikové povolání patří dřevozpracující průmysl, kde je nebezpečný dřevný prach (tanin), kožedělný průmysl, textilní a oděvní průmysl a průmysl zpracovávající hliník, nikl, chrom, arzen a jiné chemikálie. Zvýšené riziko je i v potravinářství, kde

bylo zaznamenáno zvýšené množství onemocnění u kuchařů a u mužů pracujících v konzervárenství.

Incidence se zvyšuje s věkem, nádory oblasti hlavy a krku jsou typické pro osoby starších 50 let, u mladších nemocných má onemocnění výrazně horší prognózu.

Hygienické návyky

Mezi ovlivnitelné faktory vzniku rakoviny v oblasti hlavy a krku lze zařadit i nízkou úroveň hygienických návyků (malhygiena dutiny ústní) a nezodpovědný přístup k vlastnímu zdraví. Svou roli zde může sehrát i špatná zubní náhrada.

Viry

Virus HPV 16 a 18 je spojován se vznikem karcinomu laryngu, virus herpes simplex 1 s karcinomem dutiny ústní.

Za nejdůležitější je považován Epstein - Baarové virus. Tento virus a konzumace slaných ryb jsou spojovány se vznikem nazofaryngeálního karcinomu, který se vyskytuje endemicky v Asii, zatímco v Evropě není častý. Epidemiologická vazba mezi karcinomem nosohltanu a EB virem je silnější než mezi karcinomem nosohltanu a slanými rybami. Ionizační záření indikuje vznik nádorů slinných žláz.

3.3 Diagnóza

V celé problematice nádorových onemocnění je stále ještě hodně významné včasné rozpoznání nádoru. Je to důležité pro nemocného i pro ošetřujícího lékaře, neboť vždy existuje možnost záměny příznaků nádorů s běžným infekčním onemocněním dýchacích cest. Základem stanovení diagnózy je historie onemocnění, zaměřená na místní a celkové příznaky a rizikové faktory. Poté následuje klinické vyšetření. Řada nádorů je dobře přístupná vyšetření zrakem, pohmatem a přímými nebo nepřímými endoskopickými metodami. Ze všech zjištěných novotvarů je doporučeno vzít vzorek na histologické vyšetření. Mezi vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy a místního

rozsahu onemocnění patří anamnéza, pohled, punkce, zobrazovací metody, sonografie krku, sonografie krčních uzlin a panendoskopie.

Nemocní s nádory oblasti hlavy a krku vyžadují multidisciplinární tým, který se skládá z otolaryngologa, chirurga, radiačního onkologa, klinického onkologa, patologa, orofaciálního a plastického chirurga a radiodiagnostika. Je vhodná rovněž účast neurochirurga a oftalmologa.^[5,6,7,9,10, 20]

3.4 Prognóza a perspektiva

V závislosti na lokalizaci nádoru se prognóza horší od rtů směrem do hypofaryngu. Nádor kořene jazyka má horší prognózu než ostatní nádory dutiny ústní, nádory tonzil mají naopak lepší prognózu než jiné nádory vyrůstající z hypofaryngu a nádory subglottis mají horší prognózu než nádory glottis. U maligních nádorů slinných žláz je horší prognóza u nádorů submandibulárních slinných žláz než u příušních slinných žláz. Sekundární malignity v aerodigestivním traktu jsou popisovány až u 40 % nemocných léčených pro první karcinom, kteří nepřestali kouřit. K lokálním a regionálním recidivám dochází až v 66 % a většina recidiv se objevuje do 2 let od začátku léčby. Vzdálené metastázy nejsou časté a vznikají většinou pozdě. Pacienti v I. klinickém stádiu dosahují 5letého přežití v 75 – 90 %, pacienti ve II. klinickém stádiu ve 40 – 70%, ve III. klinickém stádiu ve 20 – 50 % a ve IV. klinickém stádiu v 10 – 30 %.

Prognóza pacientů s maligními nádory hlavy a krku je ještě zhoršována častými přidruženými chorobami (jaterní cirhóza, onemocnění oběhového a dýchacího ústrojí aj.).

Výrazného pokroku v léčbě zhoubných nádorů hlavy a krku by mohlo být dosaženo pomocí vhodných preventivních programů zacílených na rizikové skupiny obyvatelstva. Jde především o omezení, resp. zanechání kouření a pití destilátů a získání zodpovědnějšího přístupu k vlastnímu zdraví. Výsledky léčby maligních nádorů hlavy a krku lze také vylepšit časnějším zachytem onemocnění, k čemuž může výrazně přispět i lékař první linie.^[4,9,11,23]

4 TNM klasifikace

Klasifikace zhoubných nádorů TNM se používá k obecnému popisu nádorového onemocnění. Jejím účelem je určit stupeň pokročilosti nádoru v době zahájení léčby. Záleží v určení rozsahu primárního nádoru (T – tumor), stavu regionálních lymfatických uzlin (N – noduli) a přítomnosti či nepřítomnosti nádorových metastáz (M – metastasis). Nový klasifikační systém vydala Mezinárodní protirakovinová unie (Union Internationale Contre le Cancor – UICC) roku 2009 jako 7. vydání, česká verze je k dispozici od roku 2011. TNM systém vypracoval Pierre Denoix z Francie v letech 1943 – 1952. [1,3]

4.1 Zásady TNM systému

Dělení případů zhoubných nádorů do skupin podle tzv. stadií vyšlo ze skutečnosti, že hodnoty přežívání byly u případů lokalizovaného onemocnění vyšší nežli u těch, kde došlo k rozšíření mimo původní orgán. Tyto skupiny byly často označovány jako případy časně a pozdní, čímž byla vyjádřena určitá progrese v čase. Stadium onemocnění v době stanovení diagnózy může však ve skutečnosti být obrazem nejen míry růstu a rozsahu nádoru, ale i typu nádoru a vztahu mezi nádorem a hostitelem.

Úkolem klasifikace je pomoci klinikovi při plánování léčení, stanovit pravděpodobnou prognózu onemocnění a vyhodnocovat léčebné výsledky.

Umožňuje dále výměnu informací mezi léčebnými centry na mezinárodní úrovni a je nápomocná při výzkumu malignit u člověka vůbec.

4.2 Jednotlivé kategorie jejich stanovení

Symbolem T se charakterizuje rozsah primárního tumoru.

TO: bez známek primárního tumoru

Tx : primární tumor nelze zhodnotit

Tis: carcinoma in situ (preinvazivní karcinom)

T1 – 4 : dle velikosti a lokálního rozšíření tumoru

Symbolem N se stanoví stupně postižení regionálních uzlin.

