

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Výsledky léčby po ozařování nádorů hlavy a krku

bakalářská práce

Autor práce: Petra Oherová
Studijní program: Zdravotně sociální fakulta
Studijní obor: Radiologický asistent
Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová Ph.D.
Datum odevzdání práce: 15. 8. 2013

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 treatment 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 stagnant. However mortality rates still remain 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 parallelly 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 collaboration will ensure an 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 15. 8. 2013

.....

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	14
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>	22
5.1.2	<i>Paliativní chirurgie</i>	23
5.1.3	<i>Rekonstrukční chirurgie</i>	23
5.2	RADIOTERAPIE	23
5.2.1	<i>Teleterapie</i>	25
5.2.2	<i>Brachyterapie</i>	26
5.3	CHEMOTERAPIE	28
5.3.1	<i>Neoadjuvantní podání</i>	30
5.3.2	<i>Adjuvantní podání</i>	31
5.4	BIOLOGICKÁ LÉČBA	32
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	39
9	DISKUSE	41
10	ZÁVĚR.....	42
11	SEZNAM LITERATURY	43

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 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.

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 České republice se diagnostikuje asi 1 150 případů ročně, 650 lidí s tímto onemocněním každý rok zemře (tj. zhruba tolik jako u karcinomu děložního hrdla).

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 porovнала 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 Středozevnímu moři. Nejméně těchto nádorů je diagnostikováno ve Švédsku a Anglii (9 - 10 na 100 000 obyvatel) a nejvíce ve Francii, kde jsou nádory oblasti hlavy a krku stejně časté jako nádory plic (přibližně 50/100 000 obyvatel).

U žen se tyto typy nádorů (zatím) vyskytují méně často než u mužů (průměrně 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).

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 Středozevnímu 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 benzpyrenu. 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 konzervářství.

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. Důležité je pro nemocného i pro ošetřujícího lékaře. 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 průšních 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 záchytem 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 2002 jako 6. vydání, česká verze je k dispozici od roku 2004. 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.

TNM systému nádorové klasifikace se používá k popisu malignity u nemocných dosud neléčených. Nazývá se předléčebná klinická klasifikace a označuje se TNM. Je-li klasifikace doplněna dalšími nálezy, které se získaly při operaci a vyšetřením operačního materiálu, nese název pooperační histopatologická klasifikace a označuje se

pTNM. K vyhodnocení terapie je nejdůležitější předléčebná klinická klasifikace. Rozsah choroby se stanoví na základě klinického vyšetření, včetně metod radiodiagnostických a endoskopických, každý tumor musí být vyšetřen histologicky.

Popis nádoru se nesmí v dalším průběhu choroby měnit, jestliže nemáme jistotu, do které kategorie T, N anebo M nádor zařadit, je třeba vždy zvolit nižší kategorii. Jednotlivé kategorie TNM se zpřesňují číselným označením a lze je sestavit do klinických stadií.

4.2 Jednotlivé kategorie jejich stanovení

Symbolem T se charakterizuje rozsah primárního tumoru.

TO: bez známek primárního tumoru

Tx : primární tumor nelze hodnotit

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 dřeň, PLE – pleura, EYE – oko a jiné.

Symbolem G se označuje stupeň buněčné diferenciace – 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 resektů 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 má klíčové postavení a pro počáteční stadia je prvotní léčebnou modalitou. U malých nádorů se provádí exstirpace primárního ložiska nebo jeho elize s bezpečnostním lem, která zpravidla zaručuje vyléčení nebo dlouhodobou remisi. U pokročilejších nádorů je úspěch chirurgického výkonu podmíněn širokou excizí do zdravé tkáně nebo subtotální resekci, což se zpravidla neobejde bez nepříjemných následků, jak anatomických (estetické znehodnocení obličeje), tak i funkčních (polykací poruchy, poruchy fonace). Proto se výkony, které mají zachovat postižený orgán, kombinují s dalšími modalitami. K chirurgickému ošetření patří též exstirpace solitární uzliny nebo exenterace skupiny uzlin (např. submandibulárního prostoru), popř. jednostranná či oboustranná direkce krčních uzlin. Ve složitých anatomických