NO: bez metastáz do lokálních lymfatických uzlin

Nx : metastázy do lymfatických uzlin nelze hodnotit

N1 – 3 : dle rozsahu metastatického postižení lokálních uzlin

Symbolem M se označuje existence vzdálených metastáz

MO: bez vzdálených metastáz

Mx : vzdálené metastázy nelze hodnotit

M1 : přítomnost vzdálených metastáz, rovněž metastázy do vzdálených uzlin

Kategorie M1 se doplňuje ještě podle lokalizace vzdálených metastáz, např. PUL – metastázy v plicích, OSS – postižení skeletu, HEP – jaterní metastázy, BRA – mozek, SKI – kůže, LYM – vzdálené lymfatické metastázy, MAR – kostní dřev, PLE – pleura, EYE – oko a jiné.

Symbolem G se označuje stupeň buněčné diferenciaci – tzv. histopatologický grading.

G1 : dobře diferencovaný

G2 : středně diferencovaný

G3 : málo diferencovaný

G4 : nediferencovaný

Symbolem V se označuje venózní invaze.

VO : bez invaze do žíly

V1 : mikroskopická invaze do žíly

V2 : makroskopická invaze do žíly

Symbolem C se označuje způsob zjištění diagnózy

C1: standardní postup (běžné zobrazovací metody, endoskopie)

C2: speciální postupy (magnetická rezonance, nukleární medicína, biopsie)

C3 : chirurgická explorace s biopsií

C4 : definitivní chirurgie a histopatologické vyšetření preparátu

C5 : autopsie

Symbolem R se označuje reziduální tumor.

RO : bez rezidua

Rx : nelze hodnotit

R1 : mikroskopický reziduální tumor

R2 : makroskopický tumor (u resekátů s okrajem bez nálezu tumoru)

5 Léčba

Léčba nádorů oblasti hlavy a krku je multimodální. Optimální chirurgický přístup, radiační pole, dávky a frakcionace, indikace pro chemoterapii a výběr cytostatik jsou dány specifickou lokalizací nádorového onemocnění, rozsahem onemocnění a patologickým nálezem.

Asi u 40 % nemocných vystačíme se samotnou chirurgií nebo radioterapií s kurativním záměrem – ve stádiu I a II. U zbylých 60 % nemocných je třeba kombinace léčebných modalit. Nové přístupy se zaměřují na použití kombinačních postupů se záměrem nejen lepší místní kontroly, ale i vyššího procenta vyléčení, prodloužení přežití a lepší kvality života. Intenzivně se diskutuje možnost zachování orgánů. Zvláště u nemocných s pokročilým onemocněním je doporučováno držet se léčebných doporučených postupů a vyhodnocovat léčebné výsledky v klinických studiích, aby byly získány dostatečně validní výsledky pro vyhodnocení optimálních postupů.

5.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je základem léčby nejméně dvou třetin případů všech nádorů oblasti hlavy a krku. Účinnost této léčby klesá s pokročilostí onemocnění. Chirurgická léčba umožňuje odstranit primární nádor, radikálně ošetřit spádový lymfatický systém na krku a zrekonstruovat operovanou krajinu. Volba určitého léčebného postupu, závisí na typu nádorového onemocnění a na jeho pokročilosti. [1,11,12,13,21]

Chirurgický výkon u nádorového onemocnění lze rozdělit do tří základních kategorií:[22]

- Kurativní chirurgie;
- Paliativní chirurgie;
- Rekonstrukční chirurgie.

5.1.1 Kurativní chirurgie

Kurativní chirurgie přichází v úvahu pouze u lokalizovaných forem nebo u tzv. nádorů „in situ“. Předpokladem kurativního účinku je dokonalé odstranění nádoru, popř. lymfadenektomie s histopatologickým vyšetřením uzlin. Výsledek tohoto vyšetření je důležitým faktorem pro rozhodování o další léčebné strategii. Ani za těchto okolností nemusí být chirurgický výkon definitivním řešením, neboť většina solidních nádorů má v podstatě charakter systémového onemocnění, které nelze vždy vyléčit použitím jedné lokoregionální metody. Právě multimodální léčebné přístupy umožnily odklon od superradikálních utilujících výkonů a přinesly lepší léčebné výsledky.^[1]

5.1.2 Paliativní chirurgie

Paliativní chirurgie je důležitou součástí komplexní léčby. Odstranění primárního nádoru zmenší celkovou masu nádorových buněk a usnadní účinnost jiných léčebných metod (radioterapie, chemoterapie). Odstranění hlavní nádorové masy by však nemělo smysl, kdyby na daný typ nádoru nebyly k dispozici účinné léčebné metody. V takových případech však chirurgická léčba zmírní obtíže nemocného způsobené tlakem rostoucího nádoru na jiné orgány a zabrání komplikacím, které mohou nemocného bezprostředně ohrozit na životě (obstrukce dýchacího ústrojí apod.)

U povrchově přístupných nádorů se často provádějí tzv. sanační operace, které mají odstranit exulcerující ložisko, obtěžující nemocného zápachem nekróz, rizikem krvácení nebo sepse. Ve všech zmíněných případech tak přispívá chirurgická léčba ke zlepšení kvality života nemocného.^[1]

5.1.3 Rekonstrukční chirurgie

Rekonstrukční chirurgie přispívá k anatomické nebo funkční obnově poškozených orgánů a tkání. Patří sem např. krytí radiačních defektů, rekonstrukce defektů po operacích v obličejové části apod.^[1]

5.2 Radioterapie

Radioterapie spolu s chirurgickou léčbou jsou hlavními lokoregionálně působícími modalitami onkologické léčby. Žádná z těchto metod však nemůže postihnout vzdálený nádorový rozsev, a proto jsou tyto metody základem léčby především u časných lokalizovaných stadií onemocnění. Obě modalitty nelze považovat za kompetitivní a v řadě indikací se nelze obejít bez jejich kombinace. U časných stadií má léčba zářením kurativní cíl, jehož záměrem je úplná eradikace nádoru. Radioterapie je však též významnou metodou paliativní. Jejím cílem je zmírnit symptomy onemocnění (obstrukci, krvácení, bolest), přispět ke zlepšení života nemocného a prodloužit dobu přežití.

Základním pilířem dnešní radioterapie je využití moderních ozařovačů disponujících možnostmi tvarování polí, technikami IMRT či IGRT nebo nových plánovacích jednotek využívajících metod inverzního plánování. Tento technický pokrok vede k naplnění vize konformní radioterapie (maximální přizpůsobení tvaru ozařovaného objemu nepravidelnému tvaru nádoru). Účinek záření na tkáň a orgány není dán jen celkovou aplikovanou dávkou záření, ale také jejím časovým rozložením – tzv. frakcionací. Nové frakcionační režimy rovněž zvyšují efekt léčby. Léčebnou účinnost radioterapie lze posílit též její vhodnou kombinací s ostatními metodami protinádorové léčby.

5.2.1 Teleterapie

5.2.1.1 Konformní techniky ozáření

Konformní techniky ozáření (conform = přizpůsobit) mají za cíl přizpůsobit tvar ozařovaného objemu nepravidelnému tvaru nádoru. Důsledkem je potom stupňování dávky bez rizika poškození zdravých tkání v okolí. Zvýšení dávky záření v ložisku jednoznačně zvyšuje lokální kontrolu nádoru. Zvýšená lokální kontrola potom prodlužuje celkovou dobu přežití pacienta. Při dříve používaných konvenčních technikách měl ozařovaný objem pravidelný tvar, například válce nebo kvádra. Tento objem zahrnoval nepravidelně tvarovaný tumor a okolní zdravé tkáně v neoptimální míře. Tím docházelo ke vzniku nežádoucích účinků, které vyplývaly z poškození těchto tkání. Při konformní radioterapii je ozařovaný objem upravován prostorově ve třech rovinách (3D), čímž se více přizpůsobí tvaru nádoru. Výsledkem je redukce celkového objemu ozařovaných tkání. Tím se sníží míra rizika nežádoucích účinků a možnost aplikace vyšší dávky do samotné nádorové masy a zvýšení účinnosti radioterapie. Tyto techniky umožňují přesnějším plánováním a provedením ozáření zredukovat velikost bezpečnostního lemu okolo vlastního nádorového ložiska, a tím ve srovnání s technikami konvenčními snížit velikost ozářeného objemu o 20–30 %. Ke geometrickému tvarování svazků záření byly v dřívějších letech používány na míru připravené vykrývací bloky. Tyto bloky se připravovaly ze speciálního kovu pro každého pacienta individuálně. V dnešní době mají moderní přístroje k dispozici tzv. „vícelamelový kolimátor“ – mohou pracovat s různě tvarovanými poli i bez použití těchto bloků. Konformní techniky radioterapie jsou v dnešní době nutným standardem v radioterapii nádorů hlavy a krku. Konvenční techniky radioterapie je možné použít pouze za účelem paliativním či k symptomatickému ovlivnění potíží pacientů.^[2]

5.2.1.2 radioterapie s modulovanou intenzitou IMRT

Dalším stupněm technického pokroku v radioterapii se staly techniky IMRT (intensity-modulated radiation therapy). Stejně jako konformní techniky používají i

techniky IMRT geometricky tvarované svazky záření, ale tyto svazky nemají v celém svém objemu stejnou intenzitu. Plánovací systém rozdělí svazek záření na jednotlivé části a každé z nich přiřadí určitou intenzitu tak, aby co nejlépe vyhověl zadaným kritériím. Vhodnou kombinací svazků a změnou intenzity jejich částí systém docílí výrazně lepší prostorové distribuce dávky než jiné metody. Změna intenzity a tvaru jednotlivých svazků se děje na základě pohybu lamel kolimátoru. Plánování radioterapie vychází z dat získaných při plánovacím CT vyšetření. Toto snímkování je nezbytné provádět v poloze, v níž bude pacient ozařován, a s použitím všech zhotovených fixačních pomůcek. Dalším krokem při plánování je zakreslení kontur cílových objemů a rizikových struktur. Pomocí zobrazovacích diagnostických metod (CT, MRI, event. PET) je přesně detekováno nádorové ložisko a okolní rizikové orgány. Trojrozměrná rekonstrukce obrazu je převedena do plánovacího systému, kde jsou zakresleny jednotlivé cílové objemy.

Po zakreslení se specifikují požadované dávky do cílových objemů a dávkové limity pro zdravé tkáně a orgány. Dále se plánovacímu systému určí „váha“, s jakou je povinen dodržet jednotlivé limity. Zpravidla má nejvyšší váhu dodržení dávky v cílovém objemu, nicméně i limity ozáření některých kritických orgánů mohou mít váhu velmi vysokou. Následně již plánovací systém vypočítá rozložení dávky. Výsledkem je plán, který s maximální dosažitelnou přesností dodržuje předepsané rozložení dávky v cílovém objemu, a dávky v kritických orgánech jsou pod stanovenými limity. ^[32]

5.2.1.3 Obrazem řízená radioterapie IGRT

Pro kontrolu polohy pacienta na ozařovacím stole je dnes již standardně používán portálový verifikační systém. Jedná se o přídavné elektronické zařízení k lineárnímu urychlovači, které dovoluje zobrazit umístění ozařovacího pole na pacientovi při reálných ozařovacích podmínkách, a tím zkontrolovat pozici izocentra. Speciální detektor umožňuje dvojdimenzionálně zobrazit anatomické (kostní) struktury pacienta z pohledu svazku záření a srovnat je se stejným pohledem vygenerovaným automaticky plánovacím systémem. Nadlimitní neshody je možné na místě korigovat. Nejmodernější lineární urychlovače jsou dnes rovněž vybavovány systémem umožňujícím přesnou

kontrolu polohy pacienta na ozařovacím stole ve všech třech rovinách. Tento systém je tvořen počítačovým tomografem (CT) zabudovaným přímo do lineárního urychlovače. Je schopen přesně prostorově zobrazit cílový objem v okamžiku ozařování. Na rozdíl od klasických CT přístrojů je tento systém schopen nasbírat všechna potřebná data během jediného otočení ramene kolem pacienta. Po ukončení rotace hlavičky je získán trojrozměrný objemový obraz pacienta, který odpovídá skutečnosti v okamžiku ozařování. Informace o aktuálním rozložení tkání v okolí cílového objemu je možné porovnat s původními informacemi, na jejichž základě byl vytvořen ozařovací plán. Zjištěnou odchylku je možné napravit dvěma způsoby: ON LINE, kdy systém poskytne údaje potřebné ke korekci nastavení pacienta pomocí pohybů ozařovacího stolu. Jakmile jsou potřebné korekce stolu provedeny, může ozáření se zajištěním maximálně přesného cílení a nastavení proběhnout. OFF LINE, kdy jsou změny v pacientově anatomii přeneseny do plánovacího systému a následně je vytvořen nový plán přizpůsobený nové poloze pacienta. Metoda IGRT dává možnost přesně identifikovat tumor a kritické struktury a aplikovat dávku záření s maximální přesností. Ve spojení s náročnými ozařovacími technikami může metoda obrazem řízené radioterapie zlepšit výsledky léčby pacientů v klinické praxi. [33]