poměrech je direkce technicky náročným výkonem. Zpravidla se doplňuje následnou radioterapií. Chirurgie má své místo rovněž v léčbě pokročilých nádorů při progresi onemocnění po selhání jiných léčebných metod (salvage surgery). V těchto situacích si operace zpravidla vyžádá mailující výkony, může však zabránit bezprostřednímu ohrožení života nemocného (obnova průchodnosti polykacích a dýchacích cest). Konečně se chirurgie uplatní rekonstrukčními výkony, které po předchozích operacích s defigurací obličeje přinášejí nemocnému naději na kosmetickou úpravu a jeho další společenské uplatnění. 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 nekrotické tkáně, 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 modalit 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. Radioterapie, zejména kurativní, přináší i riziko nežádoucích účinků. Pravděpodobnost kurativního účinku léčby a riziko komplikací jsou často navzájem v protichůdném postavení. I v případě paliativního ozařování je snaha, ab nežádoucí účinky nebyly horší, než jsou projevy samotného nádorového onemocnění.

Radioterapie je u nádorů hlavy a krku velmi účinnou léčebnou metodou. Samostatná radioterapie může u stadia T1 a T2 dosáhnout výsledků ekvivalentních chirurgické léčbě. Proti chirurgii má radioterapie výhodu v menší incidenci funkčních a kosmetických defektů. U nádorů laryngu se dává radioterapii přednost před operací. Pro pokročilé inoperabilní nádory v určitých lokalizacích (např. v nazofaryngu) může být radioterapie jedinou použitelnou léčebnou metodou, jindy v návaznosti na operaci signifikantně prodlužuje bezpříznakové období i celkovou dobu přežití. Používá se zevní ozáření z vysokoenergetických zdrojů, úspěch léčby závisí na celkové ložiskové dávce a na přesném naplánování. V průběhu posledních 25 let se standardní dávka záření ustavila v Evropě 2,2-2,5 Gy do celkové dávky 50-55Gy (proti USA, kde je používáno dávek 1,2-2,0 Gy do celkové dávky 65-74 Gy). K vytvoření dávkovacího schématu došlo empiricky z pozorování regenerace zdravých tkání v průběhu radioterapie.

Je nutná pečlivá hygiena dutiny ústní, rozmělněná strava, zabezpečení přívodu tekutin a potravy (i za cenu umělé výživy). Obdobné reaktivní změny jsou samozřejmě i na kůži vstupních ozařovaných polí. Mnohá protinádorová chemoterapeutika mohou zvyšovat slizniční nebo i kožní reakci (5-fluorouracil, aktinomycin D, doxorubicin, metotrexát, platinové deriváty a taxany). V rámci agresivnější léčby nádorů hlavy a krku užívané v současnosti je nutno s touto skutečností počítat. Mukositida ovlivňuje dobu léčení a je tedy hlavním limitujícím faktorem aplikování dávky záření, a tím dlouhodobého efektu záření na normální zdravé tkáně.

Pozdní poozařovací změny se projevují ztenčením nebo naopak fibrózou kůže a podkoží (může vést až k trismu). Naopak po akutní reakci jsou pozdní změny více

závislé na velikosti celkové dávky nežli na velikosti denní frakce. V závislosti na velikosti celkové dávky záření dochází i ke změnám funkce slinných žláz, projevující se snížením množství slin, které může být i trvalé. Se snížením množství slin souvisí i změna chemického složení obsahu dutiny ústní projevující se změnami mikrobiologického složení v dutině ústní, a tím dochází ke zvýšení kazivosti zubů. Z těchto důvodů je nutná sanace dutiny ústní před započatím radioterapie. Pokud je nutná extrakce zubů, je nutno ji provést 2 až 3 týdny před započatím radioterapie, protože pokud je prováděna až v období po ozáření, hrozí vznik osteoradionekrózy.