5.2.1.4 Rozložení dávky v čase (frakcionace)

Účinek záření na tkáně a orgány není dán jen celkovou aplikovanou dávkou, ale také jejím časovým rozložením – tzv. frakcionací. Právě alterované frakcionační režimy jsou s úspěchem využívány u nádorů hlavy a krku. Rozlišujeme tyto základní typy frakcionace: standardní frakcionace, kdy aplikujeme dávku 1,8–2,0 Gy jednou denně, 5krát týdně; hypofrakcionace, při které ozařujeme vyšší jednotlivou dávkou méně než 5krát za týden; hyperfrakcionace, kdy aplikujeme menší jednotlivou dávku ve více než pěti frakcích za týden, tj. ozařujeme několikrát denně. Aby byla dávka biologicky ekvivalentní, je při tomto režimu nutné aplikovat dávku celkově vyšší než při standardní frakcionaci. Celkový čas léčby se výrazně nemění; akcelerovaná frakcionace znamená ozáření v celkově kratším čase, přitom celková dávka ani počet frakcí nejsou významně změněny, akcelerovaná hyperfrakcionace spojuje znaky obou uvedených typů

frakcionace dohromady. Typické konvenční radioterapeutické protokoly doporučují používat standardní frakcionaci, což znamená – pro kurativní terapii většiny nádorů – aplikovat celkovou dávku 60–70 Gy frakcionovaně po 1,8–2,0 Gy 1krát denně od pondělí do pátku v průběhu 6–7 týdnů. Několik studií však naznačilo, že lokální kontrola nádorů hlavy a krku může být zlepšena zvýšením celkové dávky a zkrácením celkové doby ozařování. Základní výhodou hyperfrakcionačních schémat je, že použití více frakcí menších dávek umožňuje docílit vyšší celkové dávky, aniž by se překročily toleranční dávky pozdně reagujících tkání, jejichž poškození může výrazně zhoršit kvalitu života pacientů po úspěšně dokončené terapii (mícha, cévy, podkožní vazivo). Takové ozáření je biologicky účinnější na nádor, ale samozřejmě způsobuje výraznější vedlejší účinky u časně reagujících tkání. Proto je nedílnou součástí léčby pečlivé ošetřování akutních reakcí zejména na sliznicích a kůži. Čím více je frakcí, tím větší je šance, že nádorové buňky přejdou při další frakci z radiorezistentní fáze buněčného cyklu do fáze senzitivnější. Vzhledem k tomu, že efekt hyperfrakcionace je méně závislý na kyslíkovém efektu, je tato léčba účinnější i na hypoxické buňky. Všechny studie poukázaly na výraznější akutní reakce, zejm. mukozitidu; pozdní nežádoucí účinky však ovlivněny nebyly. Při akcelerované radioterapii vlivem kratší celkové doby terapie klesá možnost regenerace nádorových buněk mezi jednotlivými frakcemi a zároveň stoupá pravděpodobnost kontroly nádoru. Jelikož celkový čas nemá vliv na poškození pozdně reagujících tkání, výsledným efektem by měl být terapeutický zisk.

[32]

5.2.1.5 Simultánní integrovaný boost (SIB)

V posledních letech byla do praxe zavedena technika tzv. simultánního integrovaného boostu (SIB). Principem této metody je možnost navýšení jednotlivé, případně i celkové dávky v části ozařovaného objemu, kde je z hlediska nádorového onemocnění největší riziko (makroskopický tumor, postižené lymfatické uzliny či lůžko nádoru). Zbylá část cílového objemu se ozařuje standardní dávkou. Použití této techniky vyžaduje moderní technologické zázemí s výkonným plánovacím systémem, lineárním

urychlovačem umožňujícím techniku IMRT a možností korekce polohy pacienta přímo na ozařovacím stole (IGRT).

SIB má několik výhod - v průběhu léčby pacienta se vyhneme komplikovanému postupnému zmenšování cílového objemu, které je standardem u mnoha konvenčních i konformních technik ozáření. Ve srovnání s konvenčními technikami je při použití SIB nižší celková integrační dávka a vyšší konformita distribuce dávky v cílovém objemu. Z hlediska radiobiologie je nespornou výhodou zkrácení celkové doby ozařování. [10, 32]

5.2.1.6 Adaptivní radioterapie

Plánování radioterapie je založeno na obrazových informacích získaných při zahájení léčby. Na základě těchto dat je vytvořen ozařovací plán, který je následně používán po celou dobu ozařování pacienta. V průběhu léčby však díky zmenšování nádoru, ztrátě hmotnosti pacienta a otoku měkkých tkání může dojít ke změnám anatomie ozařované oblasti. Tyto změny mohou být významné zejména při použití moderních technik záření, které jsou charakterizovány prudkým spádem dávky mezi masou tumoru a zdravými tkáněmi v okolí. Anatomické rozdíly mohou způsobit přezáření citlivých struktur či nedozáření tumoru a postižených uzlin. Adaptivní radioterapie je založena na provedení nového plánování v průběhu ozařovacího cyklu tak, aby se léčba lépe přizpůsobila novým anatomickým poměrům.

Zatím však není jasné, kdy a jak často tuto úpravu dělat. Rovněž je nutné počítat s technickými problémy a nedostatkem času, navíc potřebným k novému plánování. Než dojde k rozšíření těchto metod adaptivní radioterapie, budou nutné nové technologie automatické registrace obrazu, automatické kontumace cílových objemů a plánovací stanice s vyšším výkonem. V současné době se přeplánování neprovádí rutinně, pouze při evidentních anatomických změnách v průběhu léčby. [10, 29, 32]

5.2.2 Brachyterapie

Při brachyradioterapii je radioaktivní zdroj záření umístěn přímo v oblasti nádoru, kde se tak koncentruje vysoká dávka záření (nitrodutinové zavádění zářičů nebo

tkáňové punkтуры). Spád dávky s rostoucí vzdáleností od zdroje je velmi rychlý a zdravé tkáně obklopující nádorové ložisko jsou zatíženy podstatně nižší dávkou než nádor samotný. O aplikaci brachyradioterapie je nutno uvažovat všude tam, kde je ložisko snadno přístupné a má relativně malý objem. Lze ji použít buď jako jediný prostředek léčby k dosažení radikální dávky nebo v kombinaci s chirurgickým výkonem. Implantace radionuklidu může být provedena i pooperačně. Je možno použít této techniky u nádorů jazyka, rtů (kurativní u stádia T1 a T2), dále většinou paliativní u nádorů tonzily, měkkého patra, u metastatického postižení krčních uzlin. Intrakavitární brachyterapii jako boost techniku je možné použít u nádorů nazofaryngu.

Zpočátku se v brachyradioterapii používaly pouze radiové tuby a jehly. Radium bylo nahrazeno jinými radionuklidy a k zavádění se využívá dálkově ovládané zařízení – afterloading. Pro intersticiální implantace je používáno nejčastěji ^{192}Ir – iridium. Pro některé lokalizace nádorového onemocnění, kde by bylo obtížné odstranit implantované zdroje záření a kde lze s výhodou využít vysoký dávkový příkon, se aplikují krátkodobé zdroje záření jako ^{125}I nebo ^{198}Au (permanentní implantace radioaktivních zrn).^[1]

5.3 Chemoterapie

Chemoterapie používá přípravky (cytostatika), které se podávají do žíly a jsou zaměřené proti nádorovým buňkám. Ne všechny typy nádorů však na tuto léčbu reagují a ne všichni pacienti jsou v takovém stavu, aby je tato léčba zároveň nepoškodila. Problémem je vysoká toxicita této léčby, takže přítomnost určitých onemocnění (srdečních, ledvinných, jaterních, nervových aj.), vysoký věk anebo podvýživa bývá překážkou k podání chemoterapie. Pro léčbu cytostatiky je důležitá analýza celkového stavu nemocného, stav výživy, místo výskytu nádoru a jeho rozsah, postižení oblastních uzlin a další faktory. Chemoterapie se užívá v různých protokolech.^[10]

5.3.1 Neoadjuvantní chemoterapie

Analýzy studií neprokázaly významnější vliv chemoterapie na zlepšení lokální kontroly ani na prodloužení celkového přežití ve srovnání s lokoregionální terapií

samotnou. Jedinou výjimkou kdy je indikována jsou nádory laryngu a hypofaryngu, kde neadjuvantní chemoterapie s následnou radioterapií může být alternativou rozsáhlého mutilujícího výkonu. Dříve byla neadjuvantní chemoterapie také součástí komplexního léčebného přístupu u lokálně pokročilých nádorů laryngu, kde v kombinaci s radioterapií příznačně snižovala nutnost mutilujícího chirurgického výkonu.