Moderní radioterapeutické ozařovací přístroje využívají techniku přesného vymezení svazku záření, možnosti tvarování ozařovaného pole, umožňují vpravení dostatečné dávky záření do cílového objemu. Použití urychlených elektronů k ozáření regionálních lymfatických uzlin umožňuje vpravení tumoricidní dávky záření bez rizika poškození míchy. K přesnému stanovení ozařovaného objemu se používají vyšetření CT, NMR, výpočet na 3D (trojrozměrné plánovací konzole).^[1, 2, 10, 21]

5.2.1 Teleterapie

Zevní radioterapie je nečastěji používanou metodou ozařování. Při této metodě je zdroj záření umístěn mimo pacienta, jedná se tedy o ozařování zvnějšku a zdálky. V počátcích radioterapie byly k dispozici jen takové zdroje záření, které umožňovaly pouze destrukci nádorových ložisek uložených na povrchu. K léčbě nádorových ložisek ve větší hloubce pod povrchem bylo možné přistoupit až po vývoji rentgenek pracujících s napětím 200 – 250 keV. Radiofory plněné sloučeninami radioaktivního prvku radia a rentgenové zařízení dávající záření X s energií 45 až 250 keV byly prakticky až do poloviny 20. let 20. století jedinými ozařovacími zdroji na všech terapeutických pracovištích. Od 60. let se rozvíjí tzv. megavoltážní terapie, při níž se používá zejména záření γ u nuklidů ^{60}Co a ^{137}Cs nebo urychlených elektronů a jimi vyvolaného brzdného záření většinou s energií 6 – 25 MeV (lineární urychlovače, betatrony). Betatrony s energií X až 45 MeV byly nahrazeny lineárními urychlovači

skýtajícími řadu technických a provozních výhod. Mezi hlavní důvody jejich širšího použití patří dobrá kvalita geometrických parametrů a jejich stabilita v průběhu životnosti přístroje, současná možnost produkce fotonových a elektronových svazků, stálost dávkového příkonu s možností jeho změny a nepřítomnosti radioaktivního zdroje.^[1]

Megavoltážní terapie má ve srovnání s již obsoletní hloubkovou rentgenovou terapií tyto zásadní přednosti:

- Nízkou povrchovou dávkou (efekt šetření kůže)
- Vyšší procentuální hloubkovou dávkou, danou vyšší energií záření a větším OK (80 – 100 cm), které je umožněno vyšším dávkovým příkonem
- Stejnou absorpci v kostech i v měkkých tkáních
- Menší rozptyl do stran (menší polostín)
- Nižší integrální dávkou

Akcelerovaná radioterapie spočívá v aplikaci více vyšších denních dávek (1,6-1,7 Gy) aplikovaných dvakrát denně, takže celková doba radioterapie je kratší (je lehce menší i celková dávka záření 57-60 Gy) než u konvenční radioterapie. Výsledky jak časně, tak pozdní odpovídají konvenční radioterapii, předností je zkrácení pobytu nemocného v nemocnici na polovinu.^[2]

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]

Kombinace chirurgie a radioterapie

Mnoho studií srovnává výsledky použití samotné chirurgie nebo radioterapie. Tyto modalitty dosahují u I. a II. stádia choroby srovnatelné lokoregionální kontroly v rozmezí 75-90 %. Naproti tomu samotnou modalitou ve III. a IV. stadiu lze dosáhnout lokoregionální kontroly v rozmezí 15-25 %. Proto se ve standardní terapii u těchto stádií obě léčebné modalitty kombinují.

Radioterapie může být použita předoperačně nebo pooperačně. Smyslem předoperačního ozáření je sterilizace mikroskopického rozsevu vně operačního pole, zmenšení nádorové hmoty, zlepšení operability. Předoperační ozáření teoreticky snižuje riziko diseminace nádorových buněk. Obvyklé dávkování je 50 Gy konvenční frakcionací.