5.3.2 Konkomitantní chemoradioterapie

Smyslem konkomitantní radiochemoterapie je především zesílení lokálního efektu radioterapie; profylaxe vzdálených metastáz má u nádorů hlavy a krku poměrně omezený význam vzhledem k výrazně lokálnímu charakteru nádorového růstu u nádorů hlavy a krku. Jedná se o velmi široce využívaný léčebný postup u lokálně pokročilých nádorů. Ve srovnání se samostatnou konvenční radioterapií je konkomitantní radiochemoterapie účinnější.

Toxicita konkomitantní radiochemoterapie je výrazně vyšší než u samotné radioterapie, takže je nutno tuto léčbu vyhradit pro pacienty ve velmi dobré kondici. V konkomitantním podání se testovalo mnoho cytostatik, a to v monoterapii i kombinaci. Nejpriznivější poměr mezi účinností a toxicitou má cisplatina v monoterapii. Obvykle se podává jedenkrát týdně během ozařování, lze ji ovšem podávat i ve vyšší dávce v třítýdenním režimu. [1, 10]

5.3.3 Adjuvantní chemoterapie

Aplikace chemoterapie po ukončení radioterapie se užívá v jediné indikaci, kterou je karcinom nazofaryngu. Zde přineslo konkomitantní a následně adjuvantní podávání kombinace cisplatiny a 5-fluorouracilu zlepšení prognózy ve smyslu zlepšení lokální kontroly i prodloužení přežití. Samotná adjuvance je cílena spíše na eliminaci okultních vzdálených metastáz než na zlepšení lokální kontroly, protože ozářený objem má poškozenou mikrovaskularizaci a průnik cytostatik do ozářených tkání je dost omezený. U ostatních lokalit kromě nazofaryngu nemá adjuvantní chemoterapie žádný význam.

5.3.4 Paliativní chemoterapie

Paliativní chemoterapie je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu v případě metastatického nebo lokálně pokročilého onemocnění s již vyčerpanými možnostmi chirurgie a RT. Zatímco monoterapie dosahuje 15-35% odpovědí, kombinovanou chemoterapií lze dosáhnout 30-40% odpovědí. Přes vyšší procento odpovědí však dosud nebyl prokázán vliv kombinované chemoterapie na delší celkové přežití ve srovnání s monoterapií.

Mezi nejúčinnější cytostatika patří metotrexát, cisplatina, karboplatina, paclitaxel, docetaxel, ifosfamid, 5-fluorouracil, bleomycin. Volba chemoterapie by měla být individualizována především na základě celkového stavu pacienta, rozsahu onemocnění a cílů léčby.

5.4 Biologická léčba

Nejnovější modalitou je tzv. cílená neboli biologická léčba. K nám byla zavedena teprve v posledních letech a zatím představuje pouze alternativu chemoterapie. Jednou z nevýhod chemoterapie je nedostatek selektivity a vysoká toxicita. Z toho důvodu se v onkologii staly atraktivní cílené léky, které se specificky vážou na struktury nádorových buněk, aktivují imunitní systém proti nádoru.

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) je považován za významný cíl protinádorové léčby vzhledem ke svému vlivu na buněčné dělení, diferenciaci a metastazování. Zajímavých výsledků však bylo zatím dosaženo pouze s jediným přípravkem a sice cetuximabem. Cetuximab zvyšuje protinádorový účinek současně podávaných cytostatik a záření. V průběhu léčby cetuximabem se objevuje zcela jiný typ toxicity (zejména kožní) a naopak se zde nevyskytuje orgánová toxicita jako u chemoterapie (tj. poškození krvetvorby, jater, ledvin nebo sluchu). Díky tomu je zaznamenáván mnohem vyšší podíl pacientů, kteří dokončí léčbu cetuximabem ve srovnání se standardní chemoterapií. Léčba radioterapií s cetuximabem je tak

nejúčinnější terapií lokálně pokročilých epidermoidních karcinomů hlavy a krku, problémem je ovšem extrémní finanční náročnost terapie. [16, 17, 23]

6 Oddělení radiační onkologie nemocnice Liberec

Radiační onkologie poskytuje nemocným léčbu ionizujícím zářením. Jsou zde převážně léčeni nemocní se zhoubnými novotvarami. Ionizující záření je však využíváno i v léčbě vybraných a přísně indikovaných nenádorových chorob, například některých zánětlivých či degenerativních onemocnění pohybového aparátu nebo chorob kožních.

Na pracovišti radiační onkologie Krajské nemocnice Liberec a.s. se poskytuje léčebná péče v oblasti teleterapije (zevního ozařování) v plném rozsahu. Jsou zde léčeni nemocní s nádorovým onemocněním všech lokalizací. Pracoviště sleduje nové trendy ve svém oboru, je vybaveno pro provádění moderních ozařovacích technik počátku 21. století. Od roku 2007 je rutinně používána obrazem řízená radioterapie (IGRT) a v roce 2008 byla zavedena technika intenzivně modulované radioterapie (IMRT).

Léčba zářením na tomto pracovišti může probíhat buď formou ambulantní, nebo při hospitalizaci v onkologickém centru. Pro ambulantně léčené pacienty je pro případ nenadálých obtíží nepřetržitě k dispozici lékař, zajišťující službu pro onkologické centrum.

V případě indikování ozařovací techniky, pro kterou nemá liberecké pracoviště vlastní vybavení (např. brachyterapije – vnitřní ozařování nebo stereotaktické ozařování), zajistí lékaři oddělení péči na jiném pracovišti v ČR.

Stěžejními ozařovacími přístroji pro léčbu nemocných se zhoubnými novotvarami jsou 2 lineární urychlovače, každý se 2 fotonovými a 4 elektronovými svazky o různých energiích. První z nich, který byl instalovaný v roce 2002, je vybavený multilistovým kolimátorem pro tvarování ozařovacích polí a elektronickým zobrazováním polí pro kontrolu přesnosti nastavení nemocného. Druhý urychlovač představuje nejnovější generaci ozařovačů s integrovaným systémem pro obrazem řízenou radioterapii. Tento přístroj byl instalován v roce 2006. Oddělení disponuje kvalitní dozimetrickou technikou k pravidelnému ověřování kvality svazků ionizujícího záření. Pro přípravu ozařovacích plánů je pracoviště vybaveno trojdimenzionálním plánovacím systémem

pro radioterapii. Pro kvalitní přípravu radioterapie byl v roce 2007 uveden do provozu nový RTG simulátor a dále je každodenně využíváno spirální CT radiodiagnostického oddělení. Pracoviště je vybaveno i systémem pro virtuální simulaci. Jednotlivé prvky systému pro zevní ozařování propojuje nově instalovaná síť verifikačního systému. V nenádorové radioterapii je nejvíce využíván hloubkový RTG ozařovač s maximální energií 200kV.

Lůžkové zázemí má radiační onkologie ve společném lůžkovém fondu Komplexního onkologického centra s onkologií klinickou. ^[31]

7 Cíl práce a hypotéza

7.1 Cíl práce

Cílem mé práce je porovnání výsledků získaných z Krajské nemocnice Liberec s odbornou literaturou.

7.2 Hypotéza

Výsledky zjištěné na pracovišti se shodují s výsledky, které uvádí odborná literatura.

8 Metodika

8.1 Sledovaný soubor pacientů

Ke sběru dat jsem využila kvantitativní metody. Data jsem čerpala z dostupných protokolů o průběhu radioterapeutické léčby nádorů hlavy a krku na pracovišti radioonkologického oddělení Krajské nemocnice Liberec.

Sledovým souborem byli pacienti léčeni v letech 2003 – 2008.

8.2 Výsledky

Získaná data jsem statisticky zpracovala pomocí Kaplan Meier grafu, a upravila do přehledných tabulek.^[31]

$$\hat{S}(t) = \begin{cases} 1 & \text{pro } t < t_1 \\ \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{Y_i}\right) & \text{pro } t_1 \leq t. \end{cases}$$

čas t_1 platí že $\hat{S}(t_1) = 1 - d_1/Y_1$ a

$$\hat{S}(t_i) = \hat{S}(t_{i-1}) \cdot \left(1 - \frac{d_i}{Y_i}\right).$$

d_i = úmrtí v čase t_i

Y_i = celkový počet jedinců, kteří jsou v daném okamžiku součástí studie

Tabulka č. 1 – Počet pacientů ozařovaných v letech 2003 - 2008

Dg./Stádium	I. Stádium	II. Stádium	III. Stádium	IV. Stádium
C00	0	0	0	0
C01	0	3	2	3
C02	1	2	2	3
C03	1	0	0	1
C04	1	1	2	1
C05	0	0	0	0
C06	0	0	0	1
C07	0	0	0	2
C08	0	1	0	1
C09	2	2	2	3
C10	0	0	1	0
C11	2	1	1	1
C13	0	0	0	0
C14	0	0	0	0
C30	1	2	0	0
C31	0	0	0	0
C32	3	10	12	14
Celkem	11	22	22	30

Celkem bylo sledováno 85 pacientů, z toho 75 mužů a 10 žen.

Z celkového počtu pacientů nebylo u 15 možné zjistit, jaký byl či je jejich následný stav z důvodu ukončení léčby na Onkologickém oddělení Liberec, a jejich kontrolách v místě bydliště. Zbýlých 5 pacientů se nedostavilo na pravidelnou kontrolu a byli vyřazeni z evidence léčby.

Všichni sledovaní pacienti byli ozařováni technikou dvou polí. Pacienti, kteří byli ozařováni následně po operaci, byli ozařováni dávkou 50-60 Gy po dobu 6 týdnů. Ostatní pacienti, kteří měli ozařování, jako samostatnou léčbu byla ozařovací dávka také 50 – 60 Gy po dobu 5 týdnů a následně boost na tumor 10 – 20 Gy po dobu jednoho až dvou týdnů.

Z celkového počtu sledovaných mělo 25 pacientů recidivu.

Z toho devět pacientů mělo recidivu do jednoho roku. Z těchto devíti pacientů byli při zjištění karcinomu dva pacienti ve II. stadiu (diagnóza C09 – zhoubný novotvar mandle) a po roce byli ve III. stadiu. Další dva pacienti byli při zjištění karcinomu ve III. stadiu (diagnóza C32 – zhoubný novotvar hrtanu) a po roce byli ve IV. stadiu. Posledních pět pacientů bylo jak při zjištění zhoubného novotvaru hrtanu (C32) tak i po roce ve IV. stadiu.

Jedenáct pacientů mělo recidivu po dvou letech. Z toho jeden byl při zjištění zhoubného novotvaru kořene jazyka (C01) ve II. stadiu a po dvou letech byl ve IV. stadiu. Dva pacienti byli při zjištění zhoubného novotvaru nosohltanu (C11) v I. stadiu a po dvou letech byl jeden pacient ve II. Stadiu a jeden pacient ve III. stadiu. Jeden pacient byl při zjištění zhoubného novotvaru jiných a neurčených částí jazyka (C02) ve III. stadiu a po dvou letech byl ve IV. stadiu s diagnózou zhoubného novotvaru dásně (C03). Čtyři pacienti byli při zjištění zhoubného novotvaru hrtanu (C32) ve II. stadiu a po dvou letech byli ve III. stadiu. A další čtyři pacienti byli jak při zjištění zhoubného novotvaru hrtanu (C32) tak i po dvou letech ve IV. stadiu.

Tři pacienti měli recidivu po třech letech. Z toho jeden pacient byl při zjištění zhoubného novotvaru jiných a neurčených slinných žláz (C08) v II. stadiu a po třech letech byl ve IV. stadiu. Další dva pacienti byli při zjištění zhoubného novotvaru kořene jazyka (C01) ve II. stadiu a po třech letech byli ve III. stadiu.

Jeden pacient byl při zjištění zhoubného novotvaru dutiny nosní (C300) v I. stadiu a po čtyřech letech ve II. stadiu.

Jeden pacient byl při zjištění zhoubného novotvaru jiných a neurčených částí jazyka (C02) v I. stadiu a po sedmi letech byl ve II. stadiu.