Pooperační ozáření je ztíženo pooperačními jizevnatými změnami, proto je nutná aplikace 60 Gy konvenční frakcionací. Pooperační radioterapie má význam u nemocných s vysokým rizikem lokoregionálního relapsu.

Chemoterapie může posílit účinek záření:

- ✓ Zvýšením citlivosti ozařovaných tkání, kterého lze dosáhnout podáváním některých halogenovaných pyrimidinových analog (iododeoxyuridin – IdU, bromodeoxyuridin – BrdU), jež se inkorporují do DNA a zvyšují její fragilitu

vůči záření. Nepříliš přesvědčivé účinky této metody v klinické praxi lze vysvětlit nejspíše tím, že v hypoxické nádorové tkáni je výrazně omezená inkorporace halogenovaných pirimidinů do DNA.

- ✓ Inhibicí opravy DNA poškozené radioterapií, kterou působí některá cytostatika (neomycin, aktinomycin D) blokadou enzymů odpovědných za opravu DNA poškozené zářením.
- ✓ Ovlivněním cytotkinetiky, resp. navozením synchronizace. Vzhledem k tomu, že buňky nacházející se v různých fázích buněčného cyklu jeví rozdílnou citlivost k záření, je cílem synchronizace převést převážnou část buněčné populace do fáze, která je zářením nejzranitelnější. K synchronizační chemoterapii se používala hydroxyurea. Nepřesvědčivé klinické efekty této léčby vyplývají nepochybně z obtíží sladit asynchronně probíhající buněčné cykly v populaci a najít časový interval následného ozáření tak, aby se převážná část populace ocitla při ozáření právě v radiosenzitivní fázi buněčného cyklu.
- ✓ Uplatněním kyslíkového efektu působí chemoterapie tak, že zmenší velikost nádoru. Přitom se sníží intratumorózní tlak, což vede k otevření kapilár a ke zlepšenému zásobení nádorové tkáně kyslíkem. Také difúze kyslíku k nádorovým buňkám je u menšího nádoru snazší.
- ✓ Aplikací radioprotektivních látek se posílí účinnost radioterapie nepřímo, neboť se zvýší tolerance zdravých tkání.^[1, 23]

5.3 Chemoterapie

Chemoterapie je metoda, která využívá k léčbě nádorových onemocnění účinek chemických sloučenin. Ačkoliv první cytostatika byla zaváděna do onkologické léčby již ve druhé polovině čtyřicátých let 20. Století, širšího uplatnění se chemoterapie dočkala až v průběhu šedesátých let. Původně doplňková metoda nabyla významu metody základní a stala se ve své indikační oblasti rovnocennou chirurgické léčbě a radioterapii. Bouřlivý rozvoj této disciplíny a přísun nových cytostatik do klinické praxe

vedl až k nekritickému přeceňování možností chemoterapie. Střízlivé zhodnocení předností, rizik a limitů chemoterapie vedlo postupně ke skepsi a předpovědím, že tato metoda „nepřežije“ rok 2000.

Obě extrémní stanoviska se ukázala jako nesprávná. Nelze pochybovat o tom, že přes rozvoj nových zaváděných léčebných metod využívajících protinádorový účinek různých biomodulátorů i přes první pokusy s genovou terapií nádorů zůstane chemoterapie i v příštím desetiletí důležitou součástí komplexní protinádorové léčby. Stala se totiž nepostradatelným doplňkem lokoregionálních metod (chirurgické léčby a radioterapie), neboť může ovlivnit rovněž diseminované onemocnění.

Použití chemoterapie jako hlavní léčebné metody je omezeno řadou faktorů, které budou probrány v dalších kapitolách. Zásadní důležitost připadá citlivosti nádoru k chemoterapii. Ta je rozdílná u různých nádorových onemocnění. Chemoterapie v moderním pojetí se tedy stala v řadě případů metodou kurativní, ať již v samostatném podání nebo častěji v návaznosti na jiné léčebné metody. V mnoha dalších případech je chemoterapie velmi účinnou metodou paliativní, umožňující zlepšit kvalitu života nemocných a prodloužit dobu přežití.