Tabulka č. 2 – statistika přežití (v číslech)

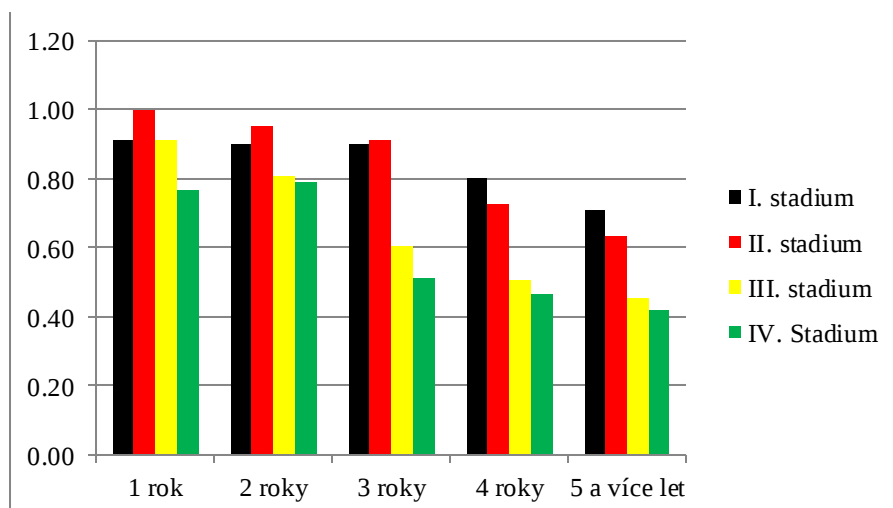
2003 - 2008	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 let a více
I. stadium	1	1	1	3	5
II. stadium	1	2	4	3	6
III. stadium	4	5	3	2	7
IV. stadium	7	6	1	1	3
Celkem	13	14	9	9	21

V prvním stadiu přežilo pět a více let 5 pacientů, ve druhém stadiu přežilo pět a více let 6 pacientů. Ve třetím stadiu přežilo pět a více let 7 pacientů a ve čtvrtém stadiu přežilo pět a více let 3 pacienti.

Tabulka č. 3 – výpočet pomocí Kaplan Meier grafu (v procentech)

t (rok)/ S (t)	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 a více let
I. stadium	0,91	0,90	0,90	0,80	0,71
II. stadium	1,00	0,95	0,91	0,73	0,64
III. stadium	0,91	0,81	0,61	0,51	0,46
IV. Stadium	0,77	0,79	0,51	0,47	0,42

Graf č. 1 – výpočet pomocí Kaplan Meier grafu

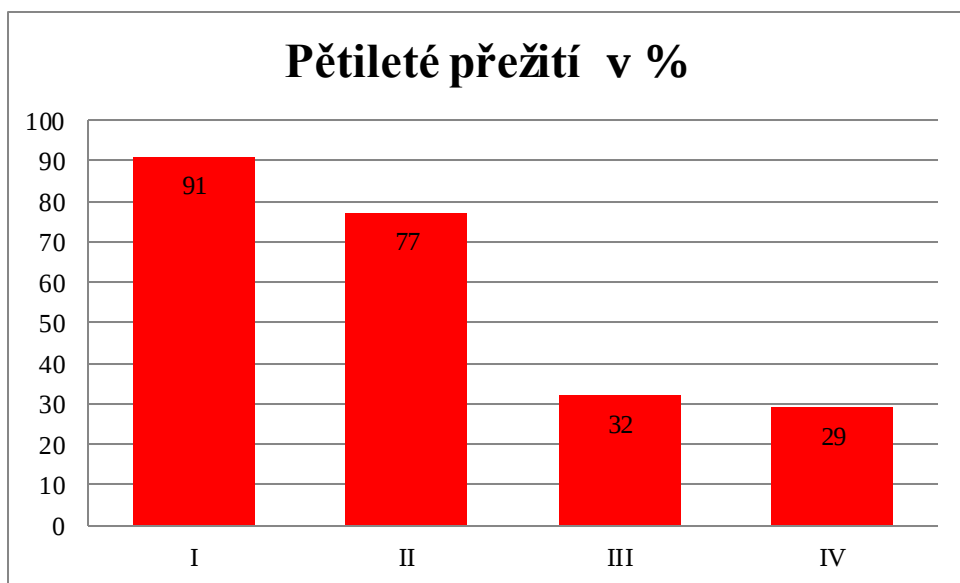


8.3 Porovnání s odbornou literaturou

Tabulka č. 4 – procentuelní statistika uváděná v odborné literatuře

Stadium	Pětileté přežití %
I	91
II	77
III	32
IV	29

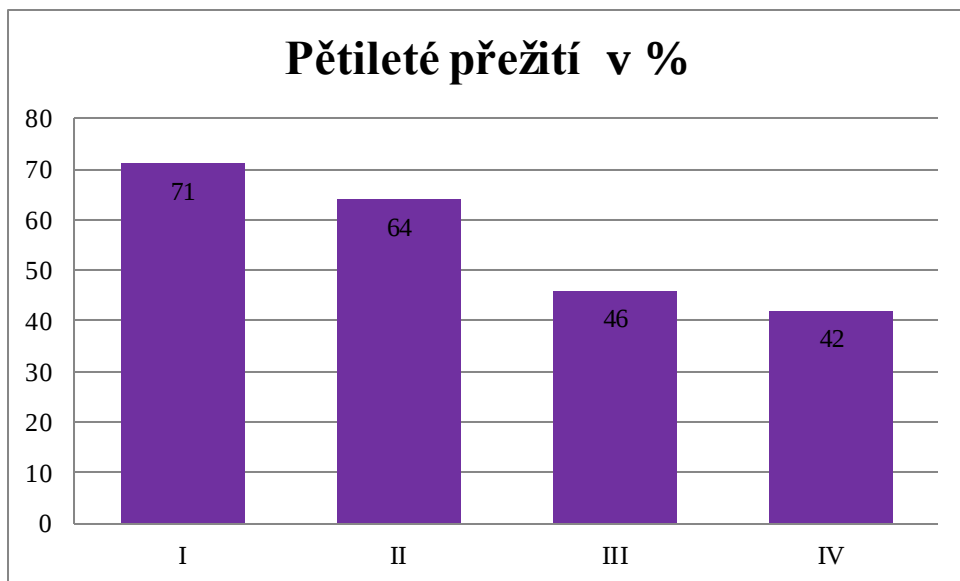
Graf č. 2 - Pětileté přežití % - uváděné v odborné literatuře



Tabulka č. 4 – procentuelní statistika přežití u sledovaných pacientů

Stadium	Pětileté přežití %
I	71
II	64
III	46
IV	42

Graf č. 3 - Pětileté přežití u sledovaných pacientů



9 Diskuse

V první části své bakalářské práce jsem se zabývala všeobecnými údaji o karcinomu v ORL oblasti, jako je etiologie a epidemiologie, rizikové faktory, diagnóza, TNM klasifikace a léčba.

V druhé části jsem se soustředila na zpracování údajů získaných během své praxe na oddělení radioterapeutické onkologie v Krajské nemocnici v Liberci. V letech 2003 – 2008 bylo v Liberci ozařováno 85 pacientů s diagnózou rakoviny v ORL oblasti což jsou 4% z celkového množství ozařovaných pacientů s diagnostikovanou rakovinou.

Z výsledků a bližšího zkoumání jsem zjistila, že největší zastoupení je u diagnózy C32 (Hrtan) a nejmenší zastoupení je u diagnózy C14 (Laryngofarynx).

Z průzkumu je zřejmé, že se má hypotéza z poloviny potvrdila. Ve srovnání s odbornou literaturou se má statistika shoduje v klesající tendenci přežití pacientů, ale procentuelně je rozdílná od celostátní statistiky.