Cytostatika dnes mají místo v následujících situacích:

- jako úvod při léčbě místně pokročilých nádorů
- jako součást chemoradioterapie
- v paliativní léčbě pokročilých nádorů

Pro léčbu cytostatiky je důležitá analýza celkového stavu nemocného, stav výživy, místo výskytu nádoru a jeho rozsah, postižení oblastních uzlin a další faktory. V indikaci recidivujícího či metastatického onemocnění bylo vyzkoušeno velké množství cytostatik. Při použití cytostatik u pokročilého onemocnění bylo prokázáno 15 – 30 % objektivních remisí krátkého trvání (3 – 5 měsíců). Možný přínos chemoterapie zde spočívá spíše ve zmírnění symptomů, způsobených tlakem rostoucího nádoru. Kombinační režimy jsou doporučovány u mladších pacientů v dobrém stavu.

Uvedení nových účinných protinádorových přípravků vytvořilo předpoklady pro vyvinutí nových režimů, které se zaměřily nejen na zvýšení procenta léčebných remisí,

ale též na prodloužení života a zlepšení kvality života pro nemocné s nádory hlavy a krku.

Z nových cytostatik se paclitaxel v současné době považuje na základě klinických výsledků za jednu z nejúčinnějších látek v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku. ^[16, 17, 21]

5.3.1 Neoadjuvantní podání

Standardní léčbou pokročilých resekabilních nádorů oblasti hlavy a krku je chirurgie a postoperační radioterapie. Tímto postupem však může být vyléčeno pouze 30 % nemocných, přeživší nemocní jsou postiženi význačnou morbiditou, ztrátou hlasu, poruchou polykání, zavedením kanyly apod. Chemoterapie může hrát pozitivní roli při neoadjuvantním podání v léčbě pokročilých nádorů T3-T4, N2-N3, M0. Údaje mnohých starších studií uvádějí 60 – 90 % remisí, z toho 20 – 50 % remisí kompletních, dosažených v této indikaci. Důležité je i zjištění, že u nemocných s kompletní remisí byla potvrzena negativní biopsie u 30 – 70 % léčených nemocných. Koncepce neoadjuvantního podání cytostatik je u nádorů hlavy a krku extenzivně studována více jak 15 let.

Představuje podání několika cyklů chemoterapie u dosud neléčených nemocných s lokálně pokročilým nádorem. Po aplikaci chemoterapie je hodnocen výsledek a nemocní jsou dále předáni k chirurgickému zákroku s kurativním záměrem, nebo k radioterapii. Postup vyžaduje týmovou spolupráci a plán léčby stanovený v době diagnózy. Racionálnost neoadjuvantního podání cytostatik je založena na matematickém modelu buněčné kinetiky a získané lékové rezistence. ^[1, 23]

Neoadjuvantní podání je zdůvodněno:

- 1) Snadnějším dopravením účinné látky k nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní.
- 2) Včasná chemoterapie může snížit výskyt rezistentních klonů.

- 3) Zmenšení nádorové nálože může mít za následek méně extenzivní chirurgický výkon.
- 4) Zmenšení nádorové nálože představuje příznivější situaci pro následující radioterapii.
- 5) Časnou eradikací mikrometastáz.
- 6) Lepší tolerancí chemoterapie u dosud neléčeného nemocného.

5.3.2 Adjuvantní podání

Adjuvantní podání cytostatik v komplexní léčbě nádorů hlavy a krku se záměrem eradikace mikrometastáz nebylo předmětem zájmu intenzivního studia. Tento postup byl stimulován pozitivními výsledky adjuvance u nádorů prsu nebo zažívacího traktu. Sedm randomizovaných studií hodnotilo účinek adjuvantního podání cytostatik, avšak bez průkazu ovlivnění přežití.

Kombinace raditerapie a chemoterapie

Při kombinaci záření a chemoterapie sledujeme záměr, aby se účinek záření a cytostatik sumoval ve smyslu letálního účinku na nádorovou tkáň a zeslabil v účinku na zdravou tkáň. Chemoterapie může zesílit účinek záření např. zvýšením citlivosti ozařovaných tkání, inhibicí opravy DNA poškozené radioterapií, navozením synchronizace (kdy úspěch synchronizace znamená, že se záření aplikuje v takovém intervalu po chemoterapii, kdy se většina nádorové populace dostala do buněčné fáze citlivější k záření) a aplikace radioprotektivních látek, které zvýší toleranci zdravých tkání.^[21]

V praxi se uskutečňuje:

- chemoterapie před ozářením;
- současná aplikace chemoterapie a záření;
- chemoterapie po záření.

Použití současné radioterapie a chemoterapie je atraktivní metodou, když zvážíme, že 60 % nových nádorů oblasti hlavy a krku představují místně pokročilá, ale nemetastazující onemocnění.

5.4 Biologická léčba

Významným krokem vpřed je zavádění biologické terapie, která se v léčbě recidivujících a metastatických nádorů stává již realitou. Jednou z nevýhod tradiční terapie je nedostatek selektivity a toxicita. Z toho důvodu se v onkologii staly atraktivní inhibitory signální soustavy, které se specificky vážou na preferenční nádorové cíle a je s nimi spojena výrazně nižší toxicita. Otevírá se tak nová kapitola v léčbě nádorů ORL oblasti.

V posledních letech dochází v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku k určitému posunu v léčebných postupech. Jsou to snahy o použití léčebných metod zachovávajících orgán, nové metody frakcionace radioterapie, současné použití chemoterapie a radioterapie a brachyterapie. Konvenční léčba není pro většinu nemocných s nádory přístupem adekvátním. U mnoha nemocných není účinnou, jelikož jejich nádory jsou na chemoterapii nebo radioterapii rezistentní. Snahy překonat rezistenci vysokými dávkami cytostatik nebo radioterapie mají za následek velkou toxicitu a poškození normálních tkání, když hlavním problémem je nedostatek specifiky. Současné pokroky v molekulární biologii dokumentují roli genetických změn v tumorigenezi a vedly k vývoji nových léčebných přístupů, které se zaměřují na léčení nádorů dle jejich příčiny, na molekulu DNK, nebo specifičtěji na zmutovaný gen, který se účastní na počáteční maligní transformaci. Geny, které jsou zaujaty do regulace buněčné profílace, mají hlavní význam při vývoji maligního fenotypu.

Genová terapie může být definována jako uvedení genetického materiálu do buňky za účelem modifikace jejích buněčných funkcí. Transfer může být proveden in vivo – gen je uveden do organismu, nebo ex vivo – kde nádor je odstraněn, je dodán genetický materiál a buňky jsou vráceny zpět nemocnému. Genetický materiál může být

chemický, fyzikální nebo virový. Genová terapie má potenciál zasáhnout nádorové buňky při ušetření normální tkáně. Pro vývin účinné genové terapie maligních onemocnění existuje celá řada překážek. Jednak najít vhodné zásahové místo v molekule nebo buněčnou aberaci, dále zasáhnout pouze buňky nádorové bez poškození buněk normálních.

Je zde konečně i nebezpečí, že hostitel dané agens odvrhne jako cizorodou bílkovinu. Pro genovou terapii jsou nádory oblasti hlavy a krku mimořádně vhodné. Jsou většinou dobře viditelné a přístupné a umožňují intratumorální nebo místní terapii. Molekulární alterace, jako mutace p53, amplifikace D1 cyklinu a poruchy regulace epidermálního růstového faktoru se u nádorů oblasti hlavy a krku vyskytují velmi často. Potenciální použití genové terapie v této oblasti je v léčbě recidiv nebo při adjuvantním podání. Také lokalizované vzdálené metastázy jsou jinou potencionální indikací. Je několik strategií genové terapie. Nejvíce informací je o „replacement gene therapy „. Normální buňky mají schopnost regulovat vlastní buněčný cyklus a apoptózu. Nádorová buňka tuto schopnost ztratila díky mutacím a poruše regulátorů buněčných cyklů.