Část, která se neshoduje s literaturou, je ovlivněna tím, že odborná literatura má statistiky pouze pro celou republiku. Moje statistické zpracování se týká pouze nemocnice Liberec. Dalším faktorem, který ovlivnil zpracování mé statistiky, je fakt, že část pacientů po ozařování se nedostavili ke kontrolám nebo chodí na kontroly dle spádové oblasti. Tudíž nelze dohledat jejich současný stav.

Při vyhledávání dat, jsem byla překvapena skutečností, že část lidí, kterým byl diagnostikován karcinom v ORL oblasti, jsou ochotni podstoupit léčbu, avšak po ukončení léčby zřejmě mají pocit, že jsou vyléčení. I přes upozornění lékařů na důležitost následných kontrol, tyto kontroly podceňují a ve většině případů se na ně bohužel nedostavují. Z toho důvodu se převážná většina těchto pacientů vrací s recidivou, kdy již může být pozdě na kurativní léčbu.

10 Závěr

Zpracováním tématu Výsledky léčby po ozařování nádorů hlavy a krku jsem se dozvěděla nové poznatky o tomto onemocnění a zároveň jaké jsou celkové možnosti léčby.

Ve vlastní práci je popsán současný stav tohoto onemocnění, rizikové faktory vzniku nádorů hlavy a krku, jeho diagnostika, TNM klasifikace a následná léčba. Existuje ještě jeden druh léčby, který jsem ve své práci nepopsala, neboť u nás v České republice je pro pacienty momentálně nedostupný. Jedná se o protonovou léčbu. Ráda bych zde uvedla hlavní přednosti protonové léčby ve srovnání s dosud používanou konvenční radioterapií.

- Minimální poškození zdravých tkání a z toho vyplývající možnost léčby nádorů v blízkosti důležitých tělesných orgánů – zcela zásadní při léčbě nádorů dětského věku.
- Nízké riziko vedlejších účinků v průběhu i po ukončení léčby zářením a rychlejší zotavení pacientů po ukončení léčby.
- Přesné cílení nádoru a maximální ochrana zdravé tkáně a související nižší riziko vzniku sekundárních zhoubných nádorů.
- Vysoká pravděpodobnost úplného zničení (eradikace) nádorových buněk (rakoviny) a šance na dlouhodobé přežití pacientů.
- V konečném důsledku šetření nákladů na následnou zdravotní i sociální péči nevyléčeného pacienta nebo pacienta s významnými vedlejšími účinky léčby.

Cílem mé práce bylo získat údaje o pacientech s karcinomem v ORL oblasti, kteří byli ozařováni v Krajské nemocnici Liberec. Výsledkem je provedená statistika za období 2003 – 2008. Dalším cílem bylo porovnat tyto získané údaje s odbornou literaturou. Výsledky mé práce částečně potvrdily hypotézu, že výsledky nasbírané na radioterapeutickém oddělení Krajské nemocnice Liberec budou shodné s údaji v odborné literatuře.

Doufám, že má práce splní očekávání čtenářů a poskytne jim další cenné informace v oblasti nádorů hlavy a krku.

11 Seznam literatury

1. Klener Pavel, Klinická onkologie, Praha: Galén, 2002, ISBN 80-7262-151-3
2. Šlampa Pavel, Petera Jiří et al., Radiační onkologie, Praha: Galén, 2007, ISBN 978-80-7262-469-0
3. Rejthar Aleš, Vojtěšed Bořivoj, Obecná patologie nádorového růstu, Praha: Grada, 2002, ISBN 80-247-0238-X
4. Konečný M., Prevalence nádorů v České republice, Brno: Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, 2008, ISBN 978-80-903255-2-4
5. Adam Zdeněk, Vorlíček Jiří, Vaníček Jiří a kolektiv, Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Praha: Grada, 2004, ISBN 80-247-0896-5
6. Kostřica R., Smilek P.: Současná komplexní léčba nádorů hlavy a krku, Brno: Vydavatelství Masarykovy univerzity, 2003, ISBN 80-210-3061-5
7. Toman J. Mazánek J.: Nádory úst a obličeje, Praha: Vydavatelství Avicenum, 1982, ISBN 08-050-82
8. Národní onkologický registr
9. Novotný Jan, Vítek Pavel a kolektiv, Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů, Praha: mladá fronta, 2012, ISBN 978-80-204-2663-5
10. Skála Bohumil, Miškovská Zuzana, Daneš Jan, Obecně preventivní a vyhledávané postupy u nádorových onemocnění v primární péči: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2011, Praha: Společnost všeobecného lékařství, ČSL JEP, 2011, ISBN: 978-80-86998-49-7
11. Geryk Edvard, Kolcová Věra, Žáček Vladimír, Trendy počtů onkologicky nemocných v České republice, Brno: Občanské sdružení podpory zdraví a onkologické prevence, 2000, ISBN: 80-902266-6-3-7
12. Vorlíček Jiří, Vyzula R., Adam Z. a spol., Praktická onkologie, Praha: Grada, 2000, ISBN: 80-7169-974-8
13. Slaviček Aleš, Operace hrtanu, Praha: Triton, 2000, ISBN: 80-7254-130-7

14. Toman Jaroslav, Mazánek Jiří, Nádory úst a obličeje, Praha: Avicenum, 1982
15. Laco Jan, Lidské papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu, Praha: Galén, 2012, ISBN: 978-80-7262-874-2
16. Klener Pavel, Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, Praha: Grada, 2010, ISBN: 978-80-247-2808-7
17. Klinická onkologie, časopis České a Slovenské onkologické společnosti, Praha: ČSL JEP, 2008 – 2012
18. Vorlíček Jiří, Onkologie, Praha: Triton, 2012, ISBN: 978-80-7387-603-6
Geryk Edvard a kolektiv, Srovnání výskytu zhoubných novotvarů, Praha: Galén, 2004, ISBN: 80-7262-254-4
19. Komárek Lumír a kolektiv, Prevence nádorových onemocnění v primární péči, Praha: Centrum zdraví, 2000, ISBN: 80-7071-155-8
20. Hybášek Jan, Choroby hrtanu, Praha: Zdravotnické nakladatelství, 1950
21. Šiffnerová Hana, Radioterapie I., České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2007
22. Šiffnerová Hana, Radioterapie II., České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2007
23. Stivarová Bohumila, Bakalářská práce – Vliv faktorů životního stylu na incidenci a průběh nádorů v ORL oblasti, vedoucí práce MUDr. František Horák, Olomouc, 2009
24. Záškodný Přemysl, Freitinger Skalická Zuzana, Kozlovská Dagmar, Úvod do praktika z radiologické fyziky, České Budějovice: Jihočeská univerzita, Zdravotně sociální fakulta, 2005

Internetové odkazy

25. <http://www.uzis.cz/system/files/novot2009.pdf>
26. <http://www.hledamzdravi.cz/>
27. <http://www.linkos.cz/>
28. <http://www.svod.cz/>

29. <http://www.erbitux.cz>
30. <http://www.nemlib.cz>
31. <http://www.medcalc.org/manual/kaplan-meier.php>
32. www.radiologyinfo.org/
33. www.igrt.com/