Genová terapie je v současné době v plenkách a má mnoho problémů. Je ale možné, že tento postup jednou změní léčbu nádorů oblasti hlavy a krku. Budoucnost genové terapie může být ve spojení s chemoradioterapií. ^[16, 17, 23]

6 Oddělení radiační onkologie nemocnice Liberec

Radiační onkologie poskytuje nemocným léčbu ionizujícím zářením. Jsou zde převážně léčeni nemocní se zhoubnými novotvary. 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 teleradioterapie (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. brachyradioterapie – vnitřní ozařování nebo stereotaktické ozařování), zajistí lékaři oddělení péči na jiném pracovišti v ČR.

Stěžejními ozařovacími přístroji pro léčbu nemocných se zhoubnými novotvory 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.

Sledovaným 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 $\hat{S}(t_1) = 1 - d_1/Y_1$ ε

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

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.

Z celkového počtu sledovaných mělo 25 pacientů recidivu. Z toho devět pacientů mělo recidivu do jednoho roku, jedenáct po dvou letech, tři po třech letech, jeden po čtyřech letech, a jeden pacient po sedmi letech.

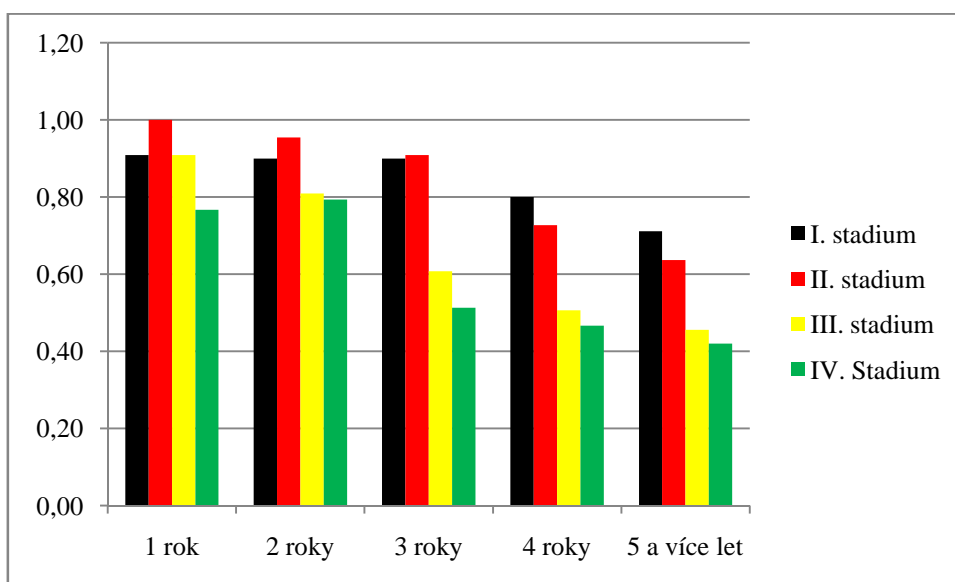
Tabulka č. 2 – statistika přežití (v číslech)

2003 - 2008	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 let a více
I. stadium	1	1	1	3	5
II. stadium	1	1	4	2	6
III. stadium	4	4	2	1	7
IV. stadium	6	6	1	1	3
Celkem	12	12	8	7	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

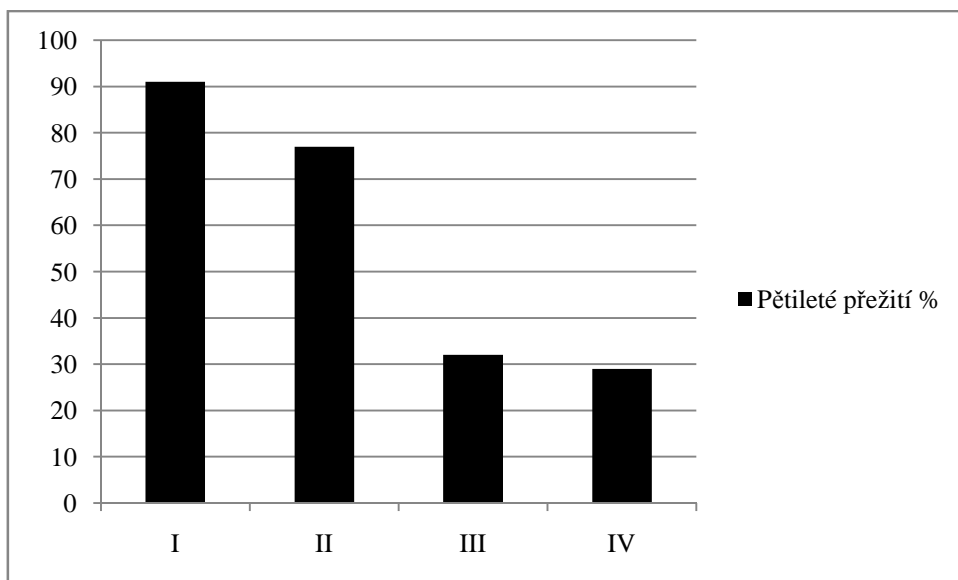


Graf přežití v procentech

8.3 Porovnání s odbornou literaturou

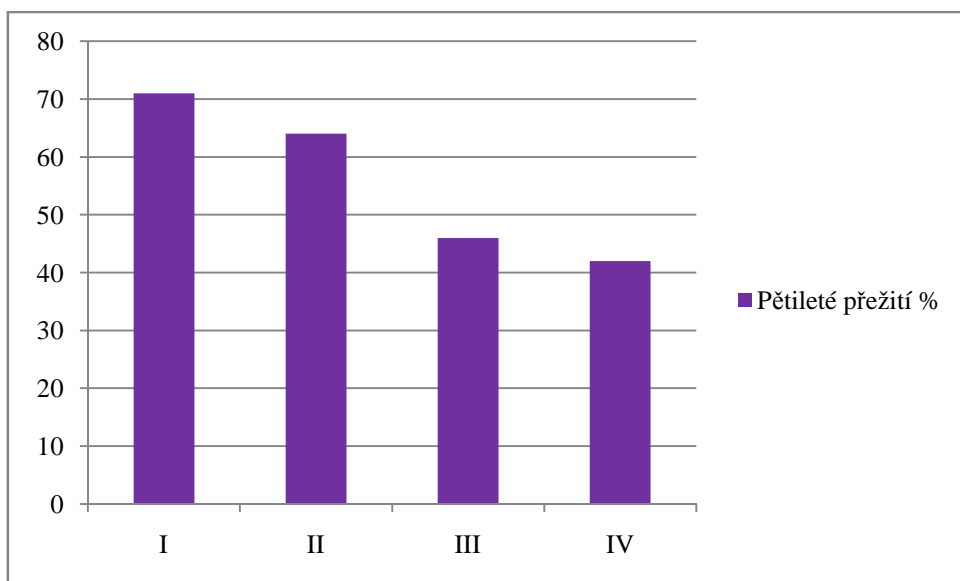
Tabulka č. 4 – procentuelní statistika uváděná v odborné literatuře

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



Tabulka č. 4 – procentuelní statistika přežití u sledovaných pacientů

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



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 procentuálně 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.

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 nevléčeného 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, Vojtěšel 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 Jíří a kolektiv, Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Praha: Grada, 2004, ISBN 80-247-0896-5
6. Kostfíca 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. Slavíček 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